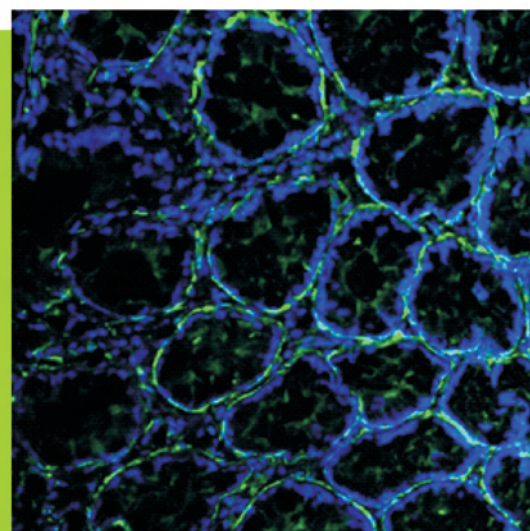
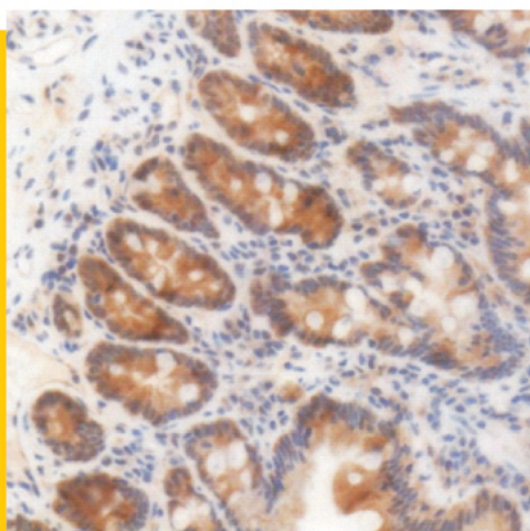


Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8

kreditpont

- Az autizmus genetikája
- Vitaminok és antioxidánsok cystás fibrosisban
- Gyermekgyógyászati ultrahangvizsgálat
- Kawasaki-betegség
- Insulinrezisztencia gyermekkorban
- Visszaemlékezés Waltner Károlyra

A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata

Szerk.: Ujhelyi Enikő

Medicina Könyvkiadó Zrt., 2014.

Balla György akadémikus
könyvrecenziója

A gyermekintenzív ellátás hazánkban az egyik legfiatalabb szubspecialitás. Megteremtésében és az első szakvizsgák lebonyolításában magam is szívesen tevékenykedtem. E területen jelentős előrelépést jelent az Ujhelyi Enikő szerkesztésében, a Medicina Kiadó gondozásában megjelent új magyar nyelvű tankönyv. Nem csupán a gyermekeknek lesz igen nagy haszna e tankönyv megjelenéséből, hanem azoknak is, akik a gyermekgyógyászati intenzív terápiából készülnek szakvizsgát tenni. Ugyanakkor a könyv kielégíti a már szakvizsgával rendelkező munkatársak igényeit is.

A kézikönyv 808 oldalon, összesen 10 részben, 102 fejezetben foglalkozik a gyermekintenzív ellátással. Szerkezete követi a nemzetközi trendet, a könyv kilenc része egyaránt nagyon fontos. Példaként említem az első rész alapokat áttekintő, számos ábrával és táblázattal szemléletessé tett anyagát, melyet többek között *Hirsch Tibor*, *Szabó Éva*, *Mikos Borbála*, *Hauser Balázs* (újraélesztés) és *Liptai Zoltán* írt.

A gyermekintenzív ellátás alapelemeit a 2. rész tárgyalja, aneszteziológiai kérdésekkel, a folyadék-elektrolit háztartással, monitorizálással, antimikrobás kezeléssel, sőt minőségbiztosítással is foglalkozik. A teljesség igénye nélkül e rész szerzői közül *Kövesi Tamás*, *Liszkay Gábor*, *Rudas Gábor*, *Katona Márta* nevét említeném meg.

A hazai gyermekintenzív osztályokon az elmúlt időszakban jelentős előrelépés történt a tárgyi feltételek biztosításában és törvényi szabályozásában. Ezen eszközök használatát a 3. rész fejezetei ismertetik, a légút biztosítástól a nagyfrekvenciás lélegeztetésen át a kissebészeti beavatkozásokig. A szerkesztő *Ujhelyi Enikő* mellett *Gárdos László* is a fejezetírók között található, aki mind az intenzív ellátásban, mind pedig a neonatológiában a gyakorlatban is alkalmazza a legújabb lélegeztetési módszereket.

A legösszetettebb a 4. rész, mely szervek, szervrendszerek szerint tárgyalja a gyermekintenzív ellátás legfontosabb módszereit, diagnosztikáját, terápiáját. Külön kiemelendő az összejt-transzplantált gyermekek gyermekintenzív osztályon történő kezelése c. fejezet, melyet a kötet szerkesztője írt. Irodalmi hivatkozásai a legfrissebbek, mutatják hogy hazánkban is elérhető a legmodernebb terápia, mellyel a fejlett európai országok szintjére emelkedett a gyermekintenzív ellátás. Részletes útmutatót ad a nagy kihívást jelentő területek; pl. a folyadékterápia, a sepsis ellátás, a léle-



geztetés korszerű kivitelezéséhez. A gyermekkardiológiai területen meghatározó a *Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet munkatársainak szemlélete*, és szakértelme (8 fejezet, közel 70 oldal!).

Nem hiányozhat a trauma, a toxikológia, az égés sem egy modern szakkönyvből. A drogtúladagolást *Zacher Gábor* foglalta össze.

A gyermekintenzív ellátásban a klasszikus fertőző betegségek mellett megjelennek a ragályos kórképek, sőt a XXI. század legrémisztőbb infektológiai problémái, a nosocomialis infekciók, melyeket a könyv

szerkesztője nagyon didaktikusan, világosan, és felhasználóbarát módon ismerteti.

Kellemes meglepetés a 7. rész, a neonatológiai problémák a gyermekintenzív osztályon. Sokszor nehéz meghatározni – elsősorban a neonatális-csecsemőkardiológiai problémák esetén –, hogy a beteg újszülött intenzív osztályra, vagy gyermekintenzív osztályra kerüljön-e. *Szűcs Ildikó*, *Somogyvári Zsolt*, *Szabó Miklós*, *Nobilis András* szépen összefoglalták a legújabb a neonatológiai ismereteket.

Külön erénye ennek a hatalmas munkának, hogy figyelme kiterjed az otthoni lélegeztetési gyakorlatra, parenterális táplálásra is.

A 9. részben („Új koncepciók a gyermekintenzív ellátásban”) az új és forrongó területek kaptak helyet. Megfogja az olvasót *Szabó Cecília* fejezete, mely gyermekintenzív osztályon követendő palliatív ellátással foglalkozik.

Az aneszteziológiai kérdésekkel kis terjedelemben foglalkozik a könyv, hiszen már készül a Medicina Kiadónál az új gyermekaneszteziológia szakkönyv (várható megjelenés: 2015 első félév).

Összeségében a szerkesztő vezényletével szerzőgárda (gyermekintenzív ellátás, gyermekaneszteziológia, gyermekgyógyászat, gyermekkardiológia, gyermekradiológia, gyermekneurológia, gyermektraumatológia, toxicológia, infektológia, neonatológia, gyermekhematológia, gyermeknephrológia, transzplantáció, gyermekintenzív ápolás, gyermektranszport szakértői) multidiszciplináris, igényes, gazdag ábranyaggal ellátott, olvasmányos, informatív és könnyen áttekinthető könyvet alkotott.

Kedves Kollégák!

Tisztelettel javaslom a Dr. Ujhelyi Enikő által szerkesztett „A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata” c. hiánypótló szakkönyvet, minden gyermekgyógyász, aneszteziológus és sürgősségi betegellátással foglalkozó kolléga számára. Biztos vagyok benne, hogy sikertörténet lesz ez a magyar nyelvű szakkönyv, aminek nagy példányszámú forgalmazást kívánok! Engedtesse meg számomra, hogy végezetül az előszó utolsó mondatát idézzem: „Minden kedves Olvasónak sok gyógyult gyermeket kívánok!”

Gyermekgyógyászat

„Iskola alatt azt a tisztességet kell érteni, amely a vezetőről
sugárzik munkatársaira.”
(Magyar Imre, idézi Tulassay Tivadar)

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

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
mogyorosy@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
Gyermekeorvosok Társasága tagjai
a társasági tagdíj fejében (5000 Ft,
nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen,
címlista alapján, postai úton
megkapják. Előfizetési díj másoknak:
8200 Ft/év + postaköltség.
Megrendelhető a kiadónál.

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

CÍMLAPKÉP: Veres-Székely Apor és munkatársai: Immunhisztokémiai eljárások a klinikai és az alaputatásban (lásd 319. oldal) című cikkéből. Enzimatisz alapú diamino-benzidin festéssel (bal) és fluoreszcens technikával (jobb) készült demonstratív képek humáncolon-biopsziából származó metszeteken

IN MEMORIAM

In memoriam Miltényi Miklós (1924–2014)

303

TOVÁBBKÉPZÉS

Coeliakia és familiáris adenomatosus polyposis (FAP) társulása

Boros Kriszta, Vojnisek Zsuzsanna dr., Szabados Katalin dr., Vörös Péter dr., Lestár Béla dr., Lásztity Natália dr., Veres Gábor dr.

305

Celiac disease and Familial Adenomatous Polyposis syndrome (FAP)

Reaktív arthritis – Reiter-szindróma

Györgyi Zoltán dr., Dérfalvi Beáta dr.

307

Reactive arthritis - Reiter's syndrome

A varicella és a leukaemia egymásra hatása

Szicszay Orsolya dr., Kovács Gábor dr.

309

The interaction of varicella and leukemia

Az autizmus spektrum betegség genetikája

Kékesi Anna dr., Varga Noémi Ágnes dr., Molnár Mária Judit dr.

311

Genetic background of Autism Spectrum Disorders

KUTATÓI LABORSAROK

A gastrointestinalis traktus mikrobiom meghatározása

Béres Nóra dr., Szabó Attila dr., Veres Gábor dr.

317

Determination of the gut microbiome

Immunhisztokémiai eljárások a klinikai és az alap kutatásban

Veres-Székely Apor, Pap Domonkos, Szicsz Erna dr., Vannay Ádám dr.

319

Immunohistochemistry in clinical and basic research

EEG-SAROK

Az EEG szerepe a központi idegrendszeri gyulladásos kórképek diagnosztikájában gyermekkorban

Hollódy Katalin dr.

321

The role of EEG in the diagnostic work up of central nervous system infections in childhood

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

Mire van szükség? Mi változott? Melyiket, mikor használjuk? Gyermekgyógyászati ultrahangvizsgálat – új lehetőségek

Kis Éva dr.

323

What do we needed? What has changed? Which method and when? Paediatric ultrasound - new opportunities

LEVÉL A SZERKESZTŐSÉGNEK

Splenomegalia és Gaucher-kór

Maródi László dr.

325

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Újdonságok a Kawasaki-betegség kóriszmézésében és kezelésében

Trethón András dr.

327

Update in Diagnostics and Treatment of Kawasaki Disease

A polycystás ovarium szindrómára hajlamosító kockázati tényezők és ezek csökkentése

Ságodi László dr.

333

Predisposing risk factors for PCOS and risk reduction

Az inzulinrezisztencia gyermek- és serdülőkorban II.

Ilyés István dr., Felszeghy Enikő dr., Juhász Éva dr.

339

Insulinresistance in childhood and adolescence II.

Rövidbél-szindróma

Kiss Ákos Zoltán dr., Mátyus István dr., Arató András dr., Veres Gábor dr.

343

Short bowel syndrome - Case report and review

TERÁPIÁS AJÁNLÁS

Vitaminok és antioxidánsok jelentősége cystás fibrosisban

Bede Olga dr., Gyurkovits Kálmán dr., Laki István dr., Nagy Dóra dr., Sólyom Enikő dr.

349

Importance of vitamins and antioxidants in cystic fibrosis

Csecsemőkori funkcionális gastrointestinalis kórképek kezelése korszerű összetételű anyatej pótló tápszerrel

Arató András dr.

358

Treatment of functional gastrointestinal syndromes in infancy with a formula of optimal composition

ESETISMERTETÉS

A kényszerbetegség és a testdiszmorfiás zavar

Dochna Roberta dr., Pintér Sarolta dr., Szűcs Szabina dr., Vetrő Ágnes dr.

360

The Obsessive Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder

VISSZAEMLEKEZÉS

Egy orvos az örökkévalóságnak – Visszaemlékezés Waltner Károlyra

Hencz Péter dr.

363

TALLÓZÓ

A tüdő érintettségének alacsony előfordulása IBD-s gyermekekben

Czeller Dániel

316

Praeadolescens korú gyermekek acne vulgarisa: ajánlások az értékelésre

Harangi Ferenc dr.

332

In memoriam Miltényi Miklós (1924–2014)*

Hosszú betegség után, július 22-én elhunyt Dr. Miltényi Miklós professor emeritus, gyermekgyógyász professzor, aki 1981-1993 között az I. Sz. Gyermekklinika igazgatója volt. Szép ívű szakmai életművet mondhat magáénak: munkásságával örökre beírta nevét a magyar és egyetemes gyermekgyógyászat történetébe. A Semmelweis Egyetem méltán őrzi emlékét és büszke, hogy ilyen nagy formátumú, nemzetközi mérték szerint is jelentős professor munkálkodott a XX. század második felében az orvoskaron.

Miltényi Miklós 1924-ben született Budapesten. Családja a frankföldi Miltenberg városkából települt Magyarországra. A magyarrá vált, szorgalmas őseire, polgári értékrendjére büszke fiatalember életre meghatározó nevelést kapott a budai otthonban és később a cisztercita rendi gimnáziumban. A világban való biztos tájékozódás, a nyakas és előnyökre nem figyelő szokimondás, az irodalom és művészetek szeretete, a hovatartozás tudata e kettős forrásból táplálkozva vált meghatározóvá életében. A német eredet vállalása miatt vette fel ismét a család eredeti nevét, s lett Miltényi-Miltenberger Miklós.

Bár szobrászi ambíciókat is dédelgetett, 1942-ben a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Karára iratkozott be. Közvetlenül a háború vége után, IV. éves orvostanhallgató korában kapott meghívást *Beznák Aladártól*, az élettan neves tanárától, s lett az Orvosi-Élettani Intézet gyakornoka. Jellemző volt a háború utáni viszonyokra, hogy néhányadmagával oktatta a fiatalabb orvos generációt, míg ő maga a klinikumot tanulta. *Beznák* tehetséggondozás iránti jó érzékét jelzi, hogy intézetében volt demonstrátor a Miltényinél három évvel idősebb *Boda Domokos*, valamint *Kovács Arisztid* későbbi élettan professzor is. Miltényi az Élettanon együtt dolgozott *Takáts Lajossal*. Nemcsak a vese-kutatások iránti elköteleződés vált meghatározóvá mindkettőjük számára, hanem életre szóló barátságot is kötöttek. Az itt végzett kutatómunka alapozta meg Miltényi élettani, kórélettani szemléletét, amely később, a klinikai munkáját, diagnosztikus gondolkodását erősen meghatározta. Rokon volt ez a szemlélet a XX. század elején kibontakozó, elsősorban a Czerny-iskolán felnövő gyermekorvosokéval, akik a szemlélődés és a morfológia helyett az életfolyamatok megértését helyezték előtérbe. Miltényit így Heim Pál, Szontagh Felix szellemi,



Kerpel-Fronius valódi örökösének és szellemi utódjának kell tekintelnünk. Az Élettani Intézetben fordult érdeklődése a veseműködés élettana, illetve a hemoglobinszintézis kutatása felé. 1948-ban szerzett diplomát a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Karán. Végzés után szeretett volna a pécsi gyermek klinikára kerülni, ahol ekkor már *Kerpel-Fronius Ödön* volt a tanár, de adminisztratív okok meghiúsították e törekvését.

1951-ben *Petényi Géza* hívására a II. Gyermek klinikára került. Gyermekorvosi szakképesítése mellett megszerezte a laboratóriumi diagnosztikai szakvizsgát is. Hamarosan

a klinika laboratóriumának vezetését bízták rá. Erre megfelelő háttérrel adott élettani, laboratóriumi felkészültsége és segítette töretlen ambíciója. A diagnosztikai laboratórium az ő működése alatt nyerte el sokszínű arculatát és folyamatos fejlesztését a 80-as évekig szívügyének tekintette. Többször tett kísérletet, hogy az egységes központi egyetemi laboratóriumot megszervezze. Nem rajta múlt a sikertelenség. A gyermek klinikai laboratórium beindítása és felügyelete mellett a közvetlen betegellátó orvosi munkába is bekapcsolódott. Jó gyermekorvos lett, ezt sok mindennek köszönheti: emberi karakterének, kritikus szemléletének, lényeg meg látásának, állandó kétkedésének, szintetizáló képességének, megújulni tudásának, a művészetek szeretetének és nem utolsósorban tanítómestereinek. Ezek sorában, időben az utolsó Kerpel-Fronius Ödön volt. Az ő vezetése alatt álló klinikán nyílt módja Miltényi Miklósnak, hogy olyan gyermek nefrológiai osztályt szervezzen meg, amely magjává vált a mai magyar gyermek-nephrológiai és gyermek urológiai iskolának. A gyermekgyógyászat mellett a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság keretén belül fejtett ki tudományos és tudományszervező munkát. A gyermekgyógyászok

* A Semmelweis Egyetem honlapján megjelent nekrológ nyomtatott változata.



számára írta a „Laboratóriumi eredmények a gyermekgyógyászatban” című, nagyon hasznos könyvét. A hazai tudományos élet is méltányolta működését, a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaságnak tíz évig volt főtitkára (1969–1979), majd öt évig elnöke (1979–1984). Nagy elismerést jelentett, hogy az V. Európai Klinikai Kémiai Kongresszust 1983-ban ő rendezhette meg Budapesten. A társaság legrangosabb kitüntetését, a Jendrassik Loránd emlékérmét 1968-ban kapta meg. Külföldön is folytatott tudományos kutatásokat, a Humboldt Alapítvány támogatásával kétszer töltött hosszabb időt Tübingenben és Ulmban. A vizelet fehérjék minőségi elemzésére alkalmas analitikai módszert Németországban sajátította el, fejlesztette tovább és vezette be idehaza.

Miltényi Miklós pályája 1981-ben teljesedett ki, amikor kinevezték a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának. Miltényi professzor hallatlan energiával, szívóssággal, néha kegyetlennek tűnő igényességével, kitartásával, szervezőkészségével felrázta a klinikát, amely új lendületet nyert. Rangot kapott a klinikai kutatás, megújultak a laboratóriumok, új emberek adtak új színt a klinika tevékenységének. A fiatal generáció megérezte a diagnosztikus orvosi munka intellektuális élvezetét. Széles körű európai ismeretése és kapcsolatai révén lehetőséget biztosított külföldi ösztöndíjakra és szoros együttműködést szervezett meg számos nyugat-európai gyermekintézménnyel.

Működéséhez köthető a hazai gyermeknefrologia látványos fejlődése. Olyan komplex nefrológiai központot alakított ki, amelyben a belgyógyászati jellegű nefrológiai betegellátás mellett a sebészeti-urológiai tevékenység és a krónikus vesebetegség vesepótló kezelése és transzplantációja is helyet

kapott. Jelentős szerepe volt abban is, hogy 1985-ben létrejött a magyarországi gyermekdialízis osztályok hálózata.

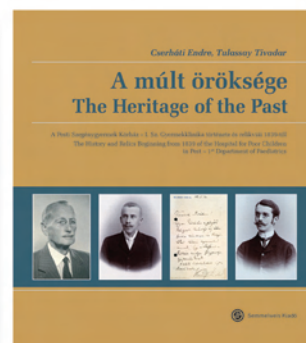
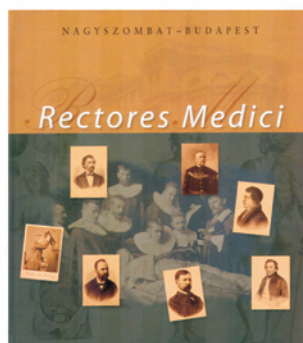
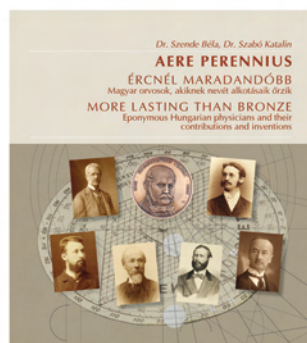
Miltényi Miklós tizenkét éves klinika igazgatói működése jelentősnek mondható. Tudta és értékelte a Bókay iskola múltját és jelentőségét, azonosult értékeivel és igyekezett ápolni azokat. Megbecsülte a klinika régi munkatársait, bizonyos kérdésekben támaszkodott rájuk. Munkatársainak körét azonban más iskolát képviselő, tehetséges orvosokkal bővítette, akik meghatározóvá váltak az évek során. Határozott kézzel és elszántan vitte véghez – mindenkor a minőséget szem előtt tartva – a klinika szellemi modernizálását. Az általa megfogalmazott elvárások zsinórmértéket jelentettek mindenki számára, amelyhez munkatársai igyekeztek felnőni. Közösséggé tudta kovácsolni a klinikát. Működése alatt visszatért a klinikai tudomány művelése, a betegellátás igényessége és új oktatási formák bevezetésével lépést tartott korával. Legfontosabbnak az igényességet tartotta. Iskolát teremtett abban az értelemben, ahogyan azt Magyar Imre professzor is vallotta: „iskola alatt azt a tisztességet kell érteni, amely a vezetőről sugárzik munkatársaira”.

Miltényi Miklós a „Bókay-iskola” folytatója, a legjobb gyermekgyógyász hagyományok követője volt. Tanítványai, hazai és külföldi barátai a gyermekorvoslás egyik kiemelkedő alakjának tekintik. Munkássága mérföldkő nemcsak a hazai, hanem a nemzetközi gyermekgyógyászat történetében is. Vigyázni fogunk, hogy a rohanó időben ne kopjon meg e nagy ember emlékezete!

Budapest, 2014. július 22.

Tulassay Tivadar

Válogatás a Semmelweis Kiadó albumaiból:



www.semmelweiskiado.hu

Coeliakia és familiáris adenomatosus polyposis (FAP) társulása

Celiac disease and Familial Adenomatous Polyposis syndrome (FAP)

Boros Kriszta¹, Vojnisek Zsuzsanna dr.¹, Szabados Katalin dr.², Vörös Péter dr.¹, Lestár Béla dr.³, Lásztity Natália dr.⁴, Veres Gábor dr.¹

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

² Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet (Igazgató: Bene Ildikó dr.)

³ Honvédkórház (Igazgató: Szabó István mérnök dandártábornok)

⁴ Heim Pál Gyermekkórház (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Boros Kriszta
1083 Budapest, Bókay János u. 53-54.
E-posta: bkriszta91@gmail.com

Esetismertetés

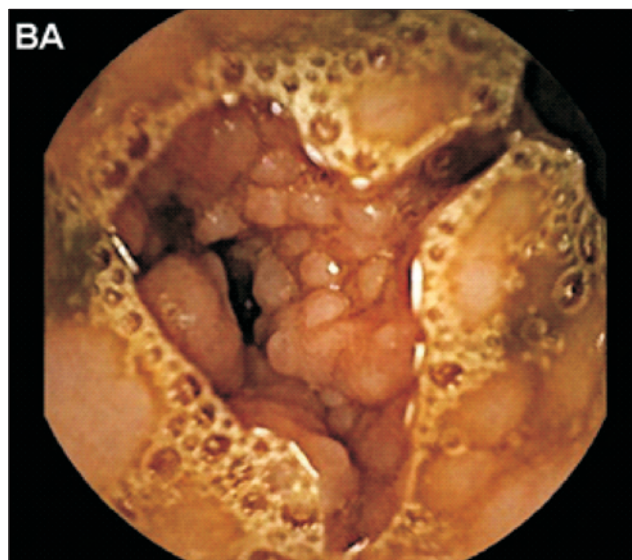
B.A. 16 éves leánybeteg aki egy hónapja tartó, napi 3-4 alkalommal jelentkező, hasi fájdalommal kísért hasmenéses tünetekkel került a szolnoki Hetényi Géza Kórházba. Családi anamnéziséből kiemelendő az édesapa perianalis fistula, illetve abszcessus miatti műtete, a mindkét nagyapánál előforduló időskori coloncarcinoma. Édesanyja 28 éves kora óta 1-es típusú cukorbeteg.

A leány státusából kiemelendő dentális rendellenessége (mindkét oldalon a felső 2. metszőfog hiánya), illetve a perianalisan elhelyezkedő rizszemnyi skin-tag. Laboratóriumi vizsgálatai negatív gyulladásos paraméterek mellett thrombocytosis (1089 G/l), hypalbuminaemiát (37 g/l), gravis vashiányos anaemiát (Fe: 1,6 µmol/l, Hbg: 72 g/l), illetve a székletben occult vért mutattak. Anaemiájára 2 E szűrt, irradiált vörösvértestmasszát kapott. Kórházban tartózkodása alatt eleinte occult, később manifeszt véres széklete volt. A hasi UH és a mellkasröntgen-vizsgálat kóros eltérést nem talált. Mivel székletvizsgálata *Clostridium difficile*-fertőzést igazolt, 10 napig metronidazol kezelésben részesült.

A gyermek kiegészítő laborvizsgálatai során a Biocard coeliakia gyorsteszt, majd szerológiai teszt (szöveti transzglutamináz 2-es típus, TG-IgA) is pozitív eredményt adott. A coeliakia diagnózisának megerősítésére végzett endoszkópos vizsgálat során – legnagyobb meglepetésre – a gyomorban 2–3 mm-es polyp kezdeményeket láttak. A terminális ileumig kivitelezett alsó endoszkópiánál a

colonban megszámlálhatatlan (néhány mm-től cm-ig terjedő) polypust fedeztek fel. A szövettani vizsgálat a gyomorban fundus típusú polypusok, a colonban középsúlyos dysplastikus tubulovillosus adenoma, a distalis duodenumból származó minta pedig coeliakia (boholatrophia, Marsh III/c) fennállását igazolta.

További vizsgálatokra és szükség esetén műtét elvégzésére a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájára érkezett betegnél kapszula-endoszkópiát indikáltunk (Heim Pál Kórház, Nagy Anikó dr., Lásztity Natália dr.), ahol a vékonybélben látszódtak a polypoid képletek (1. ábra). Az Országos Onkológiai Intézet genetikai laboratóriumában (Oláh Edit dr.) a genetikai vizsgálat az APC gén mutációját mutatta ki, ami familiáris adenomatosus polyposisra (FAP) utalt.



1. ábra: Számos adenomatosus polyp a vékonybélben (kapszula-endoszkópia, Lásztity Natália dr.)

Bár a családban ismert eset még nem fordult elő, a klinikai kép és a genetikai vizsgálat alapján a FAP diagnózisát felállítottuk. A colonban látható dysplasiás elváltozások, valamint a kórkép 100%-os malignitáshajlama miatt műtéti beavatkozást indikáltunk. A leánynál 2013 novemberében végezték el a proctocolectomiát ilealis pouch-anal anastomosissal. A stoma zárására 2014 februárjában került sor. A posztoperatív szak eseménytelen volt, a gyermek jelenleg tünet- és panaszmentes. A gluténmentes diéta mellett kórosan magas TG-IgA értéke normalizálódott. A család FAP irányú szűrése



is megtörtént, negatív eredménnyel (szemészeti, genetikai és endoszkópos vizsgálatok).

Familiaris adenomatosus polyposis

A FAP egy autoszomális dominánsan öröklődő betegség, gyakorisága mindössze 1:20 000-hez. Oka az 5p21 kromoszómán elhelyezkedő APC tumor-suppresszor gén csírasejtes mutációja. Ezen gén egyéb mutációiból más betegségek is kialakulhatnak (FAP variánsok) (1. táblázat).

A betegségre jellemző számtalan adenomatosus polypus leggyakrabban a colorectalis régióban alakul ki, de az egész gyomor-bél rendszer érintett lehet. Colorectalis carcinoma kialakulására már akár 10 éves kor előtt is lehet számítani, bár általában 20-40 éves életkor között kell számolni vele. A betegség extraintestinalisan is megjelenhet desmoid tumor, osteoma, epidermoid cysta, lipoma, fibroma, dentalis abnormalitás, retinalis pigment epithel congenitalis hypertrophia (CHRPE), hepatoblastoma, papillaris pajzsmirigyrák, illetve egyéb malignitások (pancreas, agy) formájában. A kezdeti gyanút hasmenés, vérzés, hasi fájdalom veti fel, a későbbi diagnózis a klinikai képen és genetikai vizsgálatokon alapszik.

A colonban elhelyezkedő polypok magas malignizálódási hajlama miatt a betegek követése nagyon fontos. Azoknak a betegeknek, akiknek diagnosztizált FAP-uk van, profilaktikus proctocolectomia és colectomia az ajánlott kezelés. Tünetek nélküli, pozitív családi anamnézissel és betegséget okozó APC gén mutációval rendelkező betegeknél 10-15 éves kortól évente javasolt colonoscopy, de adott esetben már 5 éves kortól is szükség lehet endoszkópos vizsgálatokra.

A polypok előfordulása a gyomorban 12–84%, ám malignizálódásuk esélye igen alacsony. A vékonybélben leggyakrabban a duodenum distalis kétharmadában fordulnak elő. A Vater-papilla körüli polypok epeút elzáródást okozhatnak. A periampullaris tájékon 4% a carcinoma kialakulása – így ez a vezető oka a colectomián átesettek rák miatti

1. táblázat: Az APC gén mutációjából származó egyéb betegségek (FAP: familiaris adenomatosus polyposis)

Betegség	Klinikai megjelenés
FAP	100–1000 polyp colorectalisán, a gyomorban, duodenumban, jejunumban, ileumban - Extraintestinalis megjelenés: papillaris pajzsmirigyrák, hepatoblastoma
Gardner-szindróma	- Polypok: lásd: FAP - Extraintestinalis megjelenés: epidermoid cysta, osteoma, fogfejlődési rendellenességek
Turcot-szindróma	- Polypok: lásd FAP - Extraintestinalis megjelenés: agyi glioblastoma, medulloblastoma
Attenuált FAP	Ritka variáns: polypok megjelenése az 5. évtizedben, számuk kevesebb, mint 100

halálozásának. A duodenalis carcinoma kialakulásának időpontja átlagosan 50 év – ami 10 évvel később van a coloncarcinoma várt megjelenéséhez képest.

A betegség kezelése alapvetően sebészi. Legelfogadottabb a proctocolectomia ilealis pouch-anal anastomosissal (TPC/IPAA). Jelenleg ez a legjobb életminőséget biztosító sebészi eljárás. A későbbiekben az ilealis mucosa területén kialakulhatnak dysplasiás polypok, ezekből a műtét után eltelt idővel arányosan egyre nagyobb a carcinoma kialakulásának esélye (5 évvel a műtét után 7–16%, 10 évvel 35–42% 15 évvel 75%). Totalis abdominalis colectomiára ileorectalis anastomosissal elsősorban azokban az esetekben kerül sor, amikor a rectalis polypok alkalmasak az endoszkópos felügyeletre/eltávolításra. Totális proctocolectomiát ileostomával csak végső esetben végeznek, ha a másik két eljárásra nincs lehetőség. Kemoprevenzió során nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID) használhatók. Bár Sulindac kezelés során szignifikáns javulást írtak le, a hosszú távú hatás nem meggyőző.

Irodalom

1. Hiroyuki Aihara, Nitin Kumar and Christopher C. Thompson: Diagnosis, surveillance, and treatment strategies for familial adenomatous polyposis: rationale and update. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26:255-62.
2. Raelene D. Kennedy, D. Dean Potter, Christopher R. Moir, Mounif El-Youssef: The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: A 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. J Pediatr Surg. 2014; 49:82-6.
3. Sarah Y. Boostrom & Kellie L. Mathis & Rajesh Pendlimari & Robert R. Cima & David W. Larson & Eric J. Dozois: Risk of Neoplastic Change in Ileal Pouches in Familial Adenomatous Polyposis. J Gastrointest Surg. 2013; 17:1804-8.

Útravaló–tudnivaló

- A FAP ritka betegség (1:20.000), melyre az egész gyomor-bélrendszer területén előforduló, kezelés nélkül malignizálódó adenomatosus polypok jellemzők.
- Pozitív családi anamnézis és retinalis pigment epithel congenitalis hypertrophia (CHRPE) fennállása esetén a család minden tagja szűrendő (szemészeti, genetikai és endoszkópos vizsgálatok).

Reaktív arthritis – Reiter-szindróma

Reactive arthritis - Reiter's syndrome

Györgyi Zoltán dr., Dérfalvi Beáta dr.

Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati
Klinika (Igazgató: Szabó András dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Györgyi Zoltán dr.

1094, Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

E-posta: gyorgyi.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

Esetismertetés

A tizenegy éves, asthma bronchiale miatt pulmonológiai gondozás alatt álló fiút öt napja, naponta jelentkező mérsékelt láz és dysuriás panaszok miatt kezdték vizsgálni. Kórházi felvétele előtt két hónappal felső légúti infekció zajlott. Az említetteken kívül komoly betegsége korábban nem volt. Antibiotikus kezelés mellett láza perzisztált, egyoldali purulens conjunctivitis, valamint fájdalmas ízületi duzzanat jelent meg; autoimmun betegség gyanúja miatt kérték átvételét. A kielégítő általános állapotú, subfebrilis fiúnál enyhén belövellt conjunctivákat, körkörös balanitist, a bal csukló és mindkét térd enyhe erythemával kísért arthritist találtuk, valamint enthesitisre utaló fájdalmas duzzanatot a bal oldali patella-ín tapadásánál (1. ábra). Laborleleteiben leukocytosis (16 G/l), thrombocytosis (560 G/l), gyorsult süllyedés (77 mm/h) és emelkedett CRP érték (102 mg/l) volt látható. EKG, szív- és mellkasi ultrahangvizsgálat serositist, illetve egyéb kóros eltérést nem mutatott, röntgen vizsgálattal sacroileitist kizártuk. Szemészeti szakvizsgálata uveitist, iridocyclitist nem, csak a conjunctivák gyulladását igazolta. Ízületi punctatumából kórokozó nem tenyésztett. Infekciós szerológiai vizsgálatok nem igazoltak megelőző *Streptococcus*, *Mycoplasma*-, *Chlamydia*-, *Borrelia*-, *Salmonella*-, *Shigella*-fertőzést. ANA (antinukleáris antitest) és ENA (extractábilis nukleáris antigének elleni antitestek) vizsgálattal nem találtunk szisztémás autoimmun betegségekre utaló autoantitesteket. A beteg HLA-B27-pozitívnek bizonyult. A klinikai kép alapján a reaktív arthritis klasszikus formáját, Reiter-szindrómát diagnosztizáltunk.

Reaktív arthritis

Az enterális, urogenitalis vagy légzőszervi infekciót 1-6 héttel követően kialakuló steril oligoartritist gyűjtőnéven reaktív arthritisnek nevezzük. A betegség főleg bakteriális (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*,



1. ábra: Kétoldali térdízületi arthritis, bal oldalon enthesitissel

Campylobacter, *E. coli*, *Clostridium*) fertőzéseket követ, 40–90%-ban HLA-B27-tel asszociál. (A HLA-B27 molekula immun-patomechanizmusban betöltött szerepéről csak feltételezéseink vannak.) Megegyezés szerint a post-streptococcalis arthritist nem soroljuk ebbe a csoportba. Az ízületi gyulladás leggyakrabban 8-12 éves fiúkban, alsó végtagi dominanciával, aszimmetrikus formában, egy vagy néhány nagyízületet (általában térdet és bokát) érintve jelentkezik, ritkábban enthesitissel, tenosynovitisszel. Conjunctivitis mellett uveitis is kialakulhat, gyakori a bőr- és nyálkahártya-érintettsége (keratoderma blennorrhagicum, erythema nodosum, orális fekélyek, balanitis circinata). Ritkán szívérntettség is megjelenik (pericarditis, vitium, ingerületvezetési zavar).

Reiter-szindrómának nevezzük az arthritis, urethritis (vagy cervicitis) és conjunctivitis klasszikus klinikai triászával jelzett formát, amit eredetileg 1916-ban *Hans Reiter* katonaeorvos írt le. (A szerző náci háborús bűnei miatt a Reiter-szindróma elnevezést az irodalomban ma már nem használják.) Ismert a dactylitisszel („kolbászujj” jelenséggel) az arthritis psoriaticához, illetve sacroileitisszel társuló, krónikus lefolyás esetén a Bechterew-kórhoz hasonló forma is. Ez utóbbi miatt a reaktív arthritist felnőtteknél szokás a gyulladásos spondylarthropathiák csoportjába is sorolni, illetve gyermekkorban krónikus lefolyás esetén az enthesitis-asszociált juvenilis idiopathiás arthritis lehet a végző diagnózis.



Differenciáldiagnosztika

A betegség elkülönítendő a primer bakteriális fertőzésektől (széptikus arthritis), amiben az ízületi folyadék tenyésztése és szerológiai vizsgálatok lehetnek segítségünkre. Enterovírus-fertőzés igen hasonló, de spontán gyógyuló klinikummal járhat. A gyulladásos bélbetegségekhez kapcsolódó arthritisben általában az enterális tünetek dominálnak. Enthesitises tüneteket utánozhatnak aszeptikus csontnekrózisok is. Kizárandók a kristály-arthropathiák is, bár ezek inkább a felnőttkor betegségei (1. táblázat).

Kezelés, kórlefolyás

A reaktív arthritis súlyossága változó, oki kezelés nem létezik, a tüneti kezelés lényege az ízületi gyulladás csökkentése. A kezelés során a lépcsőzetesség elvét tartjuk szem előtt. Első lépcsőben szisztémás NSAID adása és/vagy az érintett ízületek lokális kortikoszteroidos infiltrációja jön szóba. Ezt követően alkalmazhatók a kórképben kifejezetten előnyösnek bizonyult DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) szerek, a sulfasalazin és methotrexat (MTX). Ritkán biológiai terápiára is szükség lehet, főként TNF α -gátlókat használunk. Klinikai vizsgálatok szerint a betegség felismerésekor indított antibiotikus kezelés nem változtatott a kimenetelen.

A betegség lefolyása öntörvényű, átlagosan 4-13 hónapig aktív. Az arthritist sok beteg esetében ne-

1. táblázat: A reaktív arthritis elkülönítő diagnosztikája

Fertőzésekhez kapcsolódó ízületi gyulladás

- vírusinfekciókhoz társuló arthritisek, tranzitorikus coxitis
- poststreptococcalis arthritis, reumás láz, SAPHO-szindróma (synovitis, acne, pustolosis, hyperostosis, osteomyelitis)
- Lyme-kór
- széptikus arthritis, tuberculosis

Idiopathiás gyulladásos kórképek

- juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)
- morbus Crohnhoz, colitis ulcerosához kapcsolódó arthritis
- Behçet-kór
- Kawasaki-szindróma

Ortopédiai és fájdalomamplifikációs szindrómák

- aszeptikus csontnekrózisok: Legg–Calvé–Perthes-, Osgood–Schlatter-kór
- „növekedési fájdalom”
- idiopathiás fájdalom szindrómák (fibromyalgia, reflex szimpatikus dystrophia)

hezen tudjuk remisszióba hozni, de leggyakrabban a betegek csak egy epizódot élnek át. A HLA-B27 pozitivitás súlyosabb betegséget, több relapszust jelenthet. Betegünknel az eredménytelen NSAID, szisztémás és intra-artikuláris szteroidkezelés, sulfasalazin és MTX-kezelés után végül a TNF α -gátló etanercept és MTX kombinált kezelés hozott remissziót, jelezve a tartós és potenciálisan destruktív lefolyást, ami a betegek 15%-ánál jelentkezhet.

Irodalom

1. Burgos-Vargas R, Janitzia V-M. Reactive arthritis in Textbook of Pediatric Rheumatology, Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley editors; 2011, Saunders Elsevier p. 591-599.
2. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. Curr Rheumatol Rep, 2012. 14(5): p. 390-4.
3. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun Rev, 2014. 13(4-5): p. 546-9.

Útravaló tudnivaló

- Akut, fájdalmas oligoarthritis betegnél anamnézis felvételénél célszerűen kérdezzünk rá az arthritist néhány héttel megelőző enterális, urogenitális vagy légúti infekciókra.
- Reaktív arthritis esetén az ízületi gyulladás steril, még pozitív infekt-szerológiai eredmény esetén sem bizonyított az antibiotikum-kezelés előnye.
- Reaktív arthritis gyanúja esetén HLA-B27-vizsgálat javasolt.

A varicella és a leukaemia egymásra hatása

The interaction of varicella and leukemia

Szikszay Orsolya dr., Kovács Gábor dr.

Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati
Klinika (Igazgató: Szabó András dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szikszay Orsolya dr.

1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

E-posta: szikszay.orsolya@med.semmelweis-univ.hu

Esetbemutatás

A 3,5 éves leánygyermek anamnézisében csupán felső légúti hurutos megbetegedések szerepeltek. 2010. december elején a Szt. László kórházban jelentkezett egy hete tartó köhögés, hőemelkedés, romló általános állapot, hasi panaszok, aluszékonyság, ajkakon lévő bevérvések és a végtagokon megjelent haematomák miatt. Vérvképében extrém leukocytosist, gravis anaemiát és thrombocytopeániát észleltek. Haemoblastosis gyanúja miatt klinikára irányították.

Megérkezésekor egy igen gyenge általános állapotú, lázas gyermeket láttunk. Felvételi státusából sápadt bőr- és nyálkahártyák, testszerte petechiák, haematomák, bevérvett ajkak, megnagyobbodott nyaki nyirokcsomók, hepatosplenomegalia, valamint a mellkason, hason és háton hólyagos, típusos varicellára jellemző eruptiók emelendők ki (1. ábra).

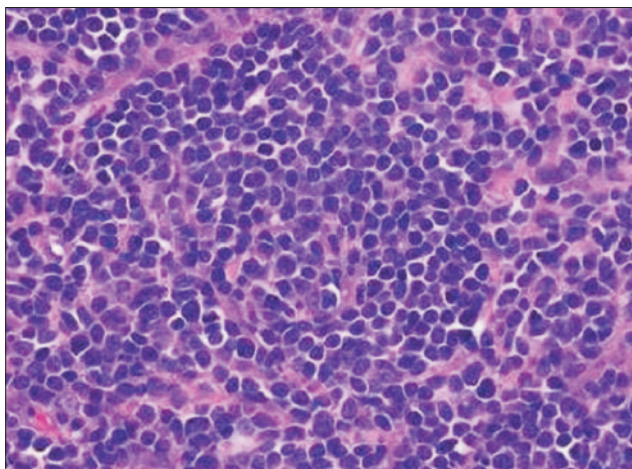
Laboratóriumi vizsgálatok során alacsony hemoglobin- (32 g/l), thrombocyta- (15 G/l), valamint magas fehérvérsejtszám (107,73 G/l) és LDH- (1633 U/l) értékeket találtunk.

Átmeneti neurológiai tünetek; látászavar, magasabb vérnyomás, bradycardia és sugárhányás miatt koponya MR-vizsgálata történt, melyen kóros eltérés nem ábrázolódott.

Csontvelővizsgálata során többségében lymphoid blast karakterű sejt látszott (2. ábra), flow citometriával 81% blast igazolódott. Perifériás kenetében több mint 90% lymphoid sejt ábrázolódott, melyek többsége blast karakterű, atípusos volt. Ezek alapján common fenotípusú precrzoz B-sejtes lymphoblastos leukaemia lett a diagnózis. Tekintettel a varicella kifejezett immunuszuppresszív hatására, az ALL gyors progressziója ellenére, szoros hematológiai kontroll mellett a gyermek kezelésének megkezdését halasztottuk. Anaemia és thrombocytopenia miatt több alkalommal haemosupportatcióban részesült. Hidrálni és alkalizálni kezdtük, melyre a fehérvérsejtszám csökkenését figyeltük meg. Lázára és neutrope-



1. ábra: Típusos varicelliform eruptiók



2. ábra: Csontvelői kenet: többségében lymphoid karakterű sejtekkel

niájára tekintettel széles spektrumú antibiotikum terápiát indítottunk, varicella fertőzése miatt antivirális kezelést adtunk. A zajló infekciója miatt a fertőzés szanálódásáig visszahelyeztük a Szt. László kórházba, ahol szoros observatio mellett további vörösvértest- és thrombocytapótlásban részesült.

Az 1. táblázatban a 3 hét fontosabb laboratóriumi eredményeit foglaltuk össze. Kiemelendő a kezdeti magas fehérvérsejtszám és LDH-érték normalizálódása.

Az infekció lezajlása után a gyermek visszakerült hozzánk. Ekkor megismételtük a csontvelővizsgálatot, mely során 15–20%-ban apoptoticus sejteket, arányaiban kiegyenlített sejtvonalakat, valamint 20% lymphoid sejtből mindössze egy-egy atípusos alakot láttunk. Áramlási citometriával



1. táblázat: A három hét laboratóriumi eredményei

	12.11.	12.15.	12.28.	12.29.	01.04
Hgb (g/l)	32	98	83	88	103
Htk (l/l)	0,099	0,28	0,211	0,226	0,271
Fvs (G/l)	107,73	7,44	1,46	1,96	3,76
Neu (G/l)	0	0,13	0,02	0,05	0,57
Thr (G/l)	15	60	21	26	222
LDH (U/l)	1633	1033	422		425
GPT (U/l)	18	10	177		38
GGT (U/l)	7	11	34		31
CRP (mg/l)	71		8		

16% atípusos sejt igazolódott. Ez egy spontán parciális remisszióknak megfelelő kép volt, 16% rezidualis sejttel, regeneratív, jó cellularitású vérképzéssel.

A gyermek a kezdeti, 100 000 feletti fehérvérsejtszám miatt kezelését a leukaemiaprotokoll közepes rizikójú ága szerint kapta volna. A lezajlott fertőzés kapcsán észlelt spontán apoptózis miatt azonban kezelését az ALL-IC-BFM 2002 Protokoll alacsony rizikójú ága szerint indítottuk. A terápiára jól reagált, aktív vénás kezelését 2011. októberéig kapta, fenntartó kezelését 2011. november és 2013. január között komplettálta. A kétéves záró vizsgálat során betegsége remisszióban volt.

Az eset kapcsán az onko-hematológiában felmerülő viroterápia lehetőségére hívnánk fel a figyelmet. Számos publikáció jelent meg a témával kapcsolatban. Az első 1903-ban Clevelandben, George Dock hematológus professzor által, aki akut

leukaemiás beteg influenzafertőzése után ideiglenesen spontán remisszióba kerülését figyelte meg. Egy másik cikk (1) alapgondolatát az adja, hogy litikus vírusok képesek daganatsejteket megfertőzni és elpusztítani. A tanulmány a HSV716, a tehénhimlő, a Seneca-völgyi vírus és a Reovírus-3-mal kapcsolatban folyó kutatásokat foglalja össze. Jelenleg Fázis-1 és 2 vizsgálatok folynak, melyekben a vírusokat intramuscularisan, intravénásan és intratumorálisan juttatják be különböző daganatokba. A tanulmányok többségében a tumorsejtek pusztulását figyelték meg.

Sok kérdés vár még tisztázásra, hogy melyek a legjobban használható vírusok, mely daganatok érzékenyek a kezelésre, hogyan lehetne a kezelésben használt kórokozók ellen kiváltott természetes immunválaszt megkerülni. További cél lenne a tartós hatás elérése és a szer biztonságos használhatósága a lehető legkevesebb mellékhatás mellett. Mindazonáltal ez egy újabb lehetőséget jelenthet a rákellenes kezelésben.

Irodalom

1. Hammill AM, Conner J, Cripe TP: Oncolytic virotherapy reaches adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 15; 55(7):1253-63.

Útravaló tudnivaló

- A varicella fertőzés jelentős immunszuppresszív hatása miatt súlyos, akár életveszélyes kockázati tényezőt jelenthet egy ALL-es beteg számára.
- A VZV fertőzés és ALL egyidejű fennállása esetén indokolt lehet a kemoterápia átmeneti felfüggesztése.
- A VZV fertőzés az ALL-t átmenetileg visszaszoríthatja és ez új vírusterápiás lehetőségeket vet fel.

Az autizmus spektrum betegség genetikája

Kékesi Anna dr.*, Varga Noémi Ágnes dr.*, Molnár Mária Judit dr.

Genomikai Medicina és Ritka betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem
(Igazgató: Molnár Mária Judit dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Molnár Mária Judit dr.

1083 Budapest Tömő u. 25.-29.

molnarmariajudit@med.semmelweis-univ.hu

* KA és VNÁ azonos mértékben vettek részt a közlemény elkészítésében

ÖSSZEFOGLALÁS Az autizmus spektrum betegség (ASD) neurodevelopmentalis rendellenesség, mely háttere még nem kellőképpen tisztázott. A kórkép genetikai és epigenetikai hátterének kutatása a növekvő incidencia és családokon belüli halmozódás miatt fontos kutatási terület. Az ASD klinikai és genetikai szempontból is heterogén betegségcsoport. Genetikai szempontok alapján monogénes illetve ritka kromoszóma rendellenességhez köthető, valamint polygén multifaktoriális formákat különböztetünk meg. A központi idegrendszer fejlődéséért felelős gének patogén mutációi, esetenként egyes nucleotid variánsai eredményezik a kórképet. Ez utóbbiak általában kis hatású egyes nucleotid variánsok (SNV), melyek csak hajlamosítanak a betegségre, ahhoz hogy ez a hatás kifejeződjön több variáns együttes jelenléte szükséges illetve az ezekre ható környezeti tényezők is fontosak. Ezen multifaktoriális, polygén formák ismétlődési rizikójának felbecsléséhez a genetikai tényezőkhöz túl az epigenetikai hatások feltérképezése is fontos.

KULCSSZAVAK autizmus spektrum betegség, szindrómás ASD, genetikai háttér, epigenetika

Bevezetés

Az autizmus spektrum betegség (ASD) a központi idegrendszer pervazív fejlődési zavara, melynek három alap jellemvonása a kapcsolatteremtési készségek sérülése, szociális interakciók és válaszadás hiánya, valamint a beszűkült, repetitív viselkedés. A betegségen belül 2 fő csoport különíthető el, a szindrómás és a nem-szindrómás forma. A szindrómás formánál az autizmus egy örökletes betegség tüneteként jelenik meg, a nem-szindrómás formánál pedig autizmuson túl egyéb tünetek nem jelentkeznek. Ez utóbbi forma általában poligén, multifaktoriális kórképként ismert. Az autizmus tünetei általában 3 éves kor előtt jelentkeznek. A férfi: nő arány a nem szindrómás formában 4:1, a szindrómás formákban 1:1 (1).

Az autizmus incidenciája (kb. 1%) az utóbbi évtizedekben emelkedő tendenciát mutat (2). Ennek oka bizonytalan, hátterében számtalan tényező állhat. A diagnosztikai lehetőségek javulásával az enyhébb formák is felismerhetők. A szülők, pedagógusok körében a betegség egyre ismertebb, a betegséget esetenként célzottan keresik. Egyre több felnőttkori pszichiátriai megbetegedés is bekerül az autizmus spektrumba, így a fenotípus variabilitás egyre nagyobb. Az sem zárható ki, hogy az életmódunk, a környezeti tényezőink hatásának következménye az emelkedő incidencia. Ennek irányá-

ban számos kutatás zajlik, amely a környezeti tényezők epigenetikai és genotoxikus hatását vizsgálja (szerzők intézete a klímaváltozás hatását vizsgálja az autizmus hátterében).

A fentiekből adódóan az autizmus spektrum betegség nemcsak klinikai szempontból képez nagyon heterogén betegcsoportot, genetikai szempontból is igen sokrétű. Az egypetűjű ikrek közötti magas heritabilitás (82%), amely kétpetűjű ikrek esetében csupán 10%, a poligén, multifaktoriális formákban is a genetikai tényezők fontos szerepét mutatja (3). Az autista betegek első ági leszármazottaiban gyakrabban fordulnak elő autista vonások. Az autizmus esetében vannak bizonyítottan monogén formák is (pl. Rett-szindróma), mások hátterében pedig a környezeti tényezőket hangsúlyozzák (praenatalis rubeola, cytomegalovírus-expozíció, praenatalis thalidomid, higanyexpozíció). A két véglet között viszont a legnagyobb szerepet valószínűleg azok a genetikai variációk kapják, amelyek hordozóikat többé-kevésbé fogékonnyá teszik a környezeti tényezők iránt. Eddig több mint 100 gént asszociáltak az ASD-vel (4), azonban ezek validálása még folyamatban van. Az új generációs szekvenálás egy újabb lehetőség a genetikai háttér tisztázására, mert költség-hatékonyan egyszerre számos gén, esetleg teljes exom vizsgálatára nyílik lehetőség. Így folyamatosan nő a rendelkezésünkre álló információ mind a fenotípusról és a genotípus-



ról, és egyre közelebb kerülünk az autizmus spektrum betegségek genomikájának, epigenetikájának megértéséhez. Közleményünkben a tudomány jelenlegi állásáról nyújtunk áttekintést.

Szindrómás autizmus formák

Monogén kórképek

Az autizmussal élő emberek 10%-ánál társul az ASD-hez mendeli módon öröklődő autoszomális domináns, recesszív vagy X-kromoszómához kötött szindróma (3). Autizmussal együtt leggyakrabban előforduló genetikai kórképek az 1. táblázatban láthatók. Ebben a csoportban a nemek aránya megegyezik. A szindrómával társuló autizmus esetében a genetikai hibák hatására kialakuló rendelkezést a környezeti tényezők is modifikálják, így a klinikai kép nagyon változatos lehet még abban az esetben is, ha ugyanaz a mutáció vagy kromoszomális átrendeződés okozza betegséget. Szindrómás formákban a megfelelő genetikai vizs-

1. táblázat: A leggyakoribb szindrómás ASD-t eredményező monogén betegségek és azok incidenciája (5-6)

Monogén betegségek	Gén	Incidencia ASD-ben
Fragilis-X	<i>FMR1</i>	1–2%
Sclerosis tuberosa	<i>TSC1, TSC2</i>	1%
Kezeletlen phenylketonuria	<i>PAH</i>	–
Neurofibromatosis	<i>NF1</i>	<1,4%
Rett-szindróma	<i>MECP2</i>	0,5%
Smith–Lemli Opitz-szindróma	<i>DHCR7</i>	<1%
Cornelia de Lange-szindróma	<i>SMCA1, SMCA3</i>	<1%

gálat kiválasztását bizonyos minor anomáliák jelenléte segítheti. A férfiakban a fragilis-X szindróma a mentális retardatio leggyakoribb genetikai oka a Down-kór után. A fragilis X-ben szenvedők 30%-ában fordul elő gyermekkori autizmus, továb-

bi 20%-ban valamilyen pervazív zavar (5). A fragilis-X szindróma fő fenotípusos jellegzetességei a már kisgyermekkorban megnyilvánuló enyhe macrocephalia, nagy, elálló fülek, valamint a pubertáskorban manifesztálódó macrorchidia. A betegséget az *FMR1* gén 5'UTR régiójában létrejövő 200 feletti CGG repeat expanszió hozza létre. Az anamnézis felvétele során fontos rákérdezni, hogy előfordult-e a családban X-hez kötött öröklésmentet mutató mentális retardatio, valamint a nő családtagok között volt-e korai menopauzával rendelkező (korai petefészek-kimerülést jelez), illetve felnőtt férfi rokonok között tremor és ataxia tüneteivel rendelkező családtag (fragilis X tremor ataxia szindróma) (6). Ezek a felnőttkori manifesztációk nem régen ismertek, és felismerésük segít a következő generációban a fragilis-X szindróma megelőzésében.

A nőkben a Rett-szindróma a súlyos mentális retardatio leggyakoribb genetikai oka a Down-kór után. Ez a betegség a maga 4 stádiumával a többi ASD formához képest kisebb fenotípus variabilitással rendelkezik. Az esetek döntő többségében *MECP2* gén mutációja/deléciónja okozza a kórképet, de Rett-szindróma szerű képet leírtak már a *CDKL5* valamint *FOXG1* mutációk következményeként is (7, 8).

A sclerosis tuberosa egy olyan autoszomális domináns öröklődésű neurocutan kórkép, mely az esetek 1–4%-ában kerül időben felismerésre az autizmussal gondozott betegekben, annak ellenére, hogy egyes tanulmányok szerint a sclerosis tuberosás betegek jóval nagyobb százaléka hordoz autisztikus vonásokat (17–51%) (9,10). Bőrtünetekkel rendelkező autisták esetében, amelyek kórelőfordulását epilepsia, tumoros megbetegedés, esetleg spasticitás tarkítja, érdemes elvégezni *TSC1*, *TSC2* gének vizsgálatát, mert ma már létezik terápiás lehetőség az agyi hamartomák kialakulásának megelőzésére.

Ritka kromoszóma-rendellenességek

Az ASD esetek 5%-át jellemzi olyan kromoszóma-átrendeződés, mely citogenetikai módszerekkel mutatható ki (3). A leggyakrabban érintett kromo-

2. táblázat: Autizmussal járó citogenetikai rendellenességek és azok incidenciája

Szindróma	Kariotípus	Incidencia ASD-ben	ASD incidenciája a szindrómában	Ref.
Angelman	46,XX,dup15q11q13/ 46,XY,dup15q11-q13	1–3%	5–15%	11–12
Down	47,XX+21/47,XY+21	1,3–3,7%	>50%	
Klinefelter	47,XXY		10%	13
Turner	45,X		12%	14
Jacob	47,YYY		50%	15



számok a 2q, 7q, 15q, 22q és az X kromoszóma. A leggyakoribb strukturális citogenetikai rendellenesség ebben a csoportban a 15q11-q13 duplikáció a Prader–Willi/Angelman szindróma régiójának anyai allélján, valamint a 22q11.2 (DiGeorge-szindróma) és 22q13.3 deléciók (2. táblázat). A kiegyensúlyozatlan kariotípus-változások gyakran külső morfológiai rendellenességekkel járnak együtt. A kiegyensúlyozott szerkezeti, valamint a numerikus kromoszóma-rendellenességek pedig az ivarsejtek révén predisponálják a kiegyensúlyozatlan kromoszómakészletű utódok megjelenését. A strukturális rendellenességek azonban igen ritkák, és nehéz bizonyítani az ASD-val való kapcsolatukat, azonban elég gyakran megjelennek ahhoz ASD betegekben, hogy genetikai kockázati tényezőként szerepeljenek az autizmus kialakulásában.

Abban az esetben, ha a családi anamnézis nem utal monogénis kórképre, illetve citogenetikai rendellenességre, akkor gondolhatunk imprinting betegségekre is, melyeknek legismertebb példája az Angelman- és Prader–Willi-szindróma. Ezekben a szindrómákban is megtalálhatóak bizonyos fenotípusos vonások, melyek közelebb vihetnek minket a diagnózishoz, de ezek skálája sokkal nagyobb, összefüggésük a meglévő genetikai hibával pedig kisebb, mint az előző csoport esetében: kis kezek és lábak, jellegzetes boldog arc „happy pupet”, hypogonadizmus (16).

Ritka kópiaszám-variánsok

Az egyes génekben nemcsak pontmutációk, hanem deléciók, inserciók, duplikációk, inverziók és komplex rekombinációk is eredményezhetnek monogénis kórképeket (Copy Number Variations – CNV). A legfrissebb tanulmányok szerint a CNV-k autizmusban való szerepében nem a kópiaszám és a méret a döntő, hanem a CNV helye és a funkcionális szerepe (szinaptikus kötődés, axon targeting, neuron motilitás) (17). A CNV-ket hordozó autizmussal élő betegeknél igen változatos klinikai kép alakul ki. A CNV jelenléte és száma összefüggésbe hozható minor és major anomáliák, neurológiai tünetek megjelenésével. Egyes kutatók szerint ezeknek van döntő szerepe az ún. full-blown autizmus és az enyhébb autizmus létrejöttében is (18). A CNV-k lehetnek de novók és örökölték is. Ezek az autizmussal élők kb. 5–10%-ában fordulnak elő (3). Az autizmus és a CNV-k kapcsolatát kutatva többféle vizsgálatot végeztek a szülőkben és autista gyermekeikben, mely eredmények rendkívül változatosak és ellentmondásosak. Sokszor az azonos fenotípussal rendelkező autisták esetében teljesen különböző CNV-ket találtak, vagy ugyanaz a CNV a különböző betegeknél vagy egy családon

belül különböző viselkedési és morfológiai jellemzőket eredményezett. Sok öröklődő CNV-t detektáltak olyan szülőkben és autista gyermekeikben, ahol a szülők körében gyakori volt a schizophrenia és mentális retardatio, ugyanakkor számos esetben a szülő csak nagyon enyhe pszichiátriai tüneteket mutatott. A CNV genomikai lokalizációja nagymértékben meghatározza a variáns kifejeződését és funkcionális szerepét.

Az ASD fenotípus megjelenését illetően döntő szerepe lehet a de novo genetikai variánsoknak is. Simplex családok vizsgálata során többnyire de novo CNV-ket találtak. Az ASD betegekben négyszer annyi de novo CNV-t detektáltak, mint a kontrollpopulációban (18). A teljes genom szekvenálás lehetőséget ad egyre több de novo CNV megismerésére, melyek genetikai és funkcionális szerepének feltárásával egyre mélyebb betekintést nyerhetünk az ASD biológiájába, egyre korábban diagnosztizálhatjuk és kezelhetjük sikeresen az ASD betegeket.

Neurodevelopmentális betegségekre predisponáló, kis penetranciájú gének

Az autizmus, mint neurodevelopmentális betegség, neurobiológiai alapjait vizsgálva a kéreg és kéreg alatti területek dinamikus egyensúlyának felbomlása igazolható. Ennek következtében az agykéreg hierarchikus szerveződése károsodik (19). Ennek hátterében a neuron szinapszisok kialakulásáért és fenntartásáért felelős fehérjéket kódoló gének az ún. „szinaptikus gének” rendellenességeit számos munkacsoport vizsgálta. A szinaptikus gének 3 fő családba tartoznak: a poszt-szinaptikusan elhelyezkedő neuroliginek, ezek preszinaptikus párijai a neurexinek, és a kapcsolódásukért felelős SHANK géncsalád (20–21).

A neuroligin géncsaládban az NLGN3, NLGN4 és NLGN4X és NLGN4Y gének mutációit hozták eddig összefüggésbe az autizmussal, azonban csupán az ASD betegek 1%-ában találták meg valamelyik NLGN gén mutációt (7). A neurexin gének közül (NRX1, NRX2, NRX3) a NRX1 gén microdelécióit vizsgálta egy 3540 személyt átfogó tanulmány (22). Összesen 12 betegnél találták meg az NRX1 gén microdelécióit, akiknél a klinikai spektrum nagyon széles volt az ASD-tól a mentális retardatioig. A SHANK géncsalád génjei közül a SHANK3 gén ritka mutációi az ASD esetek 0.85%-ában fordulnak elő (18). A SHANK3 mutációkat hordozó autista betegeknél gyakoriak a súlyos beszédzavarok, a mentális retardatio és egyéb neurodevelopmentális rendellenességek (23). A SHANK3 gén szubsztitúciói/deléciói azonban gyakran megtalálhatók az ASD beteg egészséges hozzátartozóiban is, ami mutatja, hogy a génexpresszió és ennek hatására a



fenotípus nagyon különböző lehet az egyes esetekben.

További géncsaládok, melyek mutációi rizikófaktorként szerepelnek az ASD kialakulásában: kromatinépítő gének (*MECP2*), morfogenetikus és növekedésszabályozó gének (*HOXA1*, *PTEN*, *EIF4E*). Mutációik következményeként az autisztikus magatartás mellett facialis diszmorfizmusok, *micro-vagy macrocephalia* jön létre (18) (3. táblázat).

3. táblázat: Az idegrendszer fejlődésével kapcsolatban álló ASD-vel asszociált gének

Géncsalád	Gének	Sejtfunkció
Neurologin	<i>NLGN3</i> , <i>NLGN4</i> , <i>NLGN4X</i> , <i>NLGN4Y</i>	Neuronális szinapszisok kialakulása, fenntartása, sejtek közötti információ, kommunikáció
SHANK	<i>SHANK1</i> , <i>SHANK2</i> , <i>SHANK3</i>	
Neuroexin	<i>NRX1</i> , <i>NRX2</i> , <i>NRX3</i>	
Kromatin „architektúra” gének	<i>MECP2</i>	DNS metiláció, neuron érési folyamatok, synaptogenezis
Növekedésszabályozó gének	<i>HOXA1</i> , <i>PTEN</i> , <i>EIF4E</i>	Embrionális fejlődés során az agy és idegek fejlődése
Kalciumkapcsolt gének	<i>CACNA1F</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>KCNMA1</i> , <i>SCN2A</i>	Idegi fejlődés során a kalcium homeosztázis

Gyakori egyes nukleotidváltozások

A gyakori egyes nukleotidváltozások (SNV) olyan funkcionális polimorfizmusok, amelyek együttesen akár 40–60%-kal növelhetik az autizmusra való hajlamot (3). Ezeknek a variánsoknak csak együttes modifikáló szerepük értelmezhető, egyenként nincs vagy csak nagyon gyenge a hatásuk. Az ASD-ben leírt SNV-k elsősorban az agyfejlődést és az immunrendszert szabályozó génszakaszokon találhatók (17).

Az irodalomban leggyakrabban említett SNV-k a következők: *EN2* (Engrailed 2 gén) a kisagyi és a központi idegrendszer fejlődésében fontos fehérjét kódol, *GABR3* (gamma-amino butánsav receptor gén), agyi neurotransmitter inhibitor fehérjét kódol, funkciói többek között az agysejt migráció, differenciáció és szinapszis képzés, *OXTR* (oxitocinreceptor gén) stressz válaszadási és szociális funkciókért felel, *RELN* (Reelin gén), az idegi migrációban játszik szerepet az agy fejlődése folya-

mán, *CNTNAP2*, a környéki idegrendszer sejtadhéziós receptor génje (24) (4. táblázat).

4. táblázat: Kis hatású, ASD-vel asszociált SNV-k

Gén	Kromoszómapozíció	Fehérje
<i>EN2</i>	7q36	Engrailed homeobox 2
<i>GABR3</i>	15q12	GABA-A-receptor, béta-3
<i>OXTR</i>	3p25	Oxitocinreceptor
<i>RELN</i>	7q22	Reelin
<i>SLCA6A4</i>	17q11.2	Szerotonintranszporter
<i>CNTNAP2</i>	7q35	Kontaktinkapcsolt protein-2

Autizmus kialakulására hajlamosító környezeti tényezők

Az eddig elvégzett legnagyobb autista cohortot vizsgáló tanulmány azt igazolta, hogy a relatív ismétlődési rizikó két egyén között nő a genetikai kapcsoltság növekedésével. Pontosabb becslést adhatunk a családtervezés szempontjából, ha az egyéni környezeti tényezők hatásait is hozzáadjuk a genetikai faktorokhoz (25). A környezeti tényezők két csoportra oszthatók:

1. megosztott, minden családtagra egyformán kiható környezeti tényezők (szocio-ekonomiális státus, étkezési szokások, felmenők pszichiátriai megbetegedései stb.),
2. egyéni környezeti faktorok, melyek elsősorban a pre-, peri- és neonatalis kor történéseit foglalják magukba (anya életkora a terhesség alatt, anya fertőzőes betegségei terhesség alatt, koraszülés, asphyxia stb.).

A Genomikai Medicina és Ritka Betegségek munkacsoportja a „Klímaváltozás hatása az emberi egészségre és a bioszféra elemeire” című pályázatban azt vizsgálja, hogy a tejben, gabonában levő aflatoxin genotoxikus hatása szerepet játszhat-e az autizmus hátterében. Különösen azt keressük, hogy az anyatejben van-e aflatoxin szennyezés, és ha igen, az befolyásolja-e a csecsemő központi idegrendszerének fejlődését.

Konklúzió

Az autizmus genetikai hátterének legfrissebb kutatási eredményei a betegség komplex patofiziológiájára utalnak. A modern molekuláris biológiai módszerek új lehetőségeket teremtenek, mint például a CGH, teljes exom szekvenálás, transzkript analízis. A kutatások következtében mind geno-



mikai, epigenomikai, transzkriptomikai, proteomikai és metabolomikai új ismeretek támogatják az autizmus korai diagnosztikájára, prevenciójára és terápiájára irányuló kutatásokat.

Az új generációs szekvenálás (NGS) főleg a szindrómás autista beteg számára nyitja meg a lehetőséget a betegség hátterében álló monogén formák kiszűrésére. Ennek negativitása esetén csak akkor javasoljuk a ritka gének (CNV-k, ritka gén mutációk) keresését, ha ezt a beteg anamnézise indokolja. Az epigenetikai tényezők vizsgálata még nincs olyan stádiumban, hogy azt a mindennapi diagnosztikában alkalmazni tudnánk.

Sok esetben az ASD-vel járó egyéb gyakori tünetek, mint a mentális retardatio, felnőttkori egyéb pszichiátriai betegségek ugyanolyan heterogén genetikai háttérrel rendelkeznek, mint az ASD, így érdemes úgy tekinteni ezekre a betegségekre, mint bizonyos genetikai és epigenetikai tényezők vég-

ső, közös megnyilvánulási formájára. Az eddigi kutatások alapján nyilvánvaló, hogy az autizmus, mint tünet hátterében számos tényező állhat, és az egyes betegeknek különböző okok eredményezik a tüneteket. A környezeti faktorok hatásai és gén-gén kölcsönhatások nem kiküszöbölhetők, sőt bizonyos csoportok esetében kiemelkedő szerepet kapnak. Ennek megfelelően a betegség gyógy módja is esetenként nagyon különböző kell, hogy legyen. Azt reméljük, hogy kutatásaink közelebb visznek a betegség kialakulásának megértéséhez és így új gyógymódok fejlesztéséhez is.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők a Bioklima projekt támogatásában részesültek („Klímaváltozás hatása az emberi egészségre és a bioszféra elemeire” – KTIA_AIK_12-1-2013-0017)

Summary

Genetic background of Autism Spectrum Disorders

Anna Kekesi*, Noémi Ágnes Varga*, Institute of Genomic Medicine and Rare Disorders, Semmelweis University*

The autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental abnormalities with not entirely clarified background. The research of the genetics and epigenetics of ASD has an increasing importance because of the increasing incidence and increasing repeat in affected families. The ASD is highly heterogeneous both from clinical and genetical aspect. From genetical aspect we can distinct forms due to monogenic abnormalities, rare cytogenetic alteration and in many cases the disorder is a result of the pathogene mutations of genes responsible for neuronal development. Occasionally single nucleotide variants (SNV) in these genes represent only a susceptibility for ASD. The disease is the result mostly of the combined effect of this SNV-s and the influencing environmental effects. In these cases for the identification of the reoccurrence risk in a family beside the genetic factors it is important to map the epigenetic factors too.

KEYWORDS autism spectrum disorder, syndromic ASD, genetic background, epigenetics

Irodalom

- David K, Darrel R, William N, et al. American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association, 2013. P.50.
- Baird G, Simonoff E, Pickles A, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006; 368:210–215.
- Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Op Genet Dev* 2012; 22:229–237.
- Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res* 2011; 1380:42–77.
- Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004; 74:552–557.
- Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005; 7:584–587.
- Schaefer GB, Lutz RE. Diagnostic yield in the clinical genetic evaluation of autism spectrum disorders. *Genet Med* 2006; 8:549–556.
- Evans JC, Archer HL, College JP, et al. Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in CDKL5. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:1113–1120.
- Jardine PE, Hunt A, Shepherd C. A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *J Aut Dev Disord* 1993; 23:323–339.
- Staley BA, Montenegro MA, Major P, et al. Self-injurious behavior and tuberous sclerosis complex: frequency and possible associations in a population of 257 patients. *Epilepsy Behav* 2008; 13:650–653.
- Cohen D, Pichard N, Tordjman S, et al. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *J Aut Dev Disord* 2005; 35:103–116.
- Zafeiriou DI, Ververi A, Dafoulis V, et al. Autism spectrum disorders: the quest for genetic syndromes. *Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2013; 162B:327–366.
- Stewart SW, King CH, Pai GS. Autism Spectrum Disorder, Klinefelter Syndrome, and Chromosome 3p21.31 Duplication: A Case Report. *Med Gen Med* 2007; 9(4):60.
- Creswell CS, Skuse DH. Autism in association with Turner Syndrome: genetic implications for male vulnerability to pervasive developmental disorders. *Neurocase*. 1999; 5:511–518.
- Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, et al. Behavioral and Social Phenotypes in Boys With 47,XXX Syndrome or 47,XXY Klinefelter Syndrome. *Pediatrics* 2012; 129:769–778.



16. Veltman MW, Craig EE, Bolton PF. Autism spectrum disorders in Prader-Willi and Angelman syndromes: a systematic review. *Psychiatr Genet* 2005; 15:243-54.
17. Gilman SR, Iossifov I, Levy D, et al. Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. *Neuron* 2011; 70: 898-907.
18. Persico A, Napolioni V. Autism genetics. *Beh Brain Res* 2013; 251:95-112.
19. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev* 2011; 8(4):410-37.
20. Sudhof TC. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 2008; 455:903-11.
21. Bourgeron T. A synaptic trek to autism. *Curr Opin Neurobiol.* 2009; 19:231-4.
22. Ching MS, Shen Y, Tan WH, et al. Deletions of *NRX1* (neurexin-1) predispose to a wide spectrum of developmental disorders. *Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2010; 153B:937-947.
23. Lintas C, Persio AM. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. *J Med Genet* 2009; 46:1-8.
24. Johnson NL, Giarelli E, Lewis C, et al. Genomics and Autism Spectrum Disorder. *J Nurs Scholarsh* 2013; 45:169-78.
25. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al. The familial risk of autism. *JAMA* 2014; 311(17): 1770-1777.

Útravaló-tudnivaló

- Az autizmus spektrum betegség klinikai és genetikai szempontból nagyon heterogén betegcsoportot képez.
- A szindrómás formák között több a monogénes, oligogénes forma, mint a nem szindrómás formák között.
- Monogénes formák felismerése, igazolása családtervezési szempontok miatt elengedhetetlen.
- Nem szindrómás formák hátterében a genetikai rizikótényezők mellett epigenetikai tényezők is fontos szerepet játszanak

Tesztkérdések

1. Mely tényezők befolyásolják az autizmus spektrum betegség kialakulását?

- a) genetikai faktorok
- b) környezeti faktorok
- c) mindkettő
- d) egyik sem

2. Mely monogénes formákban van a genetikai háttérnek nagyobb szerepe?

- a) szindrómás autizmus formában
- b) nem-szindrómás autizmus formában
- c) mindkettőben
- d) egyikben sem

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 megoldójának!

TALLÓZÓ

A tüdő érintettségének alacsony előfordulása IBD-s gyermekekben

Low prevalence of pulmonary involvement in children with inflammatory bowel disease

Joanna Peradzynska et al. *Respiratory Medicine* (2012) 106, 1048-1054.

Czeller Dániel

Mind a Crohn-betegség, mind az ulceratív colitis szisztémás megbetegedésnek tekinthető az extra-intestinalis manifesztációk leírása óta. Jelenleg elégtelen mennyiségű adat áll rendelkezésre az IBD által okozott tüdőelváltozásokról gyermekekben. A szerzők célja a tüdőmanifesztációk vizsgálata volt IBD-s gyermekekben. A vizsgálat során 50 IBD-s gyermeket vizsgáltak (25 Crohn és 25 ulceratív colitis, átlagéletkor $14 \pm 3,2$ év), a kontrollcsoportot 39 azonos korú, egészséges gyermek alkotta. A funkcionális és strukturális eltéréseket légzésfunkciós tesztel, metacholin provokációs tesztel, frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid (FeNO) tesztel és high-resolution CT-vel (HRCT) vizsgálták.

Eredmények: nem volt eltérés a spirometriás paraméterekben, tüdőtérfogatokban és tüdődiffúzióban az IBD-s és a kontrollcsoport között. Szignifikáns különbséget találtak a FeNO értékekben a Crohn-, ulceratív colitis és kontrollcsoportok közt (átlag $9,3 \pm 3,3$, $27,7 \pm 14,8$ és $16,6 \pm 9,28$). Ezen túl 6 esetben találtak bronchialis hiperreaktivitást az IBD-s csoportban (14,6%). HRCT vizsgálattal egy esetben találtak enyhe, kétoldali bronchiectasiát.

Következtetések: a tüdő érintettsége alacsonynak mondható IBD-s gyermekekben. Az ez irányú szűrés gyermek- és fiatalkorban lehetővé teszi a felnőttkorban gyakrabban előforduló tüdőmanifesztációk időben való felismerését. Az emelkedett FeNO érték a légúti érintettség jele lehet nemdohányzó ulceratív colitisben szenvedő gyermekekben. Ez további vizsgálatokat igényel.

A gastrointestinalis traktus mikrobiom meghatározása

Determination of the gut microbiome

**Béres Nóra dr.¹, Szabó Attila dr.^{1,2},
Veres Gábor dr.¹**

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

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Béres Nóra dr.
1083 Budapest, Bókay J. u. 53-54, Kutatólabor
E-posta: bnora1988@gmail.com

Az emberi szervezetben számos mikroorganizmus található, legtöbbjük a gastrointestinalis traktusban (70%-uk a vastagbélben). A bélflóra kolonizációja már a szülőcsatornán való áthaladáskor elkezdődik és az évek során tovább változik, összetétele függ a genetikai háttértől, étrendtől, földrajzi elhelyezkedéstől.

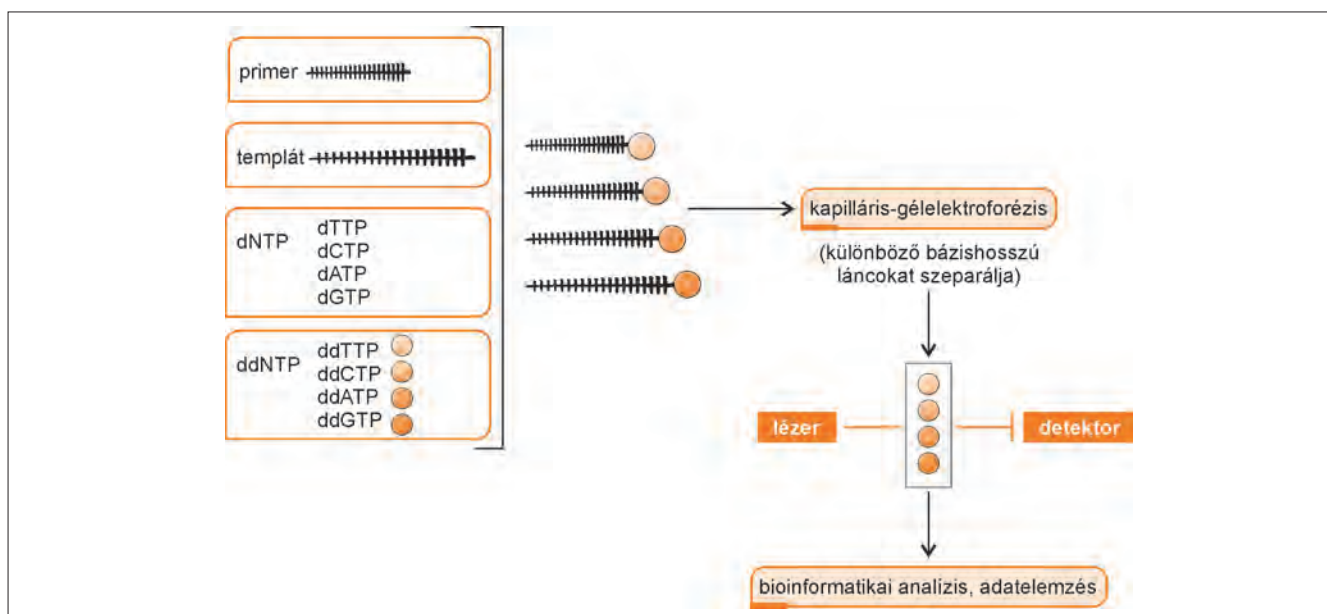
Az utóbbi években tudományos közlemények sorra foglalkoztak a megváltozott mikrobiom allergiás, illetve gyulladásos betegségeiben (pl. IBD) betöltött kóroki szerepével, azonban sok esetben nem tisztázott, hogy a dysbiosis oka vagy következménye a betegségeknek. Számos közlemény egy-egy baktérium szerepét feltételezi, mások úgy gondol-

ják, hogy összességében a dysbiosisnak van szerepe egyes kórképek patomechanizmusában (1, 2). Korábban a béltraktus mikrobiom összetételének meghatározása, tekintettel az anaerob baktériumok túlsúlyára komoly nehézségbe ütközött. Mára azonban a szekvenálási technikák fejlődése lehetővé tette a teljes mikrobiom meghatározást. Többek között ez az egyik oka az egyre kiterjedtebb vizsgálatoknak.

A riboszomális RNS (rRNS) az eukarióta sejtekben és a prokariótákban is egyaránt fontos eleme a fehérjék transzlációjáért felelős riboszomális komplexnek.

A baktériumok riboszómájának 16S rRNS-ének hipervariábilis régióit kódoló gének jellemzőek az egyes baktérium fajokra. Ezeknek a géneknek a meghatározása segít a szervezetünk bakteriális összetételének feltérképezésében (3). Szekvenáláskor a 16S rRNS szekvenciájának elemzésével határozzuk meg a mintánk bakteriális összetételét, taxonómiai és csoportbesorolását, fajmeghatározást. A módszer nagy előnye, hogy ezzel elkerülhetők a tenyésztési nehézségek, így olyan kórokozók is azonosíthatók, melyek tenyésztése egyébként nehézségekbe ütközik.

A DNS-szekvenálás és a bioinformatika előrehaladásával a „Human Microbiome Project” meghatározta az emberi test mikrobiális összetételét (bőr, orr-száj nyálkahártya, gasztrointesztinális traktus, urogenitalis rendszer) (2007-2012). A kutatás kö-



1. ábra: Sanger-féle szekvenálás folyamatábrája



vetkező célja az eddigi kutatások alapján egy integrált adatbázis létrehozása a betegségekhez társuló a mikrobiomban bekövetkező változásokról (2013-2015) (1, 3).

Az utóbbi években a szekvenálás metodikája is jelentősen fejlődött. A teljes humán genom feltérképezése (*Human Genome Project*) a hagyományos, automatizált Sanger-módszer segítségével 10 évet vett igénybe. A módszer alapja a klasszikus polimeráz-láncreakció, illetve a kapilláris gélelektroforézis. Ehhez szükséges az egyszálú DNS (RNS esetén szükséges a reverztranszkripció), univerzális primer, DNS-polimeráz, hagyományos, illetve módosított nukleotidok (a négyfajta nukleotidot különböző színekkel jelölik). A lánchosszabbítás során a módosított nukleotidok véletlenszerű bekötődése megállítja a komplementer DNS-szál szintézisét (irreverzibilis láncterminálás), amely eredménye különböző hosszúságú, jelölt nukleotidot tartalmazó DNS darabok létrejötte. Az így kapott különböző hosszúságú szakaszokat méret alapján gélelektroforézis segítségével szeparálják. A különböző méretű termékekbe beépülő utolsó nukleotidot az általa kibocsátott fluoreszcens fény hullámhossza alapján határozzák meg (1. ábra).

Mára az új-generációs szekvenálással (next-generation sequencing, NGS) ez a metodika nagyságrendekkel gyorsabban, illetve olcsóbban képes elvégezni a feladatot. Az NGS metodika, ugyan a hagyományos Sanger-módszer alapelvein nyugszik, azonban elhagyja a lassú kapilláris elektroforézist, lehetőség nyílt a több millió párhuzamosan futó DNS-szál szekvenálásra is. Az NGS technika számos metodikát tartalmaz, többféleképpen valósulhat meg a templát preparálás, szekvenálás, leképezés és adat elemzés. A két fő típus az amplifikált (szekvenálás szintézissel vagy ligációval) és az egy-molekulás szekvenálás. A kereskedelmi forgalomban főleg a Roche (piroszekvenálás), Illumina (reverzibilis terminációs szekvenálás szintézissel), Solid (ligációs) és az Ion Torrent (ion félvezető) által forgalmazott eszközök terjedtek el. A kapott eredményeket a nyilvános adatbázisok és intenzív bioinformatikai analízis segítségével tudjuk elemezni (4).

Köszönetnyilvánítás:

Veres Gábor a Bolyai János-ösztöndíj birtokosa; A közlemény az MTA Bolyai-ösztöndíj, az OTKA-105530, PD-105361, PD105361 támogatásával valósult meg.

Irodalom

1. Peterson J, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*, 2009. 19(12): p. 2317-23.
2. Bustos Fernandez LM, Lasa JS, Man F. Intestinal Microbiota: Its Role in Digestive Diseases. *J Clin Gastroenterol*, 2014.
3. Wu GD, Lewis JD. Analysis of the human gut microbiome and association with disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(7): p. 774-7.
4. Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*, 2010. 11(1): p. 31-46.

Útravaló tudnivaló

- A „Human Microbiome Project” meghatározta szervezetünk mikrobiom összetételét.
- Az új-generációs szekvenálás gyors és hatékony módszere a bél mikrobiom összetételének meghatározására.

Tesztkérdések

1. Milyen technikák alkalmasak a bél bakteriális összetételének meghatározására, kórokozó kimutatására?

- a) tenyésztés
- b) biokémiai próbák
- c) 16S rRNS szekvenálás
- d) mindhárom
- e) egyik sem

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!

Immunhisztokémiai eljárások a klinikai és az alapkutatásban

Immunohistochemistry in clinical and basic research

Veres-Székely Apor^{1,2}, Pap Domonkos¹, Sziksz Erna dr.^{1,2}, Vannay Ádám dr.^{1,2}

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

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Vannay Ádám dr.

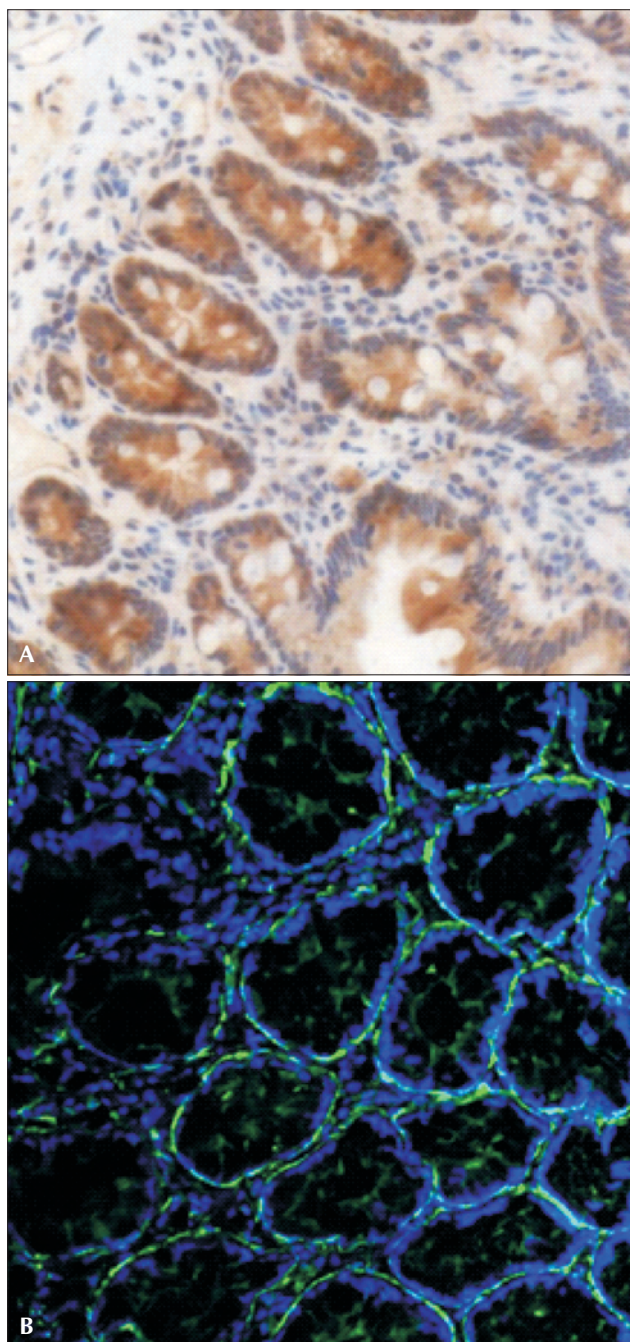
1094, Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

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

Az immunhisztokémia (IHC) egy olyan antigén-antitest kötődésen alapuló érzékeny módszer, melynek révén lehetőség nyílik specifikus fehérjék szöveti lokalizációjának meghatározására (1). A metodika koncepciója Dr. Albert Hewett Coons amerikai immunológus nevéhez fűződik, aki az 1940-es évek elején elsőként dolgozott jelölt antitestekkel. Az IHC a klinikumban és az alapkutatásban egyaránt széles körben alkalmazott módszer, segítségével *in situ* kimutatható különböző fehérjék, biomarkerek szövetspecifikus jelenléte, azonosíthatók tumoros sejtek valamint nyomon követhető a sejtek funkcionális aktivitása (pl. proliferáció, apoptózis) is.

A metodika megfelelő kivitelezéséhez elengedhetetlen, hogy a minta előkészítése során megőrizzük a szöveti struktúrát, sejtmorfológiát, valamint az antitest által felismert epitópok immunogenitását. Ezért az előkészítés során paraffinba vagy fagyasztó médiumba ágyazzák a szövetmintákat, melyekből ezután különböző vastagságú (4–40 µm) szövettani metszetek készíthetők. A jelölés történhet direkt módon, mely esetben a kimutatni kívánt antigénhez kötődő elsődleges antitesthez közvetlenül kapcsolódik egy riporter molekula. Ennél a jelölési eljárásnál azonban gyakoribb módszer az indirekt technika, melynek során a vizsgálandó fehérjére specifikus jelöletlen elsődleges antitestet alkalmaznak, amit a riporter molekulával konjugált másodlagos antitest ismer fel. Az indirekt módszer jóval hatékonyabb, mivel az elsődleges ellenanyaghoz több jelölt másodlagos antitest is kötődhet, mely felerősíti a fluoreszcens jelet, így a kisebb mennyiségben jelen lévő fehérjék is detektálhatók válnak.

A kialakult antigén-antitest komplex vizualizációja számos módon történhet, leginkább az enzimatis és a fluoreszcens alapú detektálási módszerek terjedtek el. Az enzimatis detekció klinikai



1. ábra: Enzimatis alapú diaminobenzidin festéssel (A) és fluoreszcens technikával (B) készült demonstratív képek humáncolon-biopsziából származó metszeteken. Barna csapadékként a thymus stromalis limfopoietin ábrázolódik (A), zöld színnel az α -simaizom aktin, kézzel a sejtmagok festődnek (B). (Saját készítésű képek)



gyakorlatban is alkalmazott formája azon alapszik, hogy az ellenanyaghoz konjugált tormaperoxidáz enzim H_2O_2 jelenlétében hasítja a diamino-benzidin (DAB) szubsztrátot. Az így létrejövő barna csapadék jelzi a kimutatni kívánt antigén jelenlétét a szövetben (2). A DAB-reakciót követően a metszetek fénymikroszkóppal egyszerűen vizsgálhatók. A módszer előnye, hogy a keletkező barna csapadék nem bomlik le, és az így jelölt metszetek hosszú távon tárolhatóak és vizsgálhatóak. A metódika hátránya azonban, hogy egyszerre egy fehérje mutatható ki ezzel az eljárással.

Erre jelenthet megoldást a fluoreszcens alapú technika, melynek során fluorofór anyaggal (pl. fluorescein, rhodamin) konjugált antitesteket alkalmaznak. A fluorofórok különböző hullámhosszúságú fénysugárral történő gerjesztés hatására a festékre jellemző hullámhosszúságú fényt emittálnak. A gerjesztett festékmolekulák visszatérnek alapállapotukba, melynek során többletenergiajuktól fotonkibocsátás révén szabadulnak meg. Az emittált fluoreszcens jel az adott fluorofórra jellemző hullámhosszon fluoreszcens mikroszkóp segítségével

gével detektálható (3). A módszer előnye, hogy egy metszeten egyidejűleg két vagy akár három különböző fehérje együttes jelenléte is meghatározható. Kolokalizációs vizsgálatok esetén különböző hullámhosszúságú fénnel gerjeszthető fluorofórokkal kapcsolt antitesteket alkalmaznak. A fluoreszcens technika hátránya, hogy a festékek megvilágítás hatására bomlanak, veszítenek intenzitásukból, ezért fokozottan ügyelni kell a metszetek megfelelő tárolására. A két fő festési eljárást az 1. ábra szemlélteti.

Az IHC feltehetőleg azért is válhatott széles körben elterjedt módszerré mind az alapkutatásban, mind pedig a klinikai diagnosztikában, mert segítségével a vizsgált fehérje szöveti lokalizációja pontosan meghatározható. Léteznek olyan kiértékelési metódusok is, melyeknek köszönhetően a molekulák szöveti elhelyezkedésén túl lehetőség nyílik mennyiségük kvantitatív meghatározására is (4). A klinikai gyakorlatban manapság már több mint 200 féle diagnosztikus és prediagnosztikus markerre specifikus antitestet alkalmaznak.

Irodalom

1. Ramos-Vara JA, Miller MA. When tissue antigens and antibodies get along: revisiting the technical aspects of immunohistochemistry – the red, brown, and blue technique. *Vet Pathol.* 2014 Jan; 51(1):42-87.
2. Dariush Fahimi H. Peroxisomes: 40 years of histochemical staining, personal reminiscences. *Histochem Cell Biol.* 2009 Apr; 131(4):437-40.
3. Odell ID, Cook D. Immunofluorescence techniques. *J Invest Dermatol.* 2013 Jan; 133(1):e4.
4. Leong TY, Cooper K, Leong AS. Immunohistology—past, present, and future. *Adv Anat Pathol.* 2010 Nov; 17(6):404-18.

Útavaló tudnivaló

- Az IHC egy széles körben alkalmazott, antigén-antitest kötődésen alapuló molekuláris biológiai módszer, mely segítségével lehetőség nyílik a fehérjék pontos szöveti lokalizációjának meghatározására. A vizsgálni kívánt fehérje mikroszkópos vizualizációja ellenanyaghoz konjugált, színes reakcióterméket képző enzim vagy fluoreszcens festékmolekula segítségével lehetséges.

Tesztkérdések

1. Kimutatható-e egyidejűleg több különböző fehérje jelenléte egy szövettani metszeten, immunhisztokémiai módszer segítségével?

- a) Nem, mert a módszer segítségével egyszerre csak egy fehérje jelenléte mutatható ki.
- b) Igen, amennyiben különböző hullámhosszú fénnel gerjeszthető fluoreszcens antitesteket használunk.

- c) Igen, amennyiben különböző fluoreszcens csatornán detektálható fehérjespecifikus DAB-reakciót alkalmazunk.
- d) Nem, mert immunhisztokémia segítségével fehérjék szöveti jelenléte nem mutatható ki.
- e) A prevenció mindhárom szintje

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!

Az EEG szerepe a központi idegrendszeri gyulladásos kórképek diagnosztikájában gyermekkorban

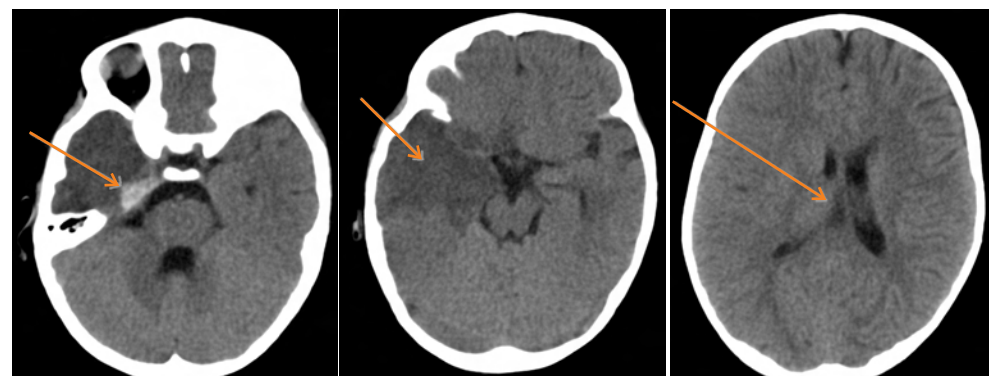
The role of EEG in the diagnostic work up of central nervous system infections in childhood

Hollódy Katalin dr.

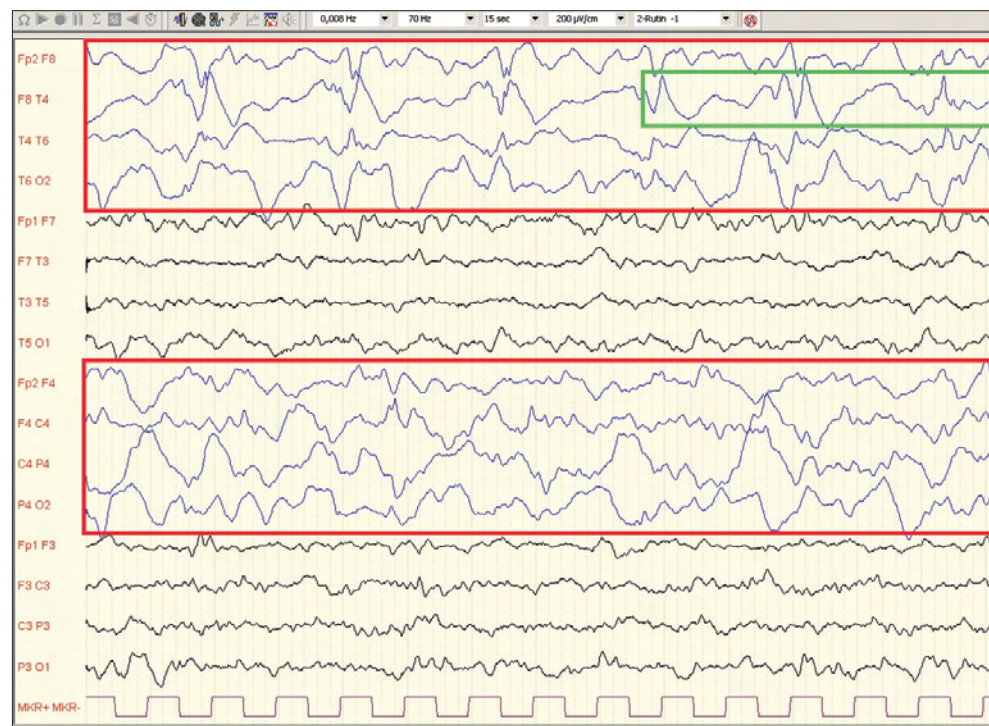
PTE Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika

E-posta: hollody.katalin@pte.hu

Az EEG (elektroencephalographia) nemcsak az epilepszia kórismézésére alkalmas vizsgálóeljárás. A képalkotó vizsgálatok előtérbe kerülésével szerepe nyilvánvalóan csökkent, de továbbra sem elhanyagolható. Nemcsak a diagnosztikai folyamatban, hanem a terápia nyomon követésében is segítségünkre van. Jelen közleményben a központi idegrendszeri gyulladások kapcsán készített EEG- vizsgálatok diagnosztikai szerepét mutatjuk be.



1. ábra: A tünetek első jelentkezése után 2 nappal készült akut koponya CT-vizsgálat során a jobb temporalis lebenyben kis kiterjedésű vérzést (a hiperdenzitás nyíllal jelölve) (A), a temporalis lebeny nagy kiterjedésű, elmosott kontúrú, az agykéregre is ráterjedő hipodenzitását (B), kissé összenyomott jobb oldali oldalkamra szarvakat, jobbról balra diszlokált középvonalat, térfoglaló jellegű lokális oedemát láttunk (C).



2. ábra: A 2 éves kislány EEG felvétele. Szemmel láthatóan aszimmetrikus kérgi tevékenység. A jobb oldali hemispherium felett (páros számokkal jelzett elektródok, illetve piros téglalappal jelölt terület), kifejezetten meglassult kérgi tevékenység, főleg a temporalis régió felett, felveti organikus eltérés, központi idegrendszeri gyulladás gyanúját. Jobb oldalon temporalisan magas feszültségű, meredek hullámok is láthatók, ami az anamnézisben szereplő focalisan kezdődő convulsiókkal harmonizál (zölddel jelölt terület).

1. eset

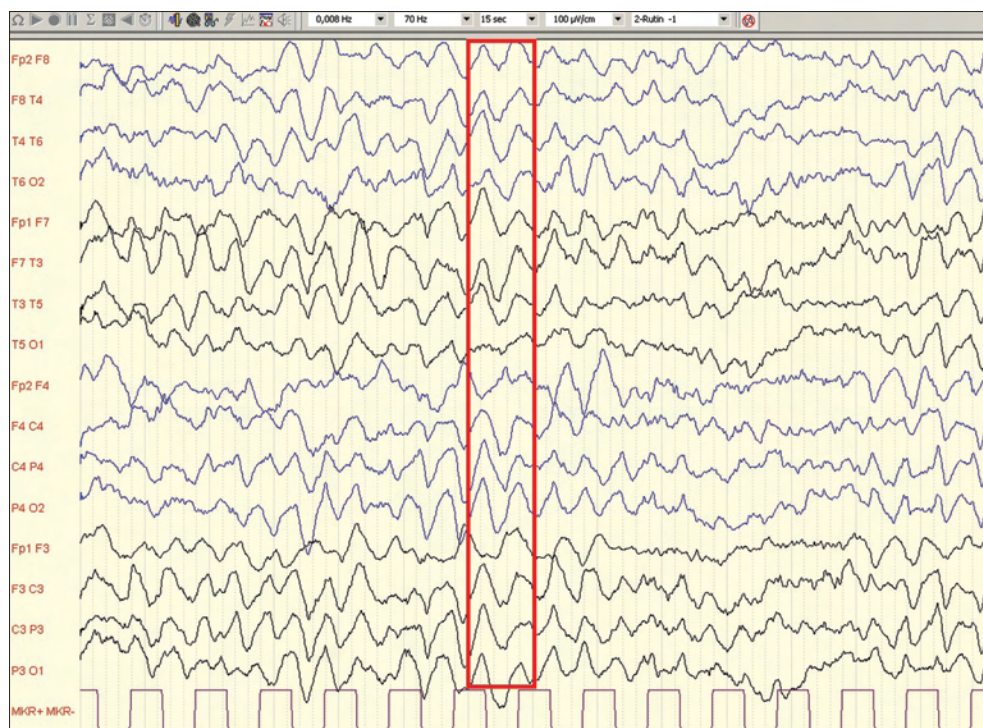
2 éves kislány

Két napja tartó ismétlődő hányások, hőemelkedés miatt került kórházba, ahol eszméletvesztéssel járó, focalisan induló, másodlagosan generalizálódó convulsiója zajlott. A liquor vizsgálata során normális fehérje- és glükózeértékeket, a fénymikroszkópos vizsgálat során $270/\text{mm}^3$ sejt számot, túlnyomórészt lymphocytát láttunk. Encephalitisének kórokozója PCR- vizsgálattal igazolt herpes-1-vírus volt.

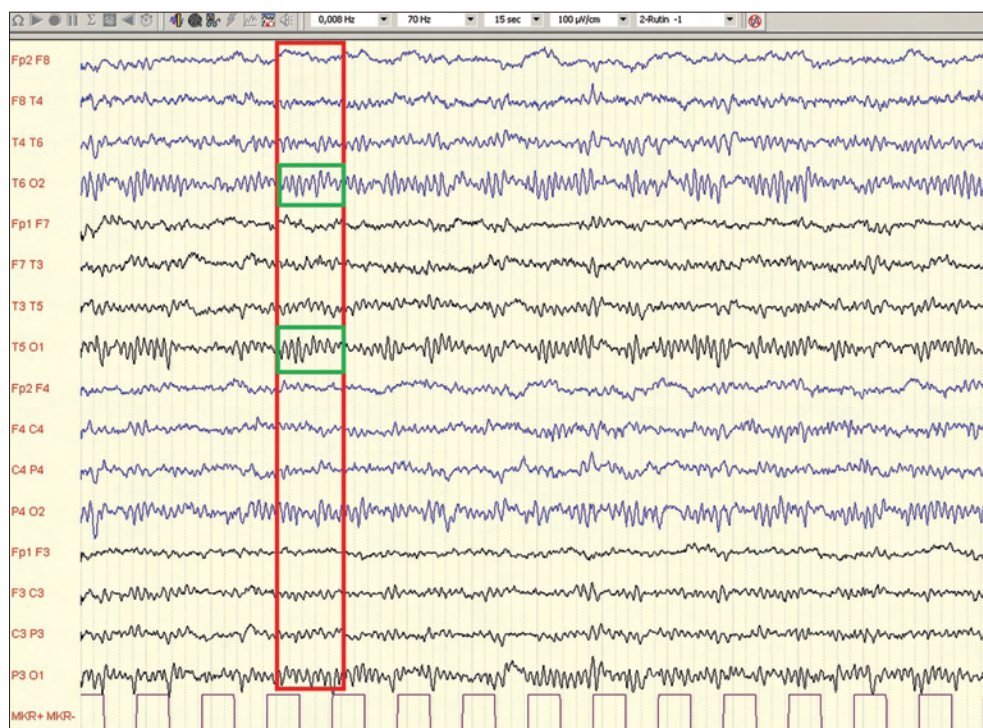
2. eset

16 éves leány

Betegségét 1 hónappal megelőzően 3 napig lázas volt, felső légúti hurut zajlott. Jelen kórházi felvételének oka: 5 napja kezdődő fejfájás, gyengeség, majd 2 napja szédülés, látászavar, kézremegés, hányás. A kórházban magas láz, halmozott convulsiók jelentkeztek. Liquorvizsgálat során mérsékelten emelkedett fehérje érték mellett néhány lymphocytát láttunk a fénymikroszkóp alatt. Encephalitisét *Mycoplasma chlamydiae* infekció okozta.



3. ábra: 16 éves encephalitiszes leány EEG-képe. Minden elvezetésben meglassult kérgi tevékenység ábrázolódik. 2 c/s frekvenciájú, magas amplitúdójú delta hullámokat látunk gyakorlatilag az egész kéreg felett. (Pirossal jelölt téglalapban egy secundum alatt 2 csúcsot látunk). Az életkornak megfelelő háttértevékenység hiánya, illetve az életkorhoz viszonyítva jelentősen és generalizáltan meglassult kérgi tevékenység központi idegrendszeri gyulladás lehetőségét veti fel.



4. ábra: Egészséges, 16 éves leány normális háttértevékenysége. Szemmel láthatóan különbözik a központi idegrendszeri gyulladásban szenvedő, ugyancsak 16 éves lány EEG-képétől. (A pirossal jelölt, illetve a zölddel kiemelt területen 8 csúcsot látunk egy secundum alatt.)



Mire van szükség? Mi változott? Melyiket, mikor használjuk?

Gyermekegyógyászati ultrahangvizsgálat – új lehetőségek

What do we needed? What has changed? Which method and when?

Paediatric ultrasound - new opportunities

Bevezető, ajánlás · Megannyi kérdés, melyeket a képalkotás területén a közelmúltban lezajlott robbanásszerű változások tesznek jogossá, időszerűvé. Mindez különösen fontos gyermekek esetében, hiszen ezek a vizsgálatok nagyrészt sugárterheléssel és/vagy altatással, kontrasztanyag adásával járnak, ami fokozottan indokoltá teszi a körültekintő megfontolást.

A kérdések felvetése, a képalkotó vizsgálatok indikálása elsősorban a klinikusok feladata. Természetesen a jó kérdéshez elengedhetetlen a diagnosztikus lehetőségek minél sokrétűbb ismerete. Az újabb és újabb képalkotó módszerekből, technikákból az adott esetben legpontosabb választ adó kiválasztása, a vizsgálatok legalkalmasabb sorrendjének meghatározása és a vizsgálatok interpretációja a radiológus feladata. Ehhez elengedhetetlen a számára a lényeges anamnesztikus adatok, korábbi képalkotó eredmények ismerete.

A vizsgálatokat szerencsés esetben gyermekradiológusok végzik, de szerte a világban, így Magyarországon is ez a feladat gyakran általános radiológusokra hárul.

Szoros együttműködés klinikus és radiológus között egymás szakterületének minél alaposabb megismerése nélkül lehetetlen feladat. A mind szélesebb körben elterjedő képarchiváló rendszer, a PACS (Picture Archiving Communication System) lehetővé teszi, hogy a klinikusok is kényelmesen, saját számítógépükön megtekintsék a vizsgálati anyagot. Ez egyrészt nagyszerű lehetőséget kínál a mielőbbi megfelelő terápia kiválasztására, az ismeretek bővítésére, másrészt azonban komoly veszélyeket rejt magában. Tovább csökkenti a semmivel nem pótolható személyes konzultációt, növeli a téves interpretáció előfordulását.

Kis Éva dr.

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

E-posta: kiseva2009@gmail.com

Az **ultrahangvizsgálat**, mint neminvazív, bármikor ismételhető módszer ideális gyermekkorban, hiszen a gyermekek többségének testtömege kisebb, kevesebb zsírt tartalmaz, így könnyen vizsgálhatók magas frekvenciájú transzducerrel, aminek következtében sokkal részletgazdagabb, jobb felbontású képek nyerhetők, mint általában felnőtteknél. Ugyanakkor többféle vizsgálófeje van szükség, kisméretű, magas frekvenciájú, csecsemők vizsgálatára alkalmas szektor és lineáris, valamint nagyméretű, alacsonyabb frekvenciájú, felnőtt méretű gyermekek vizsgálatára alkalmas transzducerre.

Hol a helye az ultrahangvizsgálatnak ma, amikor rendkívül pontos, funkcionális és anatómiai ábrázolás lehetséges mind CT-, mind MR-vizsgálatokkal? Az ún. B-mód (brightness) a hagyományos kétdimenziós (2D), egy síkban történő leképezés, Az M-mód (motion) a kardiológiában alkalmazott módszer, egyetlen UH-nyaláb visszeverődését alakítja képpé az idő függvényében.

A 3D-leképezés elsősorban a magzati diagnosztikában használatos, a real time 4D-képalkotás során a térbeli kép mozog is.

Az első nagyjelentőségű változás, ami a gyermekgyógyászati ultrahangvizsgálatok területén megjelent, a keringést ábrázoló **Doppler-vizsgálatok** fejlődése volt. A színes Doppler-vizsgálat (color-Doppler) az áramlás irányát és sebességét színekben kódolja. A hagyományos és színekódolt Doppler-vizsgálat együtt az ún. duplex-Doppler-vizsgálat. A power-Doppler a keringés meglétét, sebességét ábrázolja, irányától függetlenül. A jobb felbontás, magasabb szenzitivitás könnyebbé és értékelhetőbbé teszi a vizsgálatokat gyors légzésszámú és szívfrekvenciájú koraszülötteknél, újszülötteknél, síró, mozgó csecsemőknél. Definitív, további költséges vizsgálatokat nem igénylő diagnózis állítható fel pl. akut pyelonephritisben, vesevéna-thrombosisban, sok esetben traumás lép-, vese-, májrupturában, vena portae thrombosisban, heretorzióban, Crohn-betegségben, sinus-thrombosisban.

További jelentős lépés az **ultrahang-kontrasztanyag vizsgálatok** megjelenése, melyek lehetővé teszik a perfúziós változások megjelenítését.

Az ultrahang-kontrasztanyagok a rövid ideig az erekben keringő 2-3 µm átmérőjű mikrobuborékok révén hozzák létre a kontrasztthatást a hasi paren-



chymás szervekben és egyes érterületeken. A vizsgálatához megfelelő ultrahangkészülékre és speciális szoftverre van szükség.

A buborékok mérete alatta marad a vörösvértesteknek, a kontrasztanyag intravascularis, nem jut az interstitialis térbe, az érpályában marad, eltérően a CT- vagy MR-vizsgálatoknál használt kontrasztanyagoktól. A beadás után néhány perccel a tüdön keresztül ürül ki, nem választódik ki a vesében.

Értékes információk nyerhetők a különböző parenchymás szervek fokális lézióiról, elsősorban a májban. Tompa hasi trauma (máj, lép, pancreas, vese) eseteiben könnyíti a diagnózist, a követést. Sajnálatos módon az intravénás ultrahangos kontrasztanyag jelenleg a gyermekgyógyászatban indikáción túli alkalmazásnak számít, bár számos országban, így az Európai Unió országaiban is terjed.

Az egyetlen terület, ahol ennek ellenére egyre inkább használatos, a vesicoureteralis reflux diagnosztikája, a **szonocisztográfia**. Katéteren keresztül fiziológiás sóoldattal és minimális mennyiségű ultrahang-kontrasztanyaggal (Sonovue) feltöltve a hólyagot, a reflux a gold standard mikciós cisztográfiával megegyező vagy érzékenyebb módon ábrázolható, sugárterhelés nélkül (1, 2).

Az ún. **sono-CT**, magas felbontású és frekvenciájú UH-technika szubmilliméteres részecskéket tesz

láthatóvá. A speciális transzducerek tovább növelik a felbontást. A felharmonikus képalkotás a szöveti határok elkülönítését javítja.

Nagykiterjedésű elváltozások ábrázolására nyújt lehetőséget a **panoráma technika**, ahol a képek folyamatos egymás mellé helyezésével lehetőség van a nagy struktúrák egy képen való leképezésére, mérések végzésére.

A **sonoelastographia** a szövetek megváltozott rugalmasságának körülírt változását mutatja. Kompresszió és dekompresszió alatt végzett vizsgálat segíthet a benignus-malignus elváltozások differenciálásában. Az eddigi eredmények felnőttek emlő, pajzsmirigy, máj elváltozásainak vizsgálatában biztatók.

Következtetések

A modern ultrahangtechnikákkal a diagnosztikus lehetőségek növekedtek, így az ultrahangvizsgálat továbbra is, sőt egyre inkább az első, gyakran önmagában elegendő ideális módszer csecsemők, gyermekek esetében a helyes diagnózis felállítására és egyéb, invazív, költséges, altatással, sugárterheléssel járó vizsgálatok elkerülésére.

Irodalom

1. Darge K, Papadopoulou F, Ntoulia A, et al. Safety of contrast-enhanced ultrasound in children for non-cardiac applications: a review by the Society for Pediatric Radiology (SPR) and the International Contrast Ultrasound Society (ICUS). *Pediatr Radiol*, 2013; 43:1063-1073.
2. Riccabona M, Avni, FE, Damasio, M, et al. ESPR Uroradiology Task Force and ESUR Paediatric Working Group-Imaging recommendations in paediatric uroradiology, Part V: childhood cystic kidney disease, childhood renal transplantation and contrast-enhanced ultrasonography in children. *Pediatr Radiology* 2012; 42:1275-1283.

Útravaló tudnivaló

- Az ultrahangvizsgálat a képalkotó vizsgálatok közül ideális, neminvazív módszer csecsemők és gyermekek számára, sok esetben más képalkotásra nincs szükség.
- Az keringési viszonyok megítélése Doppler-vizsgálattal lehetséges, a color-Doppler könnyebbé és értékelhetőbbé teszi a vizsgálatokat gyors légzésszámú és szívfrekvenciájú koraszülötteknél, újszülötteknél, síró, mozgó csecsemőknél.
- Jelentős lépés az ultrahang-kontrasztanyag vizsgálatok megjelenése, melyek lehetővé teszik a perfúziós változások megjelenítését, a vesicoureteralis reflux diagnózisát sugárterhelés nélkül.

Tesztkérdések

1. A color Doppler

- a) az áramlás irányát és sebességét színekben kódolja
- b) azonos a duplex-Doppler fogalommal
- c) a keringés sebességét ábrázolja irány nélkül
- d) nem alkalmas csecsemők vizsgálatára
- e) mindegyik igaz

2. Az ultrahang-kontrasztanyag:

- a) a vesén keresztül választódik ki
- b) a tüdön keresztül ürül
- c) azonos az MR-kontrasztanyaggal
- d) a buborék nagyobb, mint a vörösvértest
- e) egyik sem igaz

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!



LEVÉL A SZERKESZTŐSÉGNEK

Splenomegalia és Gaucher-kór

Maródi László dr.

DE KK Infektológiai és Gyermekimmunológiai Klinika,
Immundeficiencia és Tárolási Betegségek Részleg

Egy 11 éves, 4 éves kora óta progresszív splenomegalia miatt vizsgált beteg esetében „diagnosztikus splenectomia” mellett döntöttek nyíregyházi kórházi gyermekorvosok (1). A lép megnagyobbodását elsőként a gyermek háziorvosa észlelte, aki betegét emiatt kórházba utalta. A kórházi és klinikai vizsgálatok ezt követően még hét éven át (!) tartottak. Végül a diagnózis, amelyhez normális esetben egyszerű vérvétel és gondos betegvizsgálat is elegendő, az eltávolított lép szövettani feldolgozása alapján, a patológián született meg: Gaucher-kór.

Idiopathiás, progresszív splenomegalia esetén infektológiai okok (pl. bakteriális endocarditis) immunológiai és hematológiai betegségek (pl. immuncytopeniák) és tárolási betegségek jönnek szóba. Az első két betegségcsoport a társuló tünetek és leletek alapján könnyen kizárható. A Gaucher-kór a leggyakoribb lysosomalis tárolási betegség, amelyben a splenomegalia az első és vezető betegségi jel. A splenomegalia miatt gyakran elvégzett csontvelő-biopsia lelete félrevezető lehet, mert a mononuclearis fagocitasejtek többsége nem alakul át Gaucher-sejtté. Ha a splenomegalia progressziójával párhuzamosan a beteg thrombocytopeniás és anaemiás lesz, a Gaucher-kór kizárása elsődleges diagnosztikai feladattá válik. A szérum savi foszfátáz érték meghatározása a fentiekkel együtt a diagnózist egyértelművé teszi. Számos, további panasz és tünet (pl. csontfájdalom, gyengeség, étkezés után teltségérzés, Erlenmeyer-lombik-deformitás) is utalhat Gaucher-kórra.

Az ismertetett esetben nincsenek megemlítve olyan egyszerű vizsgálati leletek, mint a hemoglobinszint, a thrombocytaszám és a savifoszfátáz-szint, amelyeknek Gaucher-kórban diagnosztikai jelentőségük van. A sajnálatos eset kapcsán felmerülő számos kérdés közül csak néhány:

1. Elfogadható-e, hogy gyógyító orvosok nem megfelelő szakmai felkészültség miatt egy életre immunhiányossá tegyék betegüket?
2. Megengedhető-e, hogy egy gyermek betegségének progressziója orvosi beavatkozással függjön össze, hiszen jól ismert, hogy a splenectomia meggyorsítja a csontérintettség kialakulását Gaucher-kórban?
3. Vállalható-e közkórházban a betegség-specifikus szakmai centrumok és a progresszivitási elv mellőzése?
4. Megkerülhetetlenül felmerül az a kérdés is, hogy műhibának tekinthető-e a 11 éves, Gaucher-kóros gyermek lépének eltávolítása?

Magyarországon 1992 óta kezelünk és gondozunk Gaucher-kóros betegeket; diagnosztikai lépeltávolítás egyetlen esetben sem jött szóba. Az enzimpótló kezelés egyik korai hatása, hogy látványosan csökken a léptérfogat. A lépét tehát nem eltávolítani kell, hanem a beteget enzimpótló kezelésben részesíteni, ami két évtizedes törekvésünk eredményeképpen ma minden beteg számára térítésmentesen biztosított.

Irodalom

1. Kassai A, László Á, Szatmári I, Oroszlán K, Csürke I. „Gaucher-fészek”. Gyermekgyógyászat 2014; 65 (3):217. Absztrakt

A **VitaminKosár Kft.** kérelmet nyújtott be az **Evidencia Bizottsághoz** a **Protexin** négy betegségcsoportban való hatásosságának, alkalmazhatóságának evidencia szintjének megállapítása végett. A Bizottsága az anyagot áttekintette és az alábbi véleményt alakította ki:

Gyermekekori konstipáció, gyermekekori, akut gastroenteritis és atopiás dermatitis:

Mindhárom indikációban egy-egy klinikai vizsgálat történt, melyek támogatni látszanak a Protexin készítmény hatásosságát. A klinikai vizsgálatok bízatóak mindhárom indikációban, de az egy helyszínen, kicsi esetszám nem elegendő ahhoz, hogy a protexin hatásosságát és rutinszerű alkalmazását alátámassza. Nagyobb elemszámú, multicentrikus kettős vak vizsgálatra van szükség.

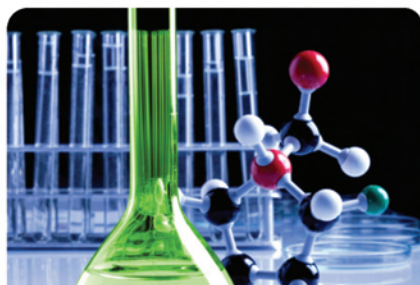
Neonatalis pneumonia:

Alapvető információkat nélkülöző vizsgálati anyag (hiányoznak a szerzők, a helyszínen, a vizsgálati módszer, statisztika) alapján evidenciaszint meghatározása nem volt lehetséges.

MGYT Evidencia Bizottság



KEDRION
B I O P H A R M A



HUMAN BIOPLAZMA KFT. MAGYAR STABIL VÉRKÉSZÍTMÉNYEK

A HUMAN BioPlazma Kft. 2007 decembere óta az olasz Kedrion csoport tagja, jogelődünk, a HUMAN Oltóanyagtermelő és Gyógyszergyártó Rt. 1954-ben alakult meg. A gödöllői üzem több mint 50 éve folyamatosan készít a magyar önkéntes és tétőtmentes donoroktól származó vérplazmából életmentő gyógyszereket, melyek teljes mértékben megfelelnek az Európai Gyógyszerkönyvi előírásoknak.

A gödöllői gyáregységben előállított stabil vérkészítmények:

- véralvadási faktorok
- immunoglobulinok
- human albumin

Termékeinket széles körben hatékonyan alkalmazzák kórházi intenzív terápiás ellátásban, immunrendszeri megbetegedések esetén, valamint hemofiliás betegeknél.

ELÉRHETŐSÉGÜNK:

HUMAN BioPlazma Kft.

H-2100, Gödöllő, Táncsics Mihály út 80.

Tel: +36 28 532 202

Fax: +36 28 532 201

E-mail: info@humanked.com

www.humanked.com

Újdonságok a Kawasaki-betegség kórismézésében és kezelésében

Trethon András dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Trethon András dr.

1476 Budapest, Pf. 10

E-posta: andras.trethon@laszlokorhaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A Kawasaki-betegség (KB) heveny, spontán szűnő, szisztémás inflammatorikus tünetekkel járó vasculitis szindróma. Jelentőségét cardiovascularis szövődményei adják. Időben történő kórismézése rendkívül fontos. A diagnózis megállapítása a lázon és egyéb – ún. major – tüneteken alapul; az echokardiográfia nélkülözhetetlen. A kórkép láztalanul zajló ritka eseteiben az öt főtünet együttes megléte igazolhatja a kórismét. Inkomplett formája részben a kórismézés nehéz volta, részben a coronariatágulat magas kockázata miatt különös jelentőségű. A diagnózis megállapítása egyet jelent a kezelés haladéktalan megkezdésével; akár már a betegség ötödik napja előtt. Terápiarezisztens esetekben, továbbá súlyos kórképben az intravénás immunglobulint kortikoszteroiddal kombináltan alkalmazzák, illetve a tumor necrosis faktor- α ellenes kezelés jöhet szóba.

KULCSSZAVAK Kawasaki, inkomplett, terápiarezisztens, szteroid, anti-TNF- α

Bevezetés. A betegség történetéről

Az egykor jóindulatú kiütéses kórképként leírt, ismeretlen etiológiájú, infekciózus eredetűnek tartott Kawasaki-betegség (KB) napjaink leggyakoribb gyermekkori szerzett szívbetegsége az iparilag fejlett térségekben.

1959-ben Munro-Faure a koszorúerek érintettségével járó csecsemőkori polyarteritis nodosa másfél tucatnyi esetéről számolt be (1). 1967-ben egy tokiói gyermekallergológus, Tomisaku Kawasaki hét év leforgása alatt 50 gyermekbeteg klinikai megfigyelése alapján új kórképet írt le (2), a mucocutan nyirokcsomó szindrómát. 1977-ben Landing párhuzamot vont a nekrotizáló coronaritisben elhunyt csecsemők és Kawasaki doktor betegek között (3). Az első hazai esetekről Nyerges nyomán tudunk (4). Az 1980-as évek közepétől jelentek meg közlemények a betegség forme fruste megnyilvánulásáról és társulásáról koszorúér-betegséggel. Cardialis szövődményről és abortív betegségről szintén beszámol a hazai irodalom (5, 6). Több, nemzetközileg elfogadott módszertani útmutató látott napvilágot az AHA (Am. Heart. Assoc.) gondozásában a KB-ről; husz, illetve tíz évvel ezelőtt (7, 8).

A kórkép epidemiológiai vonatkozásai

A KB a kisgyermekkor betegsége. Az anaphylactoid purpura után a második leggyakoribb gyermekkori

vasculitis. A betegek nagy része 18-24 hónapos. Beszámoltak fiatal felnőtt betegről is. A betegség világszerte előfordul, és minden etnikumot érint. Az esetek tél végén és kora tavasszal halmozódnak. Megjelenését háromévenként előforduló epidémiák jellemzik. Incidenciája földrészenként igen változó 6–20/100 000 az ötévesnél fiatalabbak körében; ennél jóval gyakoribb a Távol-Keleten (9, 10). Genetikai predispozícióra és fertőző ágens szerepére utal az a tanulmány, amely a kórkép egy éven belüli családi ismétlődésének esélyét szignifikánsan nagyobbak találta (11).

Etiológia és patogenezis

Kóreredete nem tisztázott. A klinikai kép mikrobiális ágens szerepére utal. A betegek mintegy harmadánál a KB-t valamilyen infekció kíséri (12), ám mikrobiológiai vizsgálatokkal nem sikerült a betegséggel konzisztens kórokozót azonosítani. Az anti-infektív szerek hatástalanok. Közlemény számol be egy családról, melyben négy családtag egyidejűleg *Streptococcus*-fertőzésben és Kawasaki-betegségben szenvedett (13).

A Kawasaki-betegséget kifejezett immunológiai eltérések jellemzik, ezek valamennyi sejtpopulációt érintik. A T-lymphocyták központi szerepet játszanak a betegség kórlelettanában. A heveny szakban a CD8+ T-sejtek aránya és abszolút száma egyaránt csökken. A macrophagok aktiválódásának eredmé-



nye a keringésben mért magas citokin szint. A fokozott TNF α és interleukin (IL)-6 termelés endothel-aktiválódás útján vezethet érgyulladásához. Az eltérések immunkomplex vasculitisre utalnak (11).

A betegség patológiai alapja a *sokszervi érgyulladás*: a közepes és a kisartériák, illetve a visszerek is érintettek. A korai szakaszt (első tíz nap) a zsigerek kisartériáinak, a 11-28. napot a vasa vasorumnak a gyulladása és a nagyobb coronariák intimahypertrophiája jellemzi. A korai coronariatünetek leggyakrabban a kórkép ezen szakában manifesztálódnak. A gyulladás a szív bármelyik rétegét érintheti. A 40. napon túl a gyulladt koszorúérszakaszon hegesedés észlelhető.

Néhány génnek egyetlen nukleotidot érintő polimorfizmusát (SNP) a betegségre való hajlammal, továbbá két másik génét (*CASP3*, *FCGR3B*) pedig a terápiás válasz elmaradásával hozták összefüggésbe (10).

A Kawasaki-betegség kórereditéről és kialakulási mechanizmusáról alábbiak állapíthatók meg. Olyan megbetegedésről van szó, amelyet nagy valószínűséggel valamely fertőző ágens okoz genetikailag predisponált egyénekben. Az immunmediált folyamatok végeredménye és klinikai megnyilvánulása a sokszervi vasculitis.

A betegség tünettana és lefolyása

A betegség lényege a *szisztémás vasculitis* és legdrámaibb jellemzője a szív koszorúereinek megbetegedése. Sokszervi érintettséggel jár, ezáltal tünetei kaleidoszkópszerűek. Eredeti, deskriptív elnevezése (nyálkahártya-bőr-nyirokcsomó szindróma) a látható, felszíni folyamatra, szinonimája (infantil is periarteritis nodosa) (3) pedig a patológiai történésekre utal. A betegség *vezető tünetei* az elhúzódó láz mellett a bőr és a látható nyálkahártyák gyulladása, a lymphadenopathia és a végtagok acralis részeinek érintettsége (1. táblázat).

1. táblázat: A Kawasaki-betegség fő tünetei (ún. major kritériumok)

4-5 napja észlelt magas láz

- Kétoldali kötőhártya-belövelltség
- A száj-garatnyálkahártya gyulladása
- Kiütés
- Regionális lymphadenopathia
- Acralis végtagelváltozások

Egyéb betegség hiánya

A prodromum nélkül, hirtelen magas lázzal induló kórkép klasszikus tünetei 2-5 nap alatt fejlődnek ki. Ilyenkor – a betegség 10-12. napjáig tartó **akut** szakában – látjuk az *elesett, irritabilis, lázas, „pi-*

ros” (conjunctivalis belövelltség, scarlatiniform kiütés, pharyngostomatitis) *kisdedet*. A láz spontán átlagosan tizenkét nap után megszűnik. A *kötőhártya belövelltség* kétoldali és nem váladékozó. Az *oropharyngealis mucositis* cheilitisben, az ajkak berepedt és igen hyperaemiás voltában, továbbá epernyelv, illetve exsudatamentes garatlob képében egyaránt megnyilvánulhat. Erózió, illetve hólyagos elváltozás nem jellemzi. A *kiütés* legelőször a gáttájékon alakul ki, később elsősorban a törzsön látható, azonos betegen is változó lehet a morfológiája (de: nem vesiculobullosus!). Leggyakrabban vörhenyre emlékeztet, illetve morbilliform. Előfordulhat pustulosus, psoriasiform megjelenés is (9). A *perifériás végtagrészek*en palmoplantaris erythemat és esetenként fájdalmas, feszülő indurációt látunk a tenyereken-talpakon. A *nyirokcsomó-duzzanat* döntően egyoldali és a nyakon keletkezik. Mérete meghaladja az 1,5 cm-t. Mérsékelt érzékeny és nem utal purulens folyamatra. A részletezett fő tünetek a betegek csaknem 90%-ánál megtalálhatók. A betegek 7%-ánál észlelhető a jól definiált Kawasaki shock szindróma (14). A hemodinamikai eltéréssel járó állapot jellemzői a hypotonia mellett az alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakció, a súlyos gyulladással járó tünetek és a konzumpciós coagulopathia. Csaknem minden ötödik kórkép IVIG-rezisztens. Ezeknél a betegeknél gyakoribb a coronariabetegség.

A fent leírt, ún. *major tünetcsoporton* felül eltérő gyakorisággal ugyan, de valamennyi szervrendszer részéről lehet különböző ún. *minor tünetekben* megnyilvánuló érintettségre számítani (15). Csaknem mindegyik *kisded* irritabilis. Nem ritka a pleiocytosis és a mérsékelt fehérjeszint-emelkedés a cerebrospinalis folyadékban. A meatitis steril pyuriában, esetleg kicsiny fekély formájában jelentkezik. Kialakulhat ízületi fájdalom, sőt, nem purulens ízületi gyulladás is. A cardialis manifesztációk mellett előfordulhatnak a betegségben egyéb, súlyosabb érszövődmények is: az akut szakban perifériás vazokonstriktiót követő gangraena (16). A verőerek közül leggyakrabban az axillaris, az iliacalis, a renalis, a felső mesenterialis, a belső thoracalis és a femoralis érintett. Ritka szövődményként makrofágaktivációs szindrómát (másodlagos haemophagocytosis lymphohistiocytosis; HLH) is leírtak (10). Az aneurysmával összefüggő hirtelen csecsemőhalál gyakoriságát az akut szakban 2%-osnak találták.

A harmadik hét végéig terjedő **szubakut** szakban megszűnik a láz és a kiütés. Durva lemezes hámlást látunk, amely jellegzetesen periungualisan kezdődik, a betegség 10. és 20. napja között (14). Ezen szakban a legnagyobb a coronariaelzáródás veszélye.

A **konvaleszcens** szak a harmadik hét végétől a 60. napig tart. Ez idő alatt fokozatosan elmúlnak a be-



tegséget jellemző gyulladásos tünetek. Egy-két hónappal a betegség kezdete után mély haránt barázdák jelenhetnek meg a körmökön (Beau). A kialakult értágulatok a betegség idült szakának prognosztikai faktora.

A szív megbetegedése és a cardiovascularis kimenetel. A kórkép legnagyobb horderejű elváltozása a szívbetegség. A cardialis tünetek többsége hemodinamikai következmény nélküli. A pangásos szív-elégtelenség csak igen ritkán vezet kardiogén shockhoz. A koszorúér-tágulat aktuálisan és quo ad vitam a betegség legsúlyosabb szövődménye. A nem kezelt betegek 20–25%-ánál lehet koszorúér-betegségre számítani. Magasabb kockázatot jelentenek alábbi tényezők: fiúcsesemők; több mint tíz napja tartó láz; cardiomegalia; korai pericardialis effúzió; mitralis regurgitáció; kezdeti alacsony hematokritérték, szérumalbuminszint és vérlemezkeszám (intravascularis coagulatio, amely egyúttal növeli a heveny myocardialis infarctus kockázatát) (17). Infarctus az esetek többségében a 8 mm-t meghaladó, ún. óriás aneurysmák mellett következik be; a betegség első évében. Vezető tünete a shock és a hányás. Egy japán munkacsoport több mint száz – koszorúér-tágulattal bíró – felnőtt beteg 1/5-ének kórelőzményében talált 19-60 évvel korábban lezajlott, KB-nek megfelelő gyermekkori megbetegedést. A coronariaeltérések 60%-a egy éven belül regrediál (12). A harminc éves túlélés hozzávetőleg 63%; a halál oka KB-re visszavezethető myocardialis infarctus. A túlélési idő az infarctus után átlagosan 11 év. A kórkép a betegek 2–4%-ánál recidivál (egynéhány betegnél ez évek múltán következett be).

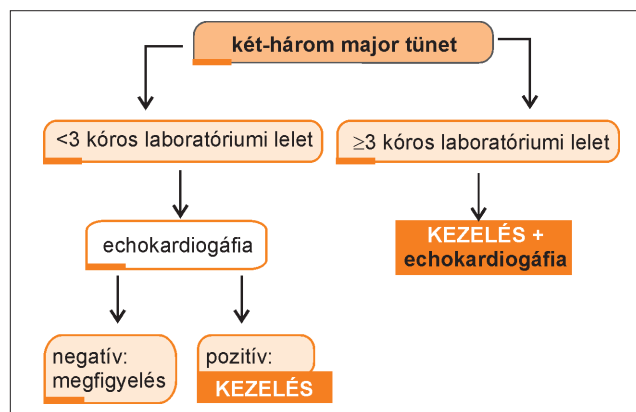
Laboratóriumi eltérések. Nincsen olyan vizsgálat, amely specifikus lenne a megbetegedésre. A kórképet az akut fázisreakciók korai durva eltérése jellemzi; gyakran 6-8 héten keresztül (vérsüllyedés, C-reaktív protein – CRP, leukocytosis balra tolt fehérvérképpel, α 1-antitripszin, citokinek stb.). Gyakori lelet továbbá (14) az anaemia és a hypoalbuminaemia. A betegség 10. napjára a betegek többségénél a kórképpel konzisztens thrombocytosis észlelhető. Az egyéb laboratóriumi eltérések a különböző szervi érintettséggel függenek össze (aminotranszferáz-szint emelkedése, steril pyuria stb.). Coronariabetegségben gyakoribb a magas abszolút granulocytaszám, a vérlemezkeeltérés, a kifejezetten gyorsult vérsüllyedés, az emelkedett endotelin-1- és troponin-I-szint, továbbá a jelentősen csökkent albumin- és hemoglobinszint (9).

Diagnózis

A diagnózis a klinikai képen nyugszik, specifikus vizsgálómódszer nem áll rendelkezésre. A kórismézést két tényező teszi nehezzé. Az ún. *major tü-*

netek (a diagnosztikus kritériumrendszer komponensei) néha nem egyidőben jelentkeznek és hozzájuk számos aspecifikus, más kórképekben gyakorta előforduló tünet (hurut, arthropathia stb.) csatlakozhat. A *típusos* betegség felismerése a diagnosztikus kritériumrendszer ismeretében nem jelent nehézséget. Az 1. táblázat tartalmazza a kórisme általánosan elfogadott kritériumait. Ennek alapján Kawasaki-betegség állapítható meg annál a 4–5 napja *lázas betegnél*, akinek láza más kórképpel nem magyarázható, és akinél *legalább négy tünetcsoport* fellelhető a felsorolt öt közül (láz + 4-5/5). Néhány éve a klasszikus tünetcsoport megléte esetén hamarabb is kimondhatónak tartják a diagnózist (11). Egyes források a láz gyakoriságát 80–90%-ban (!) határozzák meg (9, 18). Létezhet tehát olyan helyzet, amelyben láz hiányában, illetve annak elmúltával is megállapítható a Kawasaki-betegség. Ezen japán közlemények és ajánlások nyomán a kórismézés módosult: a láz a hat klinikai tünet egyikeként *szerepel* (5/6 tünet megléte szükséges; *alternatív kórkép hiányában*).

Legalább tíz éve tudunk a kórkép *inkomplett* (formes frustes, abortív stb.) megnyilvánulásáról. Az irodalomban közölt esetek 10–45%-a ilyen. Leggyakrabban a lymphadenopathia és a kiütés hiányzik. Ezen esetek nemcsak azért problematikusak, mert a kórisme megállapítása nehezebb, hanem annál a korosztálynál, amelyiknél gyakoribb az atípusos megjelenés (csesemők), nagyobb egyúttal a coronariamegbetegedés incidenciája is (19). Emiatt teret nyert egy kórismézési lehetőség az abortív esetekre vonatkozóan (8). Ennek lényegét az 1. ábra foglalja össze. Feltételezett abortív (háromnál nem több major tünetben megnyilvánuló) kórkép esetén kóros akut fázisreakciók (láz, vérsüllyedés, CRP) mellett néhány laboratóriumi lelet kóros volta igazolhatja a KB-t. Amennyiben alábbi hat vizsgálati eredmény közül legalább négy kóros, bizonyítottan tekinthető a kórisme: anaemia, leukocytosis, thrombocytosis/thrombocytopenia, emelkedett szérum-GPT-, alacsony szérum-albu-



1. ábra: Az abortív Kawasaki-betegség kórisméje. A vonatkozó laboratóriumi vizsgálatokat lásd a szövegben!



minszt, leukocyturia. Ennél kevesebb kóros laboratóriumi lelet és megfelelő echokardiográfias eltérés szintén bizonyító erejű. Elhúzódó csecsemőkori lázas állapotnak, thrombocytosisnak, illetve a KB valamely major tünetének egymással, illetve minor tünettől való társulása echokardiográfias vizsgálat elvégzését indokolja. Csecsemőkori monoszimptomás láz, az azt követő perifériás hámlás, illetve lázas lymphadenopathia is fel kell vesse a kórkép lehetőségét. Az *echokardiográfia* típusos KB-ben is elengedhetetlen. Az első hat hétben legalább három vizsgálat elvégzése kötelező. Nem valószínű, hogy KB-ről van szó, amennyiben a vérsüllyedés, a CRP szint és a vérlemezkeszám egy héten belül kezelés nélkül normalizálódik.

Elkülönítő diagnózis

Mivel klinikai képe igen tarka, kórképek sorától kell elkülöníteni. A 2. táblázat foglalja össze a KB-től elkülönítendő kórképeket. Az észlelt akut fázisreakciók miatt elengedhetetlen az invazív bakteriális fertőzés kizárása releváns tenyésztési eljárásokkal (hemokultúra!).

2. táblázat: A Kawasaki-betegségtől elkülönítendő kórképcsoportok; a közös tünetek feltüntetésével

Erythroderma: scarlatina, Staphylococcus scarlatoid, toxikus shock szindrómák, leforrázott bőr szindróma, erythema exsudatum multifforme, Staphylococcus sepsis

Maculopapulosus kiütés: leptospirosis, gyógyszer-láz, meningococcaemia, morbilli, ac. retroviralis szindróma, rubeola, roseola, juvenilis idiopathiás arthritis

Hámlás, toxikus epidermalis nekrolízis, scarlatina, toxikus shock szindróma

Mucosális elváltozások: leptospirosis, toxikus shock szindróma, morbilli, Reiter-kór, rubeola

Lymphadenopathia: leptospirosis, szérumbetegség, cervicalis lymphadenopathia, Reiter-kór, rubeola, juvenilis idiop. arthritis, megalerythema

Kezelés

A kórkép kezelése a betegség stádiumától, illetve a kialakult szövődményektől függ, és elsősorban farmakoterápiát jelent, szükségessé válhat azonban a szövődményes esetekben sebészeti beavatkozás is. A gyógyszeres kezelés a myocardium és a coronariák gyulladásának mérséklését és a thrombosis megelőzését szolgálja. Az akut szakban a kezelés gerincét az intravénás immunglobulin (IVIG; 2 g/ttkg tizenkét órás infúzióban) és a nagy adagban (80–100 mg/ttkg; négy részletben) alkalmazott

szalicilsav képezi. Típusos klinikai kép esetén a kezelés megkezdésével újabban nem tartják célszerűnek az ötödik lázas napot megvárni: a koszorúerek védelme érdekében a kórisme megállapítása-kor javasolják a kezelés megkezdését (10, 20). Az IVIG-kezelés az értágulatok gyakoriságát 5%-ra csökkenti, hatékonysága viszont csak a betegség első tíz-tizenkét napjában bizonyított (21). Ezután csak akkor javasolt adni, ha még észlelhetők a betegség aktivitási jelei, illetve a progresszív coronariafolyamat. Három héten túl az IVIG-kezelésnek a gyulladásos tünetek megszűnése után akkor sincs értelme, ha aneurysma alakult ki. A kezelés befejezését 48 órával követően a betegek nagy többsége láztalanra válik. A megfelelő terápiás válasz a betegek mintegy ötödénél elmarad, náluk nagy az esélye a koszorúér-gyulladásnak. Azon betegek-nél, akik részleges terápiás választ adtak, továbbá azoknál, akiknél visszatér a láz, javasolható az IVIG-kezelés megismétlése 1–2 g/ttkg-nyi adaggal (az aspirin megtartásával). A teljes mértékben terápiareszistens betegek újabb IVIG-kezelése többnyire eredménytelen; ráadásul káros is lehet (10). Több japán szerző hozott létre pontrendszert annak megítélésére, hogy mekkora a kockázata a kezelés sikertelenségének. Közülük Kobayashi-rendszere alkalmazható talán a legjobban nem japán betegek esetében (10). Kórosnak tekintett összetevői: négy napnál kevesebb lázas nap a kezelés előtt, csecsemőkor, thrombocitopenia, hyponatremia, emelkedett GPT-, CRP-szint, balra tolt vérkép.

Állatkísérletekben sikeresnek bizonyult a tumor-nekrózis faktor- α - (TNF α -) ellenes kezelés. Kawasaki-betegségben emelkedett a szérum TNF α -szintje, és ezzel a koszorúér-betegség kockázata összefügg. Kedvező tapasztalatokról számoltak be terápiareszisztencia esetén gyermekbetegek infliximab- (TNF α ellenes monoklonális ellenanyag) és etanercept- (szolubilis TNF α -receptor) kezelésével (10). Terápiareszisztens esetekben alábbi kezelések jöhetnek még szóba: plazmaferézis, citosztatikus kezelés, ciclosporin, tacrolimus. A rituximab és az anakinra terápiás haszna vitatott. Egyes országokban az immunglobulint kisebb adagban alkalmazzák. Az aspirint gyulladáscsökkentő adagban kell adni a betegség 14. napjáig, illetve – a heveny gyulladásos tünetek gyors megszűnése esetén – az adag előbb is redukálható. Amennyiben az aspirin adása ellenjavallt, dipyridamol használható helyette. Vérlemezke-aggregáció gátlásra clopidogrel vagy ticlopidin is megfelel. Óriás aneurysma esetén a beteget warfarin- vagy alacsony molekulásúlyú heparin terápiára kell beállítani. A percutan koszorúér-intervenció szerepe kérdéses. Egyes országokban az aspirin kezdő adagja 30–50 mg/ttkg. Nincs bizonyíték a nagyobb adag koszorúér-betegséget megelőző hatására.



A kortikoszteroid-kezelés javallatait egy munkacsoport az Egyesült Királyságban az alábbiakban foglalja össze (10): 1. IVIG-rezisztencia; 2. koszorúér-eltérés vagy perifériás aneurysma a betegség kezdetén avagy később, még zajló gyulladásos tünetekkel (iniciálisan kombinációban); 3. a koszorúér-betegség kialakulása szempontjából súlyosnak tekinthető kórkép avagy állapot. Utóbbit az alábbiak valamelyike jellemzi: csecsemőkorú beteg, súlyos gyulladás laboratóriumi jelei az IVIG-kezelés dacára, shock szindróma, HLH, magas Kobayashi-pontszám (≥ 5). A választandó molekula a metilprednizolon. A koszorúérbeteg kardiológiai gondozásra szorul.

Élő vírussal csak az IVIG-kezelés után 11 hónappal javasolható oltani a gyermeket.

Megbeszélés

A Kawasaki-betegség régi, deskriptív elnevezése csak „a jéghegy csúcsát” jelenti: a spontán szűnő gyulladásos jelenségek (láz, mucocutan lézió) mögött vasculitis szindróma áll; korai és kései (ischaemiás szívbetegség) szövődményekkel. Kezelése sem elsősorban a láz és a mucositis ellen, hanem a vasculitis kivédésére és kezelésére irányul. Rendkívül fontos a korai kórismézés, melyhez nem nélkülözhető a diagnosztikus kritériumok ismerete. Abortív formája a coronariabetegség szempontjából különös kockázatot képvisel. Ennek verifikálásában elengedhetetlen az echokardiográfiás vizsgálat. A kezelés lényege az IVIG alkalmazása. Terápiás kudarc és/vagy súlyos kórlefolyás esetén a kezelést kortikoszteroiddal javasolható kiegészíteni avagy folytatni. Újabb alternatíva a TNF α -ellenes terápia.

Summary

Update in Diagnostics and Treatment of Kawasaki Disease

A. Trethon. Egyesített Szent István és Szent László Kórház; Budapest, Dept. of Pediatric Infectious Diseases

Kawasaki disease (KD) is an acute self-limiting inflammatory disorder, associated with vasculitis syndrome. The importance of the disease is represented by cardiovascular sequelae. Timely diagnosis is outmost important. The diagnostics rely on the presence of the fever and other major symptoms. The echocardiography is essential. In those rarely occurring afebrile cases the presence of all of the main symptoms verifies the disease. The incomplete presentation bears special importance partly because of the difficulties in the diagnosis and partly the risky ectasy of the coronary arteries. Establishing the diagnosis prompts immediate starting of the therapy; even before the fifth day of the illness. In case of therapeutic failure or a severe illness the intravenous immunoglobulin will be given in combination with corticosteroids or the anti-TNF- α management is a therapeutic possibility, respectively.

KEYWORDS Kawasaki, incomplete, therapy resistance, steroids, anti-TNF- α

Irodalom

- Munro-Faure H. Necrotizing arteritis of the coronary vessels in infancy - Case report and review of the literature. *Pediatrics*. 1959; 23:914-926.
- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children - Clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allerg* 1967; 16: 178-222.
- Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? - Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics*. 1977; 59:651-662.
- Nyerges G, Molnár L. Nyálkahártya-bőr-nyirokcsomó szindróma. *Gyermekegyógy*. 1976; 27:538-542.
- Kádár K, Piskóthy Á, Bendig L. Kawasaki-betegségben kialakult „óriás” coronaria thrombus. *Orv Hetil*. 1993; 134:2431-33.
- Teufel Á, Szauer E. Atipusos lefolyású Kawasaki-szindróma három hónap pos csecsemőben. *Orv Hetil*. 1995; 136:2059-2062.
- Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M. Guidelines for Long-Term Management of Patients with Kawasaki Disease. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 1994; 89: 916-22.
- Jane W. Newburger, Masato Takahashi, Michael A. Gerber et al. Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747-771.
- Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Oct; 69(4):501.e1-11
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014 Jan;99(1):74-83.
- Shulman ST, De Inocencio J, Hirsch R. Kawasaki Disease. *Ped Clin North Am*. 1995; 42:1205-1222.
- Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *Int J Pediatr*. 2013; 2013:645391. doi: 10.1155/2013/645391.
- Anderson DC, Warner G, Barlow E. Kawasaki disease associated with streptococcal infection within a family. *J Paediatr Child Health (Australia)* 1995; 31:355-7.
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics* 2009; 123:e783-789.
- Melish ME. Kawasaki Syndrome. *Pediatrics in Review*. 1996; 17: 153-62.
- Von Planta M, Fasnacht M, Holm C. Atypical Kawasaki disease with peripheral gangrene and myocardial infarction: therapeutic implications. *Eur J Ped* 1995; 154:830-834.
- Niwa K, Aotsuka H, Hamada H. Thrombocytopenia: a risk factor for acute myocardial infarction during



- the acute phase of Kawasaki disease. Coron Artery Dis (USA) 1995; 6: 857-64.
18. Mamoru Ayusawa, Tomoyoshi Sonobe, Shigeru Uemura, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). Pediatrics International 2005; 47:232-234.
19. Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and Complicated Kawasaki Disease in Infants. Do We Need Criteria? West J Med 1995; 162:322-327.
20. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part II. Complications and Treatment. J Am Acad Dermatol. 2013 Oct; 69(4):513.e1-8
21. Rowley AH. Controversies in Kawasaki Syndrome. Adv Ped Inf Dis 1998; 13:127-41.

Útravaló tudnivaló

- A láz hiánya nem zárja ki a betegséget!
- A beteg kezelésével nem kell az ötödik napot megvárni: előbb is elkezdhetjük azt!
- Terápiás kudarc esetén és/vagy súlyos kórképben kortikoszteroid kezelés javasolható.

Tesztkérdések

1. Mi az igazság a kórképpel kapcsolatosan?

- A Kawasaki-betegség alapos okkal feltételezhetően infekció.
- A Kawasaki-betegség immunmediálta kórkép.
- A Kawasaki-betegség vasculitis.
- A Kawasaki-betegség recidiválhat.
- A Kawasaki-betegség fenti jellemzőknek mindenben megfelel.

2. Melyek a kezelés elvben lehetséges módzatai?

- Szteroid
- Antibiotikum
- Szívátültetés
- Anti TNF α -kezelés
- Bármelyik; az antibiotikum kivételével

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

TALLÓZÓ

Praeadolescens korú gyermekek acne vulgarisa: ajánlások az értékelésre

Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation

Bree AF, Siegfried EC. Pediatric Dermatology 2014; 31: 27-32.

Harangi Ferenc dr.

A gyermekkori acne a legújabb klasszifikáció szerint öt alcsoportba sorolható: neonatalis, infantilis, kisgyermekkori, praeadolescens és adolescens. Az acne vulgaris (AV) 95%-ban a tinédzsereket érinti, de csecsemőkben, kisgyermekben is előfordul. Az eddigi megfigyelések szerint az infantilis és a kisgyermekkori AV megjelenése kezelést igénylő endocrinopathiára utalhat, amikor részletes vizsgálatok végzése is indokolt lehet. Az amerikai szerzők 24 AV-ban szenvedő csecsemő és kisgyermek adatainak retrospektív értékelése, valamint az irodalmi adatok alapján fogalmazták meg ajánlásait. Életkor szerint két alcsoportot vizsgáltak: 12 beteg (75% fiú) comedonalis és gyulladásos acnés tünetei 14 hónapos kor előtt kezdődtek, és 12 beteg (75% lány) primeren comedonalis tünetei 2-7 éves kor között. Az első csoportba tartozókban

egyáltalán, a második csoportba tartozók felében nem észleltek korai pubertásra utaló klinikai tünetet. 13 esetben végeztek laboratóriumi vizsgálatokat, de eltérést nem találtak. 11 esetben történt csontkor-meghatározás, ami csupán 1 esetben volt előrehaladott. Az első csoportba tartozók között nem állapítottak meg endocrinopathiát, míg a második csoport 4 lány tagjánál korai adrenarche állt fenn. Mind a 4 lány esetében a pubertás egyéb jeleit is észlelték: mindegyiknél 90 percentil feletti testhossz, 3-3 esetben mell és fanszőrzet növekedés, 2 esetben odor, 1 esetben menses, ill. 1 esetben acantosis nigricans. A szerzők véleménye szerint a vizsgálati eredményeik és az irodalmi adatok alapján az acnés csecsemőkben és kisgyermekben többségében elegendő az anamnesztikus adatok és a fizikális vizsgálat tüneteinek az értékelése normális testhossz percentilis esetén; magasabb hossz percentilissel rendelkező acnés betegekben viszont szűrővizsgálat céljából csontkor-meghatározás szükséges. Előrehaladott csontkor vagy korai pubertásra utaló egyéb klinikai tünet esetén gyermekendocrinológiai kivizsgálás indokolt az esetleges endocrinopathia tisztázása céljából. A gyermekkorban kialakuló acne és a korai adrenarche polycystás ovarialis szindróma és metabolikus szindróma első jele lehet, ezért az összes praeadolescens AV-ban szenvedő beteg nyomon követése szükséges.



A polycystás ovarium szindrómára hajlamosító kockázati tényezők és ezek csökkentése

Ságodi László dr.

Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Preventív Egészségtudományi Tanszék
(Igazgató: Kiss-Tóth Emőke dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Ságodi László dr.

3501 Miskolc, Adler Károly u. 6.

E-posta: sagodilaszló@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A polycystás petefészek szindróma (PCOS) egy gyakori betegség a reprodukzív korú nők körében, amelyet jellemez a hyperandrogenizmus, a petefészek-diszfunkció és a polycystás ovarium, gyakran társul hozzá az inzulinrezisztencia és egyéb kóros anyagcsere-elváltozás. A legtöbb tanulmányban 6–15% közötti prevalenciáról számolnak be, attól függően milyen kritériumot használtak. A PCOS serdülőkorban való fellépése arra utal, hogy a PCOS endokrin és metabolikus rendellenességek hajlama a pubertás előttről származik. Valószínű a genetikai öröklődés, amelyet növelik a környezeti tényezők, különösen az elhízás kifejlődése. A szerző összefoglalja a PCOS-ra hajlamosító gyermekkori elváltozásokat, melyek elvezethetnek a PCOS kifejlődéséhez a serdülőkorban. A fogékony lányok korai azonosítása segítene a személyre szóló terápiában és a megelőzésben.

KULCSSZAVAK polycystás ovarium szindróma, hajlamosító tényezők, genetikai öröklődés, környezeti tényezők

Bevezetés

Polycystás petefészek szindróma (PCOS), a leggyakoribb endokrin rendellenesség a reprodukzív korú nők körében, jellemzi hyperandrogenizmus, ovulációs diszfunkció és a polycystás petefészek (PCO). Gyakran társul hozzá pszichés károsodás, pl. depresszió és más hangulati zavarok, és anyagcserezavarok, elsősorban az inzulinrezisztencia és a kompenzációs hyperinsulinaemia. A szindróma növeli a női meddőségi kockázatát, az endomet-

rium patológiás elváltozását és a kardiometabolikus betegségeket. Etiológiája ismeretlen, nincs konszenzus, irányelvek vannak a PCOS diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatban (1). Az androgén túlsúly és a menstruációs zavarok egyéb okainak kizárása után, kritériumok alapján állítható fel a diagnózis. A leggyakrabban használt definíciók a National Institute of Health (NIH), a Rotterdami, és az Androgén Excess és PCOS Society (AES) kritériumok (2). A PCOS diagnosztikájában leginkább alkalmazott kritériumok az 1. táblázatban vannak

1. táblázat: A polycystás ovarium szindróma diagnosztikai kritériumai

Definíció	Diagnosztikai kritériumok
NIH/1990	Szükség van az együttes jelenlétre: 1. klinikai és/vagy biokémiai hyperandrogenizmus 2. menstruációs zavar
Rotterdam (ESHRE/ASRM)/2003	Legalább két kritérium jelenléte szükséges: 1. klinikai és/vagy biokémiai hyperandrogenizmus 2. menstruációs zavar 3. PCO
AES/2006	Szükséges a hyperandrogenizmus jelenléte és vagy 1. menstruációs zavar vagy 2. PCO
Androgen Excess and PCOS Society/2009	Szükséges az együttes jelenlét: 1. klinikai és/vagy biokémiai hyperandrogenizmus 2. menstruációs zavar vagy PCO

NIH: National Institutes of Health, ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology, ASRM: American Society for Reproductive Medicine, AES: Androgen Excess Society. PCO: polycystás ovarium



összefoglalva. A 2003-as rotterdami nemzetközi reprodukciós orvostudomány konszenzus munkacsoport ajánlotta a polycystás petefészek használatát alternatív kritériumként, vagy a hyperandrogenismus vagy az anovuláció helyett. Miután a serdülőkornak megfelelő diagnosztikai kritériumok még nem állnak rendelkezésre, így Európában általában a rotterdami kritériumokat alkalmazzák a serdülőkori PCOS azonosítására. A PCOS prevalenciája 6–15%, attól függően változik, hogy milyen kritériumok alapján diagnosztizálják. A klinikai és biokémiai tünetei heterogének, de a szérum androgének megnövekedett koncentrációja és ennek klinikai tünetei tekinthetők a szindróma fő jellemzőinek (3). A szindróma tünetei rendszerint a serdülőkori életkorban jelentkeznek, és egyre bővülnek az életkor előrehaladásával. A PCOS egy-egy klinikai tünete gyakran megjelenik a gyermekkorban, vagy a peripubertális években, ami arra utal, hogy a szindrómát befolyásolja a magzati programozás és/vagy a korai postnatalis események. Két elképzelés van: 1. kifejlődik a hyperandrogenismus egy vagy több különböző lehetséges mechanizmus által, 2. már létező hyperandrogenismus későbbiekben zavarja a hypothalamus-hypophysis-petefészek tengelyt, ovulációs diszfunkciót és tartós hyperandrogenismust okozva. A magzati programozás hipotézis azonban, míg az állatmodellekben jól definiált, addig az emberben még meg kell erősíteni. Az állati vizsgálatok alátámasztották azt a feltételezést, hogy a mérsékelt androgén korai expozíció inzulinrezisztenciával társul. A petefészek, a mellékvese és extraglanduláris tesztoszteronképzés egyaránt hozzájárul a korai androgén hatáshoz, hasonlóképpen az androgének metabolikus clearance arány változása. Az androgének perifériás átalakulása vagy a nemi hormonkötő globulinhoz (SHBG) való kötődése, valamint a testméret is befolyásolhatja a tesztoszteronclearance arányát a PCOS nőknél. Miután inzulinhatás zavarát mutatták ki a PCOS nőktől született ivarérett lányoknál, valószínűsíthető, hogy a terhesség alatti anyagcsere-rendellenességek hozzájárulhatnak a női utódok PCOS fenotípus kifejlődéséhez (4). A PCOS összetevői számos hajlamosító és provokatív tényezők kölcsönhatásából erednek, amelyek lehetnek környezeti (pl. elhízás), és komplex genetikai rendellenességek (pl. T2DM) vagy inkomplett öröklött autoszomális domináns elváltozások (pl. a polycystás petefészek és a szteroidogén enzim változatok) (5).

PCOS-ra hajlamosító genetikai tényezők

Eddigi ismereteink szerint a PCOS valószínűleg poligén hatásból ered, de a környezeti tényezők befolyásolják a klinikai és biokémiai fenotípust (6).

A bizonyítékok utalnak arra, hogy mind az örökletes és nem örökletes tényezők hozzájárulnak a PCOS kifejlődéséhez. A hyperandrogenaemia keletkezésében szerepet játszó **gén**ek között van a CYP17 (kódolja a P450c17-t és a hozzá tartozó P450-reduktázt), és a CYP11a (korábbi neve P450scc) (7). A mai napig nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy variánsok lennének e géneknél vagy számos más szteroidogenezisben résztvevőnél, melyek hozzájárulnának a PCOS patogeneziséhez. Az extraglanduláris androgének szintézise, különösen a zsírszövetben, részt vesz a PCOS patofiziológiájában. A 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz és az 5 α -reduktáz és 5 β -reduktáz aktivitásának a megváltozása befolyásolja a perifériás kortizolmetabolizmust, támogatva a mellékvese szteroidogenezisének és részben magyarázhatja a fokozott androgéntermelést PCOS-ban szenvedő nők egy részénél (8). A közelmúltban bizonyítást nyert, hogy a PCOS-ban szenvedő nőknél magas a szimpatikus idegrendszer általános aktivitása, amely fontos lehet a szindróma patofiziológiájában (9). A polycystás petefészek szindrómával (PCOS) társult számos elváltozás szintén összefüggésbe hozható a **szimpatikus idegrendszer** megnövekedett aktivitásával. A fokozott petefészek szimpatikus idegi aktivitás hozzájárulhat az androgén szekréció stimulálásával a PCOS-hez. Nemrégiben egy randomizált kontrollált vizsgálatban kimutatták, hogy az alacsony frekvenciájú elektro-akupunktúra és a testmozgás (mindkettő ismert modulálja a szimpatikus idegi aktivitást) csökkenti a magas keringő nemi szteroid prekursorokat, ösztrogéneket, androgéneket és a glükuronidált androgén metabolitokat és javítja a menstruációs zavarokat a PCOS nőknél, így megszünteti az androgéntúlsúly ördögi körét (10). A **tüszőérés zavara** fokozza a hyperandrogenismus és az inzulinrezisztencia mértékét. A tüszők kezdeti növekedése és a korai differenciálódása úgy gondolják, hogy gonadotropinstimulációtól függetlenül megy végbe. A PCOS esetében a follicularis gátlásban feltételezhetően a petefészekben belül termelt inhibitorok emelkedett szintje játszik szerepet (2). Az androgének nyilvánvalóan szóba jönnek, de nem elegendő a follicularis gátláshoz, és valószínű, hogy más gátlók és nemszteroid-irányított utak érintettek a follicularis gátlásban. A follicularis gátlásban szerepet játszik az inzulin jelátviteli hiba mellett az anti-Müllerian-hormon (AMH) hatása is. Az inzulinrezisztencia a gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulzus frekvencia fokozását okozza, majd a gonadotropinstimuláció hatására nagyszámú praeantrális, antrális tüsző képződik a petefészekben. Ezáltal megemelkedik az AMH-szekréció. PCOS-ban a magas AMH-koncentrációnak diagnosztikus értéke van. Kit ligandum petefészekben belüli citokin is kulcsszerepet játszhat a PCO morfo-



genezisében (2). Ennek jelentősége a PCOS-ban jelenleg nem ismert. A növekedés és differenciálódás későbbi szakasza nagymértékben függ FSH aktivástól. Az FSH endogén gátlását okozhatja a transzformáló növekedési faktor (TGF)-alfa, az epidermalis növekedési faktor (EGF), a follisztatin és különösen a nagy koncentrációjú AMH. Mindez a follicularis gátlást eredményezi. A progeszteron hiánya ösztönzi a magas LH-szintet, súlyosbítva androgéntúlsúlyt, a tüszőnövekedés gátlását és a következményeket. A PCO jelenléte a petefészek rezervnek és a petefészek-öregedés mértékének a markere. Új hipotézis szerint **krónikus fertőzések**, pl. *Chlamydia trachomatis*-fertőzés okozta tüdőgyulladás, indukálhatnak gyulladást és oxidatív stresszt, ami viszont hozzájárulhat az inzulinrezisztenciához, a petefészek diszfunkcióhoz és más elváltozásokhoz, melyek jellemzőek PCOS-ra (2).

PCOS-ra hajlamosító környezeti tényezők

A pubertáskorban manifesztálódó PCOS-tünetek kialakulásában az öröklődő (genetikai) tényezők szerepe vitathatatlan, de a nem öröklődő tényezők közreműködése szükséges a kórkép teljes kibontakozásához. A betegség genetikai alapját igazolja a családi halmozódás. Elfogadott álláspont, hogy a praenatalis androgén többlet vagy perinatális insultusok okozzák a méhen belüli növekedési retardációt (IUGR), amely a későbbi életkorban haj-

2. táblázat: PCOS korai testi jelei, amire a gyermekgyógyásznak oda kell figyelni

I/a	Anyai betegségek: PCOS, MS, SGA
I/b	A terhesség alatti elváltozások: ■ PCO elváltozás az ovariumban ■ A terhesség alatti túlsúly ■ Gestatiós diabetes
II. A gyermeknél jelen levő elváltozások	
1.	Prenatalis életkorban: ■ Congenitalis androgén expozíció ■ IUGR
2.	Újszülöttkorban ■ A kis születési súly ■ Átlag feletti születési súly ■ Az újszülött testarányának eltolódása ■ Gyors korai súlynyerés (bepótló növekedés)
3.	Kisdedkorban, kisgyermekkorban ■ Praematurus pubarche ■ Obesitas rebound ■ Centrális elhízás ■ AMH emelkedés ■ Korai IR igazolása

PCOS: polycystás ovarium szindróma, MS: metabolikus szindróma, SGA: gestatiós kornak nem megfelelő testsúly, testmagasság, PCO: polycystás ovarium, IUGR: intrauterin növekedés retardáció, AMH: anti-Müller-hormon

lamosít az elhízásra, inzulinrezisztenciára, és a további androgén túlsúlyra (11-13). Az inzulinrezisztencia és a metabolikus szindróma minden összetevője jelentős öröklődő komponenssel bír (14). A serdülőkori PCOS szorosabb kapcsolatban van a szülői metabolikus szindrómával, mint bármely más szülői betegséggel (15). A PCOS-nak genetikai és epigenetikai háttere van, ezért a családi anamnézist minden esetben fel kell tární. A terhesség alatti nem kívánatos súlygyarapodás, gestatiós diabetes vagy PCOS-ben szenvedő, vagy olyan leánygyermek esetében, akiknek az édesanyjuk születési anamnézisében SGA szerepel, figyelembe kell venni a szindróma serdülőkori manifesztációjának a lehetőségét (2. táblázat).

PCOS-ra utaló testi elváltozások

Újszülöttkorban a kis születési súly vagy a nagy születési súly, a testarányok eltérése hívhatja fel a figyelmet a későbbi betegségek kialakulására. Csecsemőkorban a markáns súlygyarapodás, a gyors pótló növekedés indokolja a szoros nyomon követést. Kisdedkorban a korai elhízás rebound felismerése, a korai gyors hízás, korai pubarche indokolja a kivizsgálást és a hatékony kezelését. Adrenarche a mellékvese zona reticularis korai érése okozza a szeméremszőrzet, hónalji szőrzet és a fokozott verejtékezés fellépését. Korábban úgy gondolták, hogy egy jóindulatú változata a normális fejlődésnek, ma a korai adrenarchet összefüggésbe hozzák az inzulinrezisztencia és a később kifejlődő metabolikus szindrómával és a polycystás petefészek szindrómával. PCOS-t bár legkorábban a serdülőkorban lehet diagnosztizálni, azonban a szindrómának már kisgyermekkorban, prepubertáskori előzményei vannak (3. táblázat). Különösen a peripubertális korban keresni kell az androgén túlsúly, az inzulinrezisztencia klinikai jeleit (16). Ugyanakkor a hirsutismus, acne, menstruációs szabálytalanság és az elhízás gyakran normális változatok a serdülőkorban. A kövér, különösen a centrálisan elhízott, szabálytalanul menstruáló, fokozottan szőrös peripubertális korú leányoknál tisztázni kell a PCOS lehetőségét (4. táblázat).

Figyelembe kell venni azokat a kóros testi elváltozásokat, amelyek jelezhetik a PCOS kifejlődését:

1. Az *androgéntúlsúly cutan jelei peripubertásban*: a hirsutismus, az akne, seborrhoea, férfias típusú hajhullás vagy fokozott verejtékezés. Ugyanakkor néhány fiatal serdülő, akiknél a hyperandrogenismus még nem alakult ki teljesen, még nem mutatja a hirsutismus jeleit. A hypertrichosist meg kell különböztetni a hirsutismustól. Ez etnikai vagy családi alapon



3. táblázat: PCOS-re utaló klinikai jelek az emberi fejlődési szakaszaiban (Baumann EE, Rosenfield RL ábrája* alapján)

	Intauterin élet	Csecsemőkor	Kisgyermekkor	Peripubertális kor	Felnőttkor
Congenitalis virilizáció	→	→			
IUGR	→	→			
Korai puberche			→	→	
Korai pubertás			→	→	
Obesitas			→	→	→
Acanthosis nigricans				→	→
Pseudoacromegalia				→	→
MS				→	→
Acne				→	→
Hirsutismus				→	→
Anovuláció				→	→

* Endocrinologist 2002; 12:333-348.

MS: metabolikus szindróma, IUGR: intrauterin növekedés retardáció

fordulhat elő. Az is lehet, hogy gyógyszerek okozzák.

2. **Menstruációs szabálytalanság** a PCOS serdülők mintegy kétharmadánál található. A havi menstruációs ciklus még lehet anovulációs az első két (nőgyógyászati) évben. Erre utal a premenstruációs tünetek hiánya vagy enyhése (hangulatváltozások, mastalgia, ételek utáni sóvárgás, fáradtság, alvászavar, fejfájás vagy folyadékretenció hiánya vagy csekélysege). Ezáltal a PCOS serdülőkorban gyakran nem kerül felismerésre. A vérzés rendellenes mennyisége indokolja a vérszegénység tisztázását is.
3. A **centrális típusú elhízás** jelen van a PCOS betegek mintegy felénél. Gyakran kezdődik a gyermekkor közepén és fokozódik a serdülőkorban. A gyermekkori elhízás növeli az inzulinrezisztenciát és ezzel romlik a szénhidrát-anyagcsere.
4. Az **inzulinrezisztencia indikátora**: acanthosis nigricans, jelzett cushingoid zsíreloszlás vagy pseudoacromegalia és / vagy prognathismus.
5. A polycystás petefészek ritkábban mutatható ki serdülőkorban, mint a felnőttkorban. Ez részben

adódhat a transabdominalis kismedencei vizsgálatból, másrészt abból, hogy a petefészek-diszfunkciót nem lehet kimutatni a menarche után 2-3 évig.

A PCOS-ra hajlamosító tényezők csökkentésének lehetőségei

A PCOS serdülőkori fellépése azt sugallja, hogy a PCOS endokrin és metabolikus rendellenességek hajlama a pubertás előttről származik. Ezért a PCOS-ra veszélyeztetett leányok azonosítása és a bevezetett kezelés a PCOS kifejlődésének korai szakában hatékony lehet néhány hosszú távú komplikációk megelőzésére.

A jövőbeli kutatásoknak összpontosítania kell a PCOS kifejlődésére hajlamosító kockázati tényezők korai felismerésére. A hajlamosító tényezők, mind a genetikai háttér, mind a környezeti tényezők, különösen az endokrin rendszert károsító anyagok és az életmód növelik, illetve fokozhatják a PCOS kockázatát (17, 18). Valószínű a genetikai öröklődés, de a tünetek kibontakozásához hozzájárulnak a környezeti tényezők, különösen a fokozott táplálékfogyasztás és az elhízás. A kutatóknak vizsgálni kell a petefészek, a mellékvese és a perifériás eredetű androgének arányát a hyperandrogenismus kialakulásában. Meg kell határozni az androgéntúlsúly praemenarchalis értékeit. A tüszőérést gátló intraovariális mechanizmusok (androgén, egyéb) és ennek az anyagcserezavarokra való hatásának felderítése segítené a PCOS patomechanizmusának pontosabb megismerésében. A fogékony egyének azonosítása a genomikai és proteomikai, valamint epigenetikai megközelítés által segítené a személyre szóló terápiában és a megelőzésben.

4. táblázat: PCOS-re utaló peripubertális klinikai jelek

1.	Hyperandrogenismus bőr jelei: ■ hirsutismus, akne, seborrhoea, hajhullás, fokozott verejtékezés
2.	Menstruációs szabálytalanság
3.	Centrális típusú elhízás
4.	Polycystás petefészek
5.	Inzulinrezisztencia korai klinikai jelei: ■ acanthosis nigricans, egyéb bőrelváltozások ■ Cushingoid zsíreloszlás vagy a pseudoacromegalia



A gyakorló orvosoknak, gyermekgyógyászoknak és védőnőknek pedig a kutatói eredmények ismeretében az a dolguk, hogy a környezeti tényezőknek a szindróma kialakulásában szerepet játszó hatását csökkentsék. A peripubertális elhízás aktiválja a fokozott inzulinrezisztencia és más zsírszövetképző faktorok által a hyperandrogenizmust (19, 20). A peripubertás idején a súlycsökkentés hatására csökken a tesztoszteronszint az egészséges elhízott prepubertás korú lányok körében (21). Néhány tanulmányban bizonyították azt is, hogy már a szerény súlycsökkenés is, az egyidejű orális fogamzásgátlókkal vagy nélküle, javítja a szérumandrogének szintjét a PCOS-ban szenvedő serdülőknél (22). Korlátozott számú adat alapján beszámoltak a PCOS inzulinérzékenyítő peripubertális kezeléséről (23, 24). Életmód közreműködik a betegség kialakulásában, illetve annak súlyosbodásában, nemcsak a kalóriatöbblet miatt, hanem a táplálkozással bevitt egyes tápanyagok kapcsán is. Az előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycated end products – AGE) a tápanyagok egy csoportja, mely gyanúsítható a táplálkozással összefüggő betegségek kialakulásában. AGE a nem enzimatisz glükóz-fehérje reakciók reaktív származékai, melyek vagy endogénen képződnek vagy étrendi forrásokból erednek. A magas hőmérsékleten történő főzés vagy sütés, pl. a roston sütés, grillezés, és pörkölés a fő forrásai az AGE-nek. Azáltal, hogy modulálják a protein-kinázok aktivitását, AGE-k elősegítik az oxidatív stresszt és az inzulin rezisztenciát a perifériás szövetekben. PCOS nőknél emelkedettek a szérum-AGE-szintek és ezek

pozitív korrelációt mutatottak a szérumandrogén-szinttel (25). A PCOS-ban szenvedő nők étrendmódosítása vagy a gyomorlipáz-gátló használata csökkentheti a szérum-AGE-szintet és az oxidatív stressz markereket, valamint a szérumtesztoszteron-szintet (25).

Következtetések

A PCOS legkorábban a pubertás idején diagnosztizálható. Ez arra utal, hogy a szindróma kezdete a praenatalis, illetve a korai postnatalis időszakra tehető. E korai fejlődési szakaszban a genetikai hajlam okozta androgén expozíció vagy az endokrin rendszert károsító anyagok által megváltoztatott genetikai programozás nagy hatással van egyes betegségek kialakulására a későbbi életkorban. A korai androgénexpozíció vagy inzultusok okozzák az intrauterin növekedési retardációt, amely hajlamosít az elhízásra, inzulinrezisztenciára és ezáltal a további androgéntúlsúlyra. A PCOS-ra utaló enyhe klinikai tünetek már születéstől jelen lehetnek, melyek prepubertás és peripubertális korban bővíthatnak. Az intrauterin genetikai hajlam, majd a gyermeknél fellépő testi elváltozások észlelése segíthet a szindróma korai felismerésében. Így lehetőség van arra, hogy a környezeti tényezők kedvező megváltoztatása csökkentse az öröklött tényezők szerepét. Ez által elérhető a korai individuális kezelés bevezetése, amely csökkenti a szindróma összetevőinek a prognózist, jobb esetben a szindróma prevencióját.

Summary

Predisposing risk factors for PCOS and risk reduction

Ságodi L. Faculty of Health University of Miskolc

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common disease among women of reproductive age characterized by hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and polycystic ovaries (PCO), often associated with insulin resistance and other abnormal metabolic disorder. Most studies report prevalence between 6–15%, depending on used criteria. PCOS occurs in adolescence suggests that the predisposition to the endocrine and metabolic abnormalities of PCOS originates prior to puberty. There is likely a genetic heritability that is enhanced by environmental factors in particular increased development of obesity. The authors summarized the changes in childhood that predispose to PCOS, which can lead to the development of PCOS in adolescence. Early identification of susceptible girls would help to individualize therapy and prevention.

KEYWORDS polycystic ovary syndrome, predisposing risk factors, genetic heritability, environmental factors

Irodalom

1. Bremer AA. Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8(5):375–394.
2. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, et al. PCOS Forum: Research in Polycystic Ovary Syndrome Today and Tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74(4):424–433.
3. Ságodi L, Schmidt I, Vámosi I, et al. Peripubertális petefészkek ciszta torzió, mint a fel nem ismert polycystás ovarium szindróma korai szövődménye. *Orv Hetil* 2013; 154:113–117.
4. Kent SC, Gnatuk CL, Kunselman AR, et al. Hyperandrogenism and Hyperinsulinism in Children of Women with PCOS: A Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1662–9.
5. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3):677–705.
6. Ságodi L, Barkai L. A serdülőkori polycystás ovarium szindróma diagnosztikai nehézségei. *Orv Hetil* 2013; 154:136–142.



7. Tee MK, Dong Q, Miller WL. Pathways leading to phosphorylation of p450c17 and to the post-translational regulation of androgen biosynthesis. *Endocrinology* 2008; 149:2667-2677.
8. Gambineri A, Forlani G, Munarini A, et al. Increased clearance of cortisol by 5beta-reductase in a subgroup of women with adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2009; 32:210-218.
9. Sverrisdottir YB, Mogren T, Kataoka J, et al. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E576-581.
10. Johansson J, Stener-Victorin E. Polycystic Ovary Syndrome: Effect and Mechanisms of Acupuncture for Ovulation Induction. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 762615.
11. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S, et al. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002;174:1.
12. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW., et al. Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation. *Obes Res.* 2003; 11:279.
13. György I. Polycystás ovarium szindróma serdülő- és fiatal felnőttkorban. *Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle* 2014; 19:2-5.
14. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:732.
15. Leibel N, Baumann E, Rosenfield RL. Metabolic syndrome features are the typical parental phenotype of adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS) *Pediatr Res* 2004; 55:A818.
16. Baumann EE, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinologist.* 2002; 12:333-348.
17. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Disease Susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 127(3-5): 204-215.
18. Ságodi L, Kiss-Tóth E, és Barkai L. Genetikai és környezeti tényezők hatása a polycystás ovarium szindróma kialakulására. *Orv Hetil* 2013; 154: 650-657.
19. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92:430-436.
20. Ságodi L, Lombay B, Vámosi I, Barkai L. Kövérség, hormonális és Anyagcsere-zavarok a serdülőkorú polycystás ovarium szindrómában. *Orv Hetil* 2013; 154: 1226-1234.
21. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, et al. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5588-5595.
22. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4299-4306.
23. Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT. Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6): 1610-1622.
24. Allen HF, Mazzoni C, Heptulla RA, et al. Randomized controlled trial evaluating response to metformin versus standard therapy in the treatment of adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:761-768.
25. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:634-641.

Útavaló tudnivaló

- A PCOS etiológiája még tisztázatlan, valószínű a genetikai és környezeti hajlamosító tényezők együttes szerepe.
- A szindrómára jellemző a klinikai heterogenitás.
- Legkorábban, a serdülőkorban lehet diagnosztizálni a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján.
- A terhesség alatti, a születéstől a pubertás korig a betegségre hajlamosító tényezők számtalan elváltozásokat, testi tüneteket okozhatnak, amelyek észlelése segít a PCOS serdülőkori korai felismerésében.
- A serdülőkorban gyakran előfordul, hogy a PCOS-nak még semmi jele nincs, amíg az obesitas nem jelentkezik.
- A serdülőkori felismerést nehezíti a pubertáskori átmeneti hormonális és anyagcsere-változatok jelenléte (anovulációs ciklusok, mérsékelt hyperandrogenismus, inzulinrezisztencia).
- A serdülőkori PCOS felismerése nagy kihívás és felelősség.

Tesztkérdések

1. Hogyan diagnosztizálható a PCOS?

- a) Nemzetközi munkacsoportok által összeállított kritériumok alapján.
- b) A menstruációs ciklus szabálytalansága alapján.
- c) Az inzulinrezisztencia igazolása elegendő a diagnózishoz.
- d) Hirsutismus, akne jelenléte biztosítja a diagnózist.
- e) A centrális elhízás és hirsutismus együttes jelenléte biztosítja a diagnózist.

2. Milyen hajlamosító tényezők játszanak szerepet a PCOS kifejlődésében?

- a) Genetikai és környezeti tényezők együttesen szerepelnek a kialakulásában.
- b) A környezeti tényezők nem befolyásolják a kialakulását.
- c) Az öröklött tényezők önmagukban okozzák a PCOS kialakulását.
- d) Anyagcsere-zavarok okozzák a PCOS kialakulását felnőttkorban.
- e) Az obesitas, inzulinrezisztencia jó hatással van a szindróma prognózisára.

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



Az inzulinrezisztencia gyermek- és serdülőkorban II.

Ilyés István dr.¹, Felszeghy Enikő dr.², Juhász Éva dr.²

¹ DE OEC Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék, Debrecen (Igazgató: Rurik Imre dr.)

² DE OEC Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen (Igazgató: Balla György dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Ilyés István dr.

4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.

E-posta: ilyes.istvan@sph.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az inzulinrezisztencia különböző formái már a gyermek- és serdülőkorban észlelhetők. A gyermekkorban az inzulinrezisztencia a felnőttkori kardiometabolikus betegségek rizikótényezője. Összefoglaló munkánk I. részében a gyermek- és serdülőkorban előforduló inzulinrezisztencia formáival és következményeivel foglalkoztunk. A II. rész célja a gyermek- és serdülőkorban az inzulinrezisztencia és következményei vizsgálati lehetőségeinek, szűrésének, kezelésének és megelőzésének áttekintése.

KULCSSZAVAK inzulinrezisztencia, gyermekkor, szűrővizsgálat, diagnosztika, kezelés, megelőzés

Az inzulinrezisztencia vizsgálata

Az inzulinérzékenység meghatározásának két alapvető módszere az euglykaemiás hyperinsulinaemiás clamp-technika és a gyakori mintavételt alkalmazó intravénás glükóztolerancia-teszt (FSIVGTT) (1). A clamp-technika lényege, hogy a glükózkoncentráció szinten tartása adott inzulin dózis mellett az infundált glükóz mennyiségének változtatásával érhető el, és ez mennyiség az inzulinérzékenységet tükrözi. Az FSIVGTT során észlelt glükózkoncentrációból is kalkulálható az inzulinérzékenység. E módszerek hátránya azonban, hogy nehezen kivitelezhetők, időigényesek és költségesek, emiatt a gyakorlati orvoslásban nem alkalmazhatók (2).

Helyettük a gyakorlatban a bazális körülmények és az orális glükóztolerancia teszt (OGTT) során mért glükóz- és inzulinszintek eredményei alapján kialakított indexeket alkalmaznak. Közülük elsőként az éhomi glükóz és inzulin arány (FGIR) említhető. Napjainkban széleskörűen alkalmazzák a *homeostasis model assessment* (HOMA) vizsgálatot (3). A HOMA inzulinrezisztencia index (HOMA-IR) az éhgyomri glükóz (0'VC) és az éhomi inzulin (0'INS) koncentrációkból egyszerűen kiszámítható:

$$\text{HOMA-IR} = (0' \text{INS mU/l} \times 0' \text{VC mmol/l}) : 22,5.$$

A HOMA-IR az inzulinrezisztencia mértékét tükrözi. A *kvantitatív inzulinérzékenységi index* – (quantitative insulin sensitivity check index –

QUICKI) kalkulálása is az éhgyomri glükóz- és inzulinkoncentrációkból történik (4):

$$\text{QUICKI} = 1 : (\log 0' \text{VC mg/dl} + \log 0' \text{INS mU/l}).$$

Bár az euglykaemiás hyperinsulinaemiás clamp-technikát tartják az inzulinrezisztencia vizsgálata arany standardjának, számos validációs tanulmány szoros összefüggést mutatott ki a HOMA-IR vizsgálatok és a clamp-technika alkalmazásával nyert eredmények között.

Az OGTT eredményeiből számított indexek is alkalmasak az inzulinérzékenység megítélésére. A *Matsuda-féle inzulinérzékenységi index* (insulin sensitivity index – ISI) kiszámítása során a bazális vércukor és inzulinkoncentrációk mellett az OGTT során észlelt vércukor és inzulin átlagértékeket is figyelembe veszik (5). Számítása:

$$\text{ISI} = \frac{10000}{\sqrt{(0' \text{VC mg/dl} \times 0' \text{INS mU/l}) \times (\text{VC}_{\text{átlag}} \text{ mg/dl} \times \text{INS}_{\text{átlag}} \text{ mU/l})}}$$

Az OGTT eredményeiből számított indexek esetében is jó korrelációt mutattak ki az euglykaemiás clamp eredményeivel.

Megemlíthendő még, hogy HOMA vizsgálat lehetővé teszi a béta-sejtek inzulinszekréciójának becslését is: az ún. HOMA-BCF érték az éhgyomri inzulin-koncentrációból és vércukorszintből kalkulálható (3):

$$\text{HOMA-BCF} = (0' \text{INS mU/l} \times 20) / (0' \text{VC mmol/l} - 3,4)$$



Az inzulinrezisztencia szűrése

Minthogy az inzulinrezisztencia fennállása már a gyermekkorban is növeli a glukoreguláció zavarainak valószínűségét és az érintettek cardiovascularis rizikóját, felmerült a szűrésének szükségessége. Az inzulinrezisztencia vizsgálatának nehézségei, az életkori normálértékek hiánya, valamint az izolált inzulinrezisztencia gyógyszeres kezelésének problémái miatt azonban a szűrővizsgálat végzését jelenleg még az elhízott gyermekek és serdülők esetében sem tartják indokoltnak (6). Ehelyett az elhízás egyszerű jelenléte esetén a testsúlycsökkenést eredményező intervenció bevezetése szükséges, ami következményesen növeli az inzulinérzékenységet.

Az inzulinrezisztencia következményeinek vizsgálata

Az inzulinrezisztencia legfontosabb következményeinek feltárását a gyermekkorban elhízás fennállása esetén a *metabolikus szindróma (MS) diagnózisának megállapítása* biztosítja. A gyermekkorban MS diagnosztikus kritériumrendszerével kapcsolatos nehézségek, továbbá a MS mint önálló entitás megkérdőjelezése miatt azonban az utóbbi időben felmerült, hogy gyermek- és serdülőkorban a MS fennállásának megállapítása helyett előnyösebb az egyéni rizikótényezők és a következmények szisztematikusan számba vétele (7). Ez a törekvés összhangban van a felnőttkorban alkalmazott globális kardiometabolikus kockázat fogalmával (8, 9).

Az *egyéni rizikóprofil felvételének* lényege a páciens többszintű globális vizsgálata a rizikótényezőknek és azok társulásának felismerésére (7).

- Az első szintet az *előzmények tisztázása* jelenti. A családi előzményből az elhízás, a korai cardiovascularis betegség, továbbá a 2TDM, a dyslipidaemia, a hypertonia előfordulása emelhető ki, és ide tartozik a család életmódjának és szociális-gazdasági helyzetének ismerete is. Az egyéni előzmény legfontosabb adatai a születési súly, a csecsemőkorban táplálás, az elhízás kezdete és alakulása, a menarche ideje, az etnikai hovatartozás és az egyéni életmód jellemzői.
- A második szintet a *páciens vizsgálata* képezi, ami magában foglalja a klinikai tünetek rögzítését, az anyagcsere vizsgálatát, valamint a további potenciális rizikótényezők rögzítését. A klinikai jeleknél a testmagasság, a testsúly, a BMI értéke és a haskörfogat értéke, a vérnyomás alakulása, a striák és az acanthosis nigricans jelenléte veendő figyelembe. Az anyagcserehelyzet vizsgálatára elengedhetetlen az OGTT elvégzése (lehetőleg az inzulinrezisztencia megítélésére az

éhomiai inzulinkoncentráció mérésével), valamint a HDL-C és a triglicerid (TG) vizsgálata (az atherogen dyslipidaemia fennállásának kimutatására). A lehetséges *egyéb tényezők* közül a krónikus inflammáció vizsgálatára a CRP, az adipokinek közül az adiponektin, a nem alkohol eredetű májzsírosodás (NAFLD) vizsgálatára pedig a májenzimek és az ultrahangvizsgálat elvégzése javasolt.

- A harmadik szint pedig a *klinikai következmények és a kialakult betegségek számbavétele*, melyeket az előzőekben már érintettünk.

Az inzulinrezisztencia és következményeinek kezelése

A gyermek- és serdülőkorban elhízás adekvát kezelése javítja az inzulinérzékenységet. A komplex kezelés magában foglalja a kiegyensúlyozott táplálkozás folytatását (szükség esetén az energiabevitel csökkentésével), a fizikai aktivitás fokozását, a szükséges pszichés támogatás biztosítását, meghatározott esetekben (kifejezett elhízás és többszörös komorbiditás) gyógyszeres vagy sebészeti kezelést. A részleteket illetően előző munkákra utalunk (10-12, 14).

A *glikózanyagcsere zavara* az emelkedett éhomi vércukor (IFG) és/vagy a csökkent glükóztolerancia (IGT) kimutathatóságában nyilvánul meg. A kórfejlődés ezen fázisában az életmód-változtatás megvalósítása az alapvető. Ezekben az esetekben az inzulinérzékenységet fokozó metformin alkalmazása nem indokolt. Ha 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) alakul ki, ennek kezelése viszont már az életmódkezelés hatástalansága esetén gyógyszeres terápiát igényel, ami a metformin alkalmazását jelenti. Amennyiben (ritkán) a 2TDM ketoacidotikus tünetekkel manifesztálódik, az inzulinkezelés indítására lehet szükség (12).

A metabolikus szindróma részeként észlelt *dyslipidaemia kezelésében* gyermek- és serdülőkorban is az összkoleszterin (T-C) és az LDL-C koncentráció csökkentésére, valamint az atherogen dyslipidaemia megszüntetésére, vagyis a HDL-C koncentráció emelésére és a TG szint csökkentésére törekszünk. Ez az életmód-változtatás bevezetésével általában elérhető. Gyermekkorban a dyslipidaemiák gyógyszeres kezelésére az alkalmazhatóságot bizonyító tanulmányok hiánya miatt hazánkban nincs lehetőség (10).

Az elhízáshoz csatlakozó és a metabolikus szindróma részét képező *hypertonia kezelésének* is az életmód-változtatást jelentő intervenció képezi alapját, ami az esetek jelentős hányadában eredményes is. Az esetek egy részében gyógyszeres kezelésre is szükség van, ilyenkor az ACE-gátlók adását részesítjük előnyben (13).



A gyermek- és serdülőkori inzulinrezisztencia megelőzése

A gyermek- és serdülőkori inzulinrezisztencia megelőzésének kulcsa a gyakorlatban az elhízás megelőzése, ami a prevenció primer, szekunder és tercier formájának, valamint populációs és rizikó-csoport stratégiájának együttes alkalmazását jelenti (11, 14).

Az elhízás *primer prevencióján* a kialakulásának megakadályozását értjük.

- Elsőként említendő a *kiegyensúlyozott táplálkozás* követelményeinek betartása a *terhesség folyamán*. Az anyai elhízás és a terhesség során bekövetkező nagy súlygyarapodás, valamint a szénhidrát-anyagcsere terhességi zavarai esetében nagy az újszülöttek születési súlya, s ez a gyermekkori elhízás kialakulásának nagyobb esélyét jelenti. Az intrauterin retardációt okozó hatások következtében pedig az ún. programming mechanizmus révén a későbbi életkorban alakulhat ki elhízás. Ezért az intrauterin fejlődés zavarához vezető hatások kivédése e szempontból is fontos.
- A *csecsemőtáplálás követelményeinek betartása* ugyancsak alapvető fontosságú. A korai csecsemőkor a késői intrauterin életszakasszal egységet képez, s a zsírszövet fejlődésében kritikus periódust jelent. Nagyon fontos ezért az első hónapok gyors testsúly gyarapodásának kivédése, különösen a gestatiós korukhoz képest kis súllyal és/vagy hosszal született (SGA) csecsemők esetében. A csecsemőkor táplálás hatására ilyenkor a zsírszövet mennyiségének számottevő növekedése következhet be.
- Fontos a *serdülők egészséges táplálkozása és rendszeres fizikai aktivitása is*. A serdülés periódusa és az azt megelőző időszak is kritikus periódus az elhízás kialakulása szempontjából. A serdülők magas energia- és zsírbevitele és a nem elegendő fizikai aktivitása elhízáshoz vezethet. A serdülőkor elhízás az esetek jelentős hányadában áthúzódik a felnőttkorra. Emiatt alapvető megakadályozni, hogy a serdülőkorra elhízás

alakuljon ki. A kiegyensúlyozott táplálkozás követelményeinek betartása, a rendszeres fizikai aktivitás, sportolás ennek alapvető feltétele. A gyermek szocializációja úgy következzen be, hogy az egészséges életmód követelményei beépüljenek a személyiségébe.

A *szekunder prevenció* az elhízáshoz vezető rizikótényezők felismerését, az elhízás korai stádiumban történő megállapítását és a szükséges intervenció időben történő bevezetését jelenti. Alapja a rizikószemélyek és -csoportok identifikálása. Az elhízás időben történő komplex befolyásolásával, mely magában foglalja az étrend normalizálását, a fizikai aktivitás fokozását, a nagyobb fokú elhízás kialakulása, ezáltal az elhízás másodlagos anyagcsere következményeinek kifejlődése meggátolható. Az eredményes intervenció megvalósításában a családi hatásokon túl nagy szerepe van az iskolának, a lakóhelyi környezetnek, populációs szinten pedig a szükséges feltételek biztosíthatóságának.

A gyermekkori elhízás *tercier prevencióját* jelenti, ha az elhízás súlyos és szövődményes, másodlagos anyagcsere eltérésekkel is járó formában *komplex gondozással* a későbbi súlyos következményeket és ezáltal a felnőttkori veszélyeztetettséget előzzük meg. Ez magában foglalja a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek, a hypertóniának és a csatlakozó betegségeknek az adekvát kezelését is. A gondozás módszerét a problémafeltáró, reagáló, támogató és megerősítő rendszeres ellenőrzés megvalósítása jelenti, ami biztosítja az együttműködés fenntartását és a folyamatos értékelést (11, 12).

Konklúzió

Az inzulinrezisztencia a gyermek- és serdülőkorban is előforduló kórállapot. Megelőzése, felismerése, ellátása és gondozása, ami a primer, szekunder és tercier prevenció együttes alkalmazását igényli, a preventív pediátria nagy kihívását jelenti.

Summary

Insulinresistance in childhood and adolescence II.

Ilyés I, Felszeghy E, Juhász É., Department of Family and Occupational Medicine, and Institute of Pediatrics, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Hungary

Insulin resistance can be already diagnosed in childhood and adolescence. In the second part of our paper its screening, diagnostic methods, possibilities of treatment and prevention are demonstrated.

KEYWORDS insulin resistance, childhood, screening, diagnosis, treatment, prevention

Irodalom

- Chiarelli F, Marchevocchio ML: Insulin resistance and childhood obesity. Eur J Endocrinol 2008; 159:S64-S74.
- Borai A, Livingston C, Ferns GA. The biochemical assessment of insulin resistance. Annals of Clin Biochem 2007; 44:324-242.
- Matthews DR, Hosher JP, Rudensky SA, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis Model Assessment. Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28:412-419.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantitative insulin sensitivity check index: simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 87:2906-2908.
- Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Diabetes Care 1999; 22:1462-1470.
- Levy-Marchal C, Aslanian S, Cutfield W, Sinaico A, Druet C, Marchevocchio L, Chiarelli F: Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future direction. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 5189-5198. In European Obese Children. Int J Pediatr Obes 2008; 3:3-8.
- Brambilla P, Lissau I, Flodmark CE, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, Pietrobelli A: Metabolic risk factor estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. Int J Obesity 2007; 31:591-600.
- Nádas J, Jermendy Gy. A Metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. Orvosi Hetilap 2009; 150:821-829.
- Hidvégi T: A kardiometabolikus kockázat a háziorvosi gyakorlatban. Családorvosi Fórum 2010; 10:7-8.
- Ilyés I, Blatniczky L, Tobisch B: Obesitas, metabolikus szindróma. In: Péter F (szerk.): Gyermekendokrinológia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010; 371-384.
- Ilyés I: Elhízott gyermekek kezelése és gondozása. Gyermekorvos Továbbképzés 2008; VII/2, 1:80-85.
- Ilyés I, Felszeghy E: A 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) gyermek- és serdülőkorban. Gyermekorvos Továbbképzés 2004; III/1,3:34-39.
- Ilyés I: Az elhízás kezelése metabolikus szindrómában. Medicus Anonimus 2009; 12:24-26.
- The Endocrine Society: Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4576-4599.

Útavaló-tudnivaló

- Az inzulinrezisztencia vizsgálata „arany standard”-jának számító euglycaemiás hyperinsulinaemiás clamp technika a gyermekgyógyászati gyakorlatban nem alkalmazható. Az éhgyomri glükóz- és inzulin koncentrációból számolt ún. HOMA-IRI (homeostasis model assessment inzulinrezisztencia index) jól tükrözi az inzulinrezisztencia mértékét, alkalmazása szűrővizsgálat végzésére mégsem ajánlott.
- Az inzulinrezisztencia kezelése: az elhízás kezelése és a következmények kezelése; megelőzése pedig a primer, a szekunder és tercier prevenció alkalmazása.

Tesztkérdések

1. Az inzulinrezisztencia mely vizsgálati módszere nem ÉVC és az éhgyomri inzulinszint mérésén alapszik?

- Az intravénás glükóztolerancia teszt (IVGTT) végzése
- A homeostasis model assessment inzulinrezisztencia index (HOMA-IR) számítása
- kvantitatív inzulinérzékenységi index (QUICKI) kalkulálása
- Az éhomi glükóz/inzulin arány számítása

2. A prevenció mely szintjén végzett tevékenység alkalmazható a gyermek- és serdülőkori elhízás inzulinrezisztenciája vagy következményei megelőzésére?

- A primer prevenció
- A szekunder prevenció
- A tercier prevenció
- A prevenció mindhárom szintje

Gyermekeket diagnosztizáló orvosok a Magyar Diabétesz Társaság (MDT) 2014. évi díjazottai között

A **Pro Aegrotis Díj** a diabetes-gondozás terén végzett kiemelkedő munka elismerését szolgálja. A két idei díjazott egyike **Dr. Kozári Adrienne** főorvos, a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Osztályának főorvosa volt.

A **Pro Diabetologia Díjat** a Magyar Diabetes Társaság vezetősége azoknak a társasági tagoknak ítéli oda, akik szakmai tevékenységükkel, életpályájukkal kiemelkedő mértékben járultak hozzá a hazai diabetológia fejlődéséhez. Az idei egyik díjat **Dr. Szabó László**, a Szombathelyi Markusovszky Kórház nyugalmazott gyermekgyógyász főorvosa kapta.

Dr. Soltész Gyula, emeritus professzor, a MDT vezetőségi tagja.





Rövidbél-szindróma

**Kiss Ákos Zoltán dr.¹, Mátyus István dr.², Arató András dr.²,
Veres Gábor dr.²**

¹ Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Mátix Osztály, Kaposvár (Igazgató: Moizs Mariann dr.)

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Kiss Ákos Zoltán dr.

7400 Kaposvár, Tallián Gyula u. 20-32.

E-posta: d-7@freemail.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Rövidbél-szindrómáról akkor beszélünk, ha valamely veleszületett vagy szerzett oknál fogva a vékonybél hossza oly mértékben lerövidül, hogy az malabsorptióhoz vezet. Napjainkban a legtöbb gyermekbeteg a volt koraszülött, nekrotizáló enterocolitist elszenvedett populációból kerül ki. A prognózist a következő tényezők együttese határozza meg: az épen maradt vékonybélszakasz hossza és lokalizációja, a Bauhin-billentyű jelenléte/hiánya, az intestinalis adaptáció hatékonysága és a hosszú távú szövődmények. Utóbbiak közül kiemelendő a korai időszakban a centrális vénás kanült érintő infekciók és occlusiók, a parenteralis tápláláshoz kapcsolódó májbetegség, később a vékonybél kontamináció és a D-laktát-acidosis. A cikk szerzői egy bemutatott eset kapcsán áttekintik a rövidbél-szindróma jellegzetességeit és a típusos szövődményeket, kitérve a terápiás lehetőségekre is.

Kulcsszavak rövidbél-szindróma, malabsorptio, vékonybél-kontamináció, D-laktát-acidosis

Bevezetés

A rövidbél-szindróma ritka klinikai entitás, amely korábban az esetek többségében az élettel is összeegyeztethetetlen volt. Bár az utóbbi évtizedekben a koraszülött intenzív ellátás és az újszülött-sebészeti területén tapasztalt folyamatos fejlődés lehetővé tette egyre több érintett beteg hosszú távú túlélését, és ezáltal a mindennapi gyakorlatban is

egyre több ilyen beteggel találkozhatunk, a mortalitás még ma is magas, mintegy 10–30%-os (1).

Rövidbél-szindrómáról akkor beszélünk, ha valamely veleszületett vagy szerzett oknál fogva a vékonybél hossza oly mértékben lerövidül, hogy az malabsorptióhoz vezet. A kórképhez vezető leggyakoribb okokat, azok jelentkezésének ideje szerint csoportosítva az 1. táblázat részletezi (2). Napjainkban a legtöbb gyermekbeteg a volt koraszülött, nekrotizáló enterocolitist (NEC) elszenvedett populációból kerül ki (3).

Esetünk bemutatása kapcsán a kórkép jellegzetességeit, a prognózist meghatározó tényezőket, a típusos szövődményeket és azok kezelési lehetőségeit igyekszünk körüljárni.

Esetismertetés

A jelenleg 7 éves M.B. időre született, eseménytelen adaptáció után adták haza. Egy hetesen került felvételre hányások, haspuffadás, tudatzavar, emelkedett CRP és májfunkciók miatt. Hasi CT truncus coeliacus trombosist igazolt, amelynek hátterében köldöksepsist vélelmeztek. A konzervatív kezelés sikertelennek bizonyult, ezért laparotomia történt. Ennek során többszörösen perforált vékonybél-konglomerátumot távolítottak

1. táblázat: Rövidbél szindrómához vezető leggyakoribb kórképek az egyes életkorokban

Intrauterin korban	■ bélatesia ■ „apple peel” szindróma ■ volvulus ■ gastroschisis ■ magasra terjedő Hirschsprung kór
Újszülött-korban	■ necrotizáló enterocolitis (NEC) ■ volvulus ■ thrombosis
Későbbi életkorban	■ volvulus ■ szövődményes invaginatio ■ thrombosis ■ haemangioma, lymphangioma ■ M. Crohn ■ kiterjedt poliposis ■ tumor ■ irradiatio



el, mindössze 15 cm-nyi vékonybélszakaszt sikerült megtartani, a Bauhin-billentyű intakt maradt. Az enteralis táplálás 3 hónapos korban még csekély volt a parenteralis bevitelhez képest, 1 éves korára egyenlő arányban kapott enteralis és parenteralis táplálást, végül 2,5 éves korában a parenteralis bevitel megszüntethető volt. Ezen időszak alatt számos alkalommal zajlott konzervatív kezelésre jól reagáló sepsise, a centrális vénás kanült (CVC) egy alkalommal kellett cserélni occlusio miatt. 3,5 évesen vékonybélét felső passage vizsgálatával kb. 20-25 cm-esnek becsültük, a 2014 májusában elvégzett kontroll kb. 45 cm-es vékonybélszakaszt mutatott. A csecsemő- és kisdeddkorban időnként észlelt enyhe májfunkciós eltérések a parenteralis táplálás elhagyásával normalizálódtak, ultrahanggal észlelt diffúz májlaesióját követjük. H₂-kilégzéssel igazolt vékonybél kontaminációja következtében kialakuló D-laktát acidosis a gyermek 3 éves korától okoz visszatérő problémát (eddig közel 20 alkalommal történt hospitalizáció csak emiatt). A klinikailag aluszékonysággal, ataxiával, elkent beszéddel, viselkedészavarral járó epizódok hátterében metabolikus acidosis, bikarbonát hiány volt konzekvensen igazolható. Kezdetben differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentett a gyermek szintén 3 éves korában kezdődő focalis epilepsziája, azonban a parenteralisan, majd enteralisan adott bikarbonát gyors terápiás hatékonysága és az egyidejűleg történt ismételt negatív EEG-regisztrátumok megnyugtatóan elkülönítették a két entitást. A vékonybél-kontamináció és a következményes D-laktát-acidosis kezelése során a diétás megszorításra, a per os antibiotikumokra és a folyamatos bikarbonát szupplementációra adott nem kellően hatékony terápiás válasz hátterében legtöbbször compliance probléma volt valószínűsíthető. A gyermek jelenlegi terápiája: bikarbonát, amoxicillin-klavulánsav, ranitidin, vitaminok, levetiracetam.

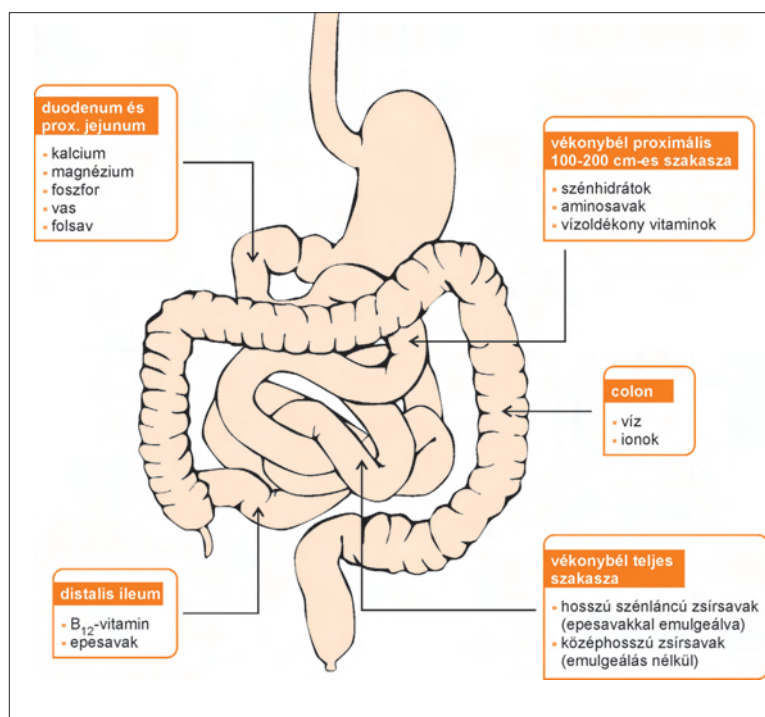
Megbeszélés

Mint az a bemutatott esetből is látható, a rövidbél- szindróma kórlefolyása során a beteget kezelő orvoscsapatnak számos problémával kell szembenéznie (4, 5). A túlélést és a hosszú távú kórjóslatot a következő négy tényező együttese határozza meg:

- **Az épen maradt vékonybélszakasz hossza.** Az érett újszülött mintegy 50–300 cm-nyi vékonybéllel rendelkezik. Ahhoz, hogy a parenteralis

táplálás hosszú távú elhagyására reális esély legyen, megtartott Bauhin-billentyű esetén legalább 10–30 cm-nyi, hiányzó Bauhin-billentyű esetén legalább 30–50 cm-nyi reziduális vékonybélre van szükség. Az ileocecalis billentyű hiányában ugyanis a colonflóra óhatatlanul a vékonybélbe aszcendál, további szövödmények forrásul szolgálva.

- **Az érintett vékonybélszakasz lokalizációja.** Az egyes nutriensek felszívódási helyét áttekintő 1. ábráról leolvasható, hogy mely szakaszok kiesése mely tápanyagok felszívódását fogja elsősorban károsítani. A *jejunum* eltávolítása érinti a legérzékenyebben a tápanyagok felszívódását. A szekretin- és aolecisztokinin-termelés csökkenése miatt a pancreas exokrin funkciójának és az epesavak ürülésének zavara is várható, amely a zsírok és fehérjék felszívódását tovább rontja. Az *ileumnak* a tápanyagok felszívásában kisebb, a víz- és elektrolit absorptióban nagyobb szerepe van, mint a jejunumnak, ebből következik, hogy ileum eltávolítás esetén a folyadékháztartás jobban sérül. Az ileumban termelődő, bélmotilitást csökkentő enterohormonok („ileumfék”, pl. glukagon, YY peptid) hiányában a megmaradt vékonybél perisztaltikája gyorsul, a csökkenő tranzitidő tovább rontja a víz- és tápanyagfelszívódás lehetőségeit (6). A distalis ileum károsodásával a B₁₂-vitamin felszívódása zavart szenved. Az epesavak enterohepatikus körforgása során az enteralis újrafelszívás helye szintén



1. ábra: A különböző bélszakaszok tápanyagfelszívása (grafika: Olek Remes, Wikimedia Commons) alapján



az ileum, ennek hiányában az epesavak nagy mennyiségben jutnak tovább a colonba, ahol bakteriális dekonjugáció után fokozott folyadék- és elektrolitszekréciót váltanak ki, tovább rontva a folyadékháztartást. Általánosságban a jejunum kiterjedt eltávolítása jobban tolerálható, mint az ileum kiterjedt resectiója, utóbbi ugyanis kifejezettebben hajlamosítja a beteget ozmotikus hasmenés kialakulására.

■ **Az intestinalis adaptáció hatékonysága.** A lecsökkent felszívó felülethez a vékonybél megfelelő körülmények között már az első napon kimutathatóan elkezdi alkalmazkodni: az epithelialis sejtek turnover megnő, a crypták megnyúlása, a villusok meghosszabbodása, a megmaradt vékonybél dilatációja, fokozott redőzöttség figyelhető meg (továbbá gyermekkorban a bél hosszirányú növekedése is), a folyamat éveken keresztül tart. Az adaptációhoz elengedhetetlenül fontos az enteralis táplálás: ez közvetlenül, enterohormonokon keresztül, illetve a gastrointestinalis szekréció fokozásán keresztül fejt ki trofikus hatást az epitheliumra (7, 8). Az intestinalis adaptáció sajnos csak a felszívó kapacitás mennyiségi javulását jelenti, specifikus, adott szakaszhoz kötött funkciókat (pl. B₁₂-vitamin felszívódás az ileumon) más szakasz átvenni már nem tud.

■ **A hosszú távú szövődmények.** Amíg az adaptáció nem biztosít elegendő felszívó területet, a gyermek fokozatosan csökkenő mértékben ugyan, de akár éveken keresztül parenteralis táplálásra szorul. Ebből következnek a leggyakoribb komplikációk: a **CVC infekciója, occlusiója** konzervatíván, esetleg a kanül cseréjével hatékonyan kezelhető. A hosszú távú túlélés szempontjából azonban ennél fontosabb, hogy jelen van-e a parenteralis tápláláshoz kapcsolódó májbetegség (**PNALD**: parenteral nutrition associated liver disease) (9). 78 rövidbél-szindrómás gyermek adatainak elemzése során megállapították, hogy amennyiben a PNALD jelen volt, akkor a hosszú távú túlélés csak mintegy 20%-os volt, ellenben ha májérintettség nem jelentkezett, akkor a túlélés kb. 80%-ra növekedett (10).

Gyakran, főleg Bauhin-billentyű hiányában észlelhető szövődmény a **vékonybél-kontamináció**. Ennek során a vékonybél normálisan alacsony (10⁴/ml) csíraszám a colon 10¹²–10¹⁴/ml-es csíraszám felé közelít. A túlnövekedett flóra az epesavak idő előtti **dekonjugációjához** és következményes zsírmalabszorptióhoz, az epithelium és a diszacharidáz enzimek károsodásához, az egyszerű szénhidrátok fermentálásához vezet. Antibiotikumok (metronidazol, neomycin, amoxicillin, vancomycin) kúraszerű adása hatékony

kezelési módot jelent, az anatómiai hajlamosító tényező megoldatlansága miatt azonban gyakori relapsusra kell számítani. A fermentálható szénhidrátok étrendi kerülése segít a megelőzésben (11, 12).

D-laktát-acidosis

Sajátos szövődménye lehet a vékonybél-kontaminációnak (de akár attól **függetlenül is jelentkezhet**) a D-laktát-acidosis. Szénhidrát-malabsorptio kialakulásakor a béltartalom pH-ja lecsökken, amely savtűrő törzsek (pl. *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *Streptococcus bovis*) túlnövekedésének kedvez. Ezek L- és D-laktát izomereket egyaránt termelnek. A máj csak az L-izomert képes hatékonyan metabolizálni, a D-izomer változatlan formában ürül a vizelettel. Amennyiben a D-izomer a szérumban felhalmozódik, kiszélesedett „anion gap”-et, metabolikus acidosist okoz, illetve részleteiben tisztázatlan mechanizmussal jellegzetes neurológiai tünetegyüttest vált ki: fejfájás, hipnoid tudatzavar, zavartság, viselkedésváltozás, ataxia, nystagmus, szemizombénulás jelentkezhet. A diagnózis felállítását nehezíti, hogy a hagyományos laboratóriumi módszerek csak az L-laktátszintet mérik, D-laktát-meghatározáshoz specifikus enzim-assay módszerre vagy kromatográfiás analízisre van szükség. A kezelés tüneti: bikarbonát adásával az acidosis korrigálható, a neurológiai tünetek megszüntethetők. Károsodott vesefunkció vagy súlyos állapot esetén haemodialízis válhat szükségessé. Megelőzése megegyezik a vékonybél kontaminációnál leírtakkal. Probiotikumok alkalmazása rövidbél-szindróma talaján kialakult vékonybél kontaminációban általánosságban nem előnyös, laktáttermelő törzsek alkalmazását nem javasolják (13). Esetünkben is tartózkodunk a probiotikum adásától, továbbá hosszú távon alacsony (1/3-ad dóziszú) orális antibiotikum terápiaiban részesül. Megjegyzésre érdemes ugyanakkor egy közelmúltban megjelent közlemény, ahol egy rövidbél-szindrómás, antibiotikum-kezelésre nem reagáló D-laktát-acidosisban szenvedő beteget tudott csak L-laktátot termelő probiotikumok és specifikus prebiotikum együttes alkalmazásával sikerült tartósan tünetmentessé tenni (14).

Ismeretes fokozott hajlam **kalcium-oxalát** kő képződésére (a kalcium a bélben a steatorrhoea miatt a zsírsavakhoz kötődik, ezáltal az oxalátfelszívódás és vizelettel való ürülés fokozódik), továbbá ileum-resectio esetén az **epékövességre** való hajlam is fokozott lehet (ennek hátterében feltételezhető az enterohepatikus körforgás megszakadása miatti fokozott epesavvesztés).

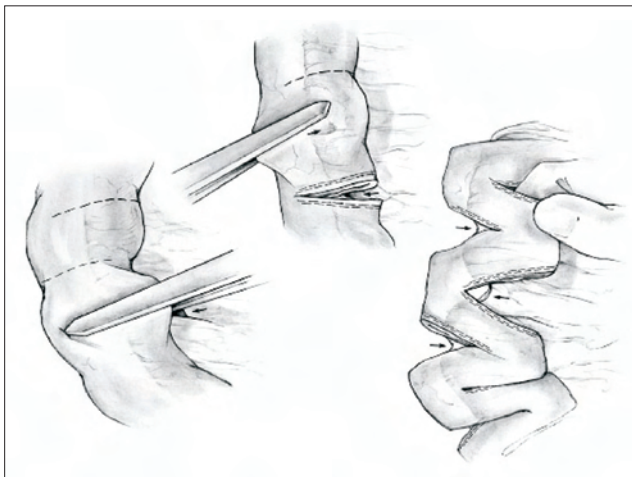


Terápiás lehetőségek

Az egyes szövődmények fentebb részletezett megelőzésén és kezelésén túl általánosságban a következő terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre:

Enteralis táplálás. A bélfal integritásának helyreállítása után az adaptációs folyamatok beindítása céljából az enteralis táplálás mihamarabbi megkezdése szükséges, kezdetben folyamatos szondatáplálás formájában. Ehhez lebontott laktóztartalmú anyatej alkalmazása preferált, amennyiben ez nem érhető el, aminosav alapú vagy erősen hidrolizált tápszer alkalmazása javasolt. A zsírsavak tekintetében a középhosszú szénláncú zsírsavak (MCT) dominanciája a kedvező, de a hosszú szénláncú zsírsavak pozitív trofikus és motilitást csökkentő hatása miatt nem hanyagolhatók el. A későbbiekben, a normális per os táplálhatóság elérése után is fontos az egyenletesen elosztott napi folyadékbevitel, a napi 6-8, kis részre elosztott étkezés, az egyszerű szénhidrátok és az édesítőszerek kerülése (15).

Gyógyszeres kezelés. Az enteralis hypermotilitás, ezáltal a tranzitidő célzottan csökkenthető fel nem szívódó opioid agonistákkal (pl. loperamiddal). Különösen a betegség kezdetén jelentkező gastrin túlprodukció következményeként kialakuló hyperaciditas káros digestív következményei (pancreas enzimek inaktiválása, micellaképződés gátlása) hatékonyan csökkenthetők protonpumpa gátlókkal és/vagy H_2 -antagonistákkal, a későbbiekben ezen szerek viszont fokozott rizikót jelenthetnek vékonybél kontamináció kialakulására. Az intestinalis adaptáció elősegítését célzó glutamin, hGH (humán növekedési hormon), illetve egyéb parakrin faktorok (pl. GLP-2, EGF, ILGF-1) alkalmazásának hatékonyságáról a vizsgálati eredmények ellentmondásosak (16).



2. ábra: A STEP műtét (forrás: Heung Bae Kim) (17)

Műtéti beavatkozás célozhatja megfelelő felszívó felület esetén az intestinalis passage lassítását (pl. reverz vékonybél kacs, colon szegmens interpozíciója), hiányzó Bauhin-billentyű esetén új billentyű képzését, elégtelen felszívó felület esetén pedig a vékonybél meghosszabbítását. Utóbbira példa a korábban elterjedt *Bianchi-eljárás*, ahol a belet hosszában osztják két részre az érellátás mentén, majd lumenképzés után a két vékonyabb szakasz egymás után kerül bevarrásra (17). Ezt a módszert az utóbbi években kiszorítani látszik a kisebb megterheléssel járó, egyszerűbb, hatékonyabb *STEP módszer* (Serial Transverse Enteroplasty) (18, 19). Ennek során a dilatált bélre fémkapcsok kerülnek felhelyezésre felváltva egyik és másik oldalról, a vérellátás irányával párhuzamosan. A beavatkozás után a bélszakasz harmonikaszzerűen megnyúlik, jelentős kezdeti tágulat esetén több mint kétszeres hossznövekedés is elérhető (2. ábra).

Parenteralis táplálás válhat szükségessé tartósan, teljes vagy részleges formában, amennyiben a fenti lehetőségek maradéktalan kiaknázása sem biztosítja a gyermek megfelelő táplálhatóságát. A hosszú távú, a beteg otthonában is alkalmazható parenteralis táplálás az elmúlt három évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül. Öröndetes módon – hosszú egyeztetéseket követően – OEP által finanszírozott úton hazánkban is elérhető. A PNALD kialakulása csökkent a tápoldatok folyamatos helyett intermittáló adásával, kedvezőbb protein/energia arány kialakításával, a proinflammatorikus omega-6-zsírsavak és fitosterolok csökkentett bevitelével, az omega-3 zsírsavak és az erős antioxidáns α -tokoferol bevitelének növelésével (2).

Vékonybél-transzplantáció csak olyan esetekben merül fel, amikor a vékonybél hiánya a rendelkezésre álló módszerekkel nem uralható, valamint a parenteralis táplálás sem folytatható annak szövődményei miatt. Szerencsére az igény a vékonybél-transzplantációra a sebészeti módszerek és parenteralis táplálás fejlődésének köszönhetően csökkenni látszik, a hosszú távú túlélési mutatókban ugyanis nem történt előrelépés: a transzplantált betegek 5 és 10 éves túlélési rátája jelenleg is csupán 50 és 30%-os (2, 20).

Utánkövetés. A fokozott malabsorptiós rizikó kapcsán a rövidbél szindrómás gyermekek fejlődésének követése igen fontos, különösen a parenteralis táplálás teljes elhagyása után. A zsíróldékony vitaminok (D-, E-, A-, illetve colonhiány esetén K-vitamin is), ásványi sók, nyomelemek, ileum érintettség esetén a B₁₂-vitamin-hiány monitorizálása és célzott kezelése szükséges. A csontmineralizáció és a testösszetétel rendszeres mérése javasolt.



Summary

Short bowel syndrome - Case report and review

Kiss ÁZ, et al, „Moritz Kaposi” General Hospital, Department of Pediatrics

Short bowel syndrome occurs when a congenital or acquired disorder reduces the length of the small intestine causing modest malabsorption syndrome. Nowadays the most common reason for short bowel syndrome in pediatric patients is necrotizing enterocolitis. The prognosis of short bowel syndrome is determined by the following factors: the length and localisation of the remaining small intestine, the presence or absence of the Bauhin valve, the efficacy of the intestinal adaptation and the long term complications. The major early complications are infections or occlusion of the central venous catheter and parenteral nutrition associated liver disease. The later complications are bacterial overgrowth and D-lactic acidosis. In this paper beside the case report, the authors review the features and common complications of short bowel syndrome and also the current treatment options.

KEYWORDS short bowel syndrome, malabsorption, bacterial overgrowth, D-lactic acidosis

Irodalom

1. Szabó A, Müller KE, Arató A, Veres G. Rövid-bél szindróma – esetismertetés és rövid összefoglaló. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2010; 15:166-168.
2. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56:118-126.
3. Petty JK, Ziegler MM. Operative strategies for necrotizing enterocolitis: the prevention and treatment of short bowel syndrome. Sem Ped Surg 2005; 14:191-198.
4. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:6-10.
5. Sukhotnik I, Coran AG, Kramer A, et al. Advances in short bowel syndrome: an updated review. Pediatr Surg Int 2005; 21:947-953.
6. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, et al. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the „colonic brake” to gastric emptying. Gut 1996; 39:267.
7. Longshore SW, Wakeman D, McMellen, et al. Bowel resection induced intestinal adaptation: progress from bench to bedside. Minerva Pediatr 2009; 61: 239-251.
8. O'Brien DP, Nelson LA, Huang FS, et al. Intestinal adaptation: structure, function, and regulation. Semin Pediatr Surg 2001; 10:56-64.
9. Goulet O, Joly F, Corriol O, et al. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. Curr Opin Organ Transplant, 2009; 14:256-261.
10. Quirós-Tejeira RE, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. J Pediatr 2004; 145: 157-163.
11. Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:11-20.
12. Quigley EMM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. Gastroenterology 2006; 130:78-90.
13. Kang KP, Lee S, Kang SK. D-lactic acidosis in humans: review of update. Electrolyte Blood Press 2006; 4:53-56.
14. Takahashi K, Terashima H, Kohno K, et al. A stand-alone synbiotic treatment for the prevention of D-lactic acidosis in short bowel syndrome. Int Surg 2013; 98:110-113.
15. Utter S, Duggan C. Short bowel syndrome. In: Hendricks KM, Duggan C, eds. Manual of Pediatric Nutrition. 4th ed. B.C. Decker, 2005. 718-735.
16. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. J Parenter Enteral Nutr 2014; 38:38-44.
17. Walker SR, Nucci A, Yaworski YA, et al. The Bianchi procedure; a 20-year single institution experience. J Pediatr Surg 2006; 42:113-119.
18. Kim HB, Fauza D, Garza J, et al. Serial Transverse Enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. J Pediatr Surg 2003; 38:425-429.
19. Modi BP, Langer M, Duggan C, et al. Serial transverse enteroplasty for management of refractory D-lactic acidosis in short-bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43:395-397.
20. Arató A. Vékonybél-transzplantáció csecsemő- és gyermekkorban. Gyermekgyógyászat 2004; 55:401-410.

Útravaló-tudnivaló

- A rövidbél-szindróma három leggyakoribb oka a koraszülöttek necrotizáló enterocolitis (NEC), a volvulus és a bélatesia.
- Rövidbél-szindrómás beteg kezdeti túlélését a parenterális tápláláshoz kapcsolódó májbetegség súlyossága és a szepikus szövődmények határozzák meg.
- D-laktát-acidosisra feltétlenül gondoljunk ismert rövidbél-szindrómás beteg hirtelen kezdetű, részegséget utánzó központi idegrendszeri tünetei esetén. A hagyományos laboratóriumi módszerek csak az L-laktátot mérik, amely félrevezető lehet!

Tesztkérdések

1. Rövidbél-szindróma szövődménye lehet, kivéve:

- a) A-vitamin-hiány
- b) Bakteriális kontamináció a vékonybélben
- c) CVC infekciója
- d) D-laktát-acidosis
- e) Epilepszia

2. A D-laktát-acidosisra igaz, kivéve:

- a) Astrup leleten normális laktátszint
- b) Heveny benzodiazepin-mérgezés tüneteit utánozhatja
- c) Antibiotikumokkal maradandóan kezelhető
- d) Probiotikumok hatékonysága kétséges a megelőzésben

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



AQUADEKs®

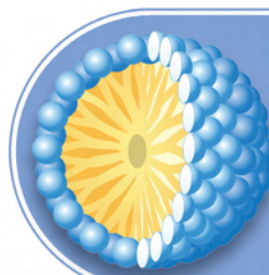


Cisztás fibrózisos betegek speciális vitamin és ásványi anyag szükségletének fedezésére szolgáló kizárólag orvosi javaslatra alkalmazható speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer.

- AquADEKs® összetétele megfelel a tisztás fibrózisos betegek számára a legújabb tudományos eredmények alapján meghatározott táplálkozási igényeknek.
- AquADEKs®: vitaminok, nyomelemek, antioxidánsok, kofaktorok ideális összetételben és beviteli formában
- Kétféle kiszerezési forma a könnyebb adagolhatóság miatt:
 - AquADEKs® Lágyzselatin kapszula
 - 4-10 éves korban: 1 lágyzselatin kapszula
 - 10 éves kor felett: 2 lágyzselatin kapszula
 - AquADEKs® Rágótabletta (cukorral és édesítőszerekkel)
 - 4-10 éves korban: 2 rágótabletta
 - 10 éves kor felett: orvos által javasolt dózisban
- OÉTI által notifikált készítmény

AquADEKs®

- biztonságosan adagolható A-vitamin forrás: 92%-a béta-karotin
- európai ajánlásnak megfelelő D-vitamin tartalom
- E-vitamin vízoldékony észter formája epesavak hiányában is felszívódik
- K-vitamint, szelént, cinket is tartalmaz



Mikroszférás technológia - Kiváló biohasznosulás

AquADEKs® a legújabb tudományos mikroszférás technológiának köszönhetően a zsírban oldódó vitaminokat hidrofílipofil micellákba zárva tartalmazza. A belső lipofil micella térben találhatóak a zsírolékony vitaminok és ásványi anyagok. A külső hidrofílip oldal segíti a felszívódást.

1., K.A.Papas, M.K.Sontag, C.Pardee, R.J.Sokol, S.D.Sagel, F.J.Accurso, J.S. Wageneer : A pilot study on the safety and efficacy of a novel antioxidant rich formulation in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 7(2008)60-67; 2., I.Sadowska-Woda, M.Rachel, J. Pazdan, E.Bieszczyk-Bedrejczek, K. Pawliszak : Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. *Nutrition Research* 31(2011)509-518; 3., S.D.Sagel, M.K.Sontag, M.M.Athony, P.Emmett, K.A.Papas : Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 10(2011)31-36 4., D.Borowitz, R.D.Baker, V.Stallinger : Consensus Report on Nutrition in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 35(2002.09)246-259; 5., Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, et al, Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*, 2002; 1:51-75; 6., I.Takács, I.Benkő, E.Toldy, N.Wikengál, I.Szekeres, E.Bodolay, E.Kiss, Z.Jambrik, B.Szabó, M.Merkey, Zs.Valkusz, T.Kovács, A.Szabó, O.Gringoreff, Zs.Nagy, J.Demeter, H.Cs.Horváth, N.Bittner, Sz.Várbíró, P.Lakatos : Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről. *Orvosi hetilap*(2012)153.évf.,Supplementum 5-26;

① INFORMÁCIÓ

Gyártó: Yasoo Health Ltd

Forgalmazza: 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



Vitaminok és antioxidánsok jelentősége cystás fibrosisban

(Egy új, bevezetésre váró kombinált, antioxidánsokban gazdag vitamin és nyomelem készítmény margójára)

Bede Olga dr.¹, Gyurkovits Kálmán dr.², Laki István dr.³, Nagy Dóra dr.¹, Sólyom Enikő dr.⁴

¹SZTE Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika és Gyermek Egészségügyi Központ, Szeged (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

²Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Mosdós (Igazgató: Moizs Mariann dr.)

³Törökbálinti Tüdőgyógyintézet, Gyermekpulmonológiai Osztály (Igazgató: Antal Gabriella dr.)

⁴Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei és Oktató Kórház, Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc (Igazgató: Nagy Kálmán dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Bede Olga dr.

6720 Szeged, Korányi fasor 14-15.

E-posta: bedeolga@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Cystás fibrosisban (CF) szenvedő betegek 90%-ában a pancreas működése elégtelen, amely gastro-intestinalis panaszokhoz, malabsorptióhoz, vitamin-, antioxidáns-hiányhoz és gyarapodási zavarhoz vezet. A pancreasenzimek pótlása javítja a felszívódást, azonban a megfelelő vitaminszintek eléréséhez önmagában nem elegendő, ezek beviteléről gondoskodni kell. Az összefoglaló tartalmazza a nemzetközi ajánlásokat a napi, még tolerálható dózisokat a zsírban, vízben oldódó vitaminok, nyomelemek, antioxidánsok, kofaktorok szükségletére egészségesek és CF-es betegek vonatkozásában. Európában már kapható olyan speciálisan a CF-es betegek számára kifejlesztett étrend-kiegészítő készítmény (AquADEKs®), mely a napi igénynek megfelelően és ideális formában tartalmazza a fentieket, megkönnyítve és korszerűvé téve a betegek számára a napi bevételt.

Kulcsszavak zsírban oldódó vitaminok, antioxidánsok, cystás fibrosis

Cystás fibrosisban (CF) a pancreas exokrin funkciójának zavara 85–90%-ban már újszülöttkorban kimutatható (1), de 1 éves korig minden pancreas exokrin insuficienciával (PI) szövődött esetben manifesztálódik. A megnövekedett viszkozitás csökkenti az emésztőenzimek hatását, majd a pancreas ductusaiban obstrukcióhoz vezet, ami az exokrin mirigyek destrukcióját, fibrosist okozza az esetek 87%-ában. A pancreasenzimek szekréciója károsodik, ami maldigestióhoz vezet. Az esszenciális zsírok, fehérjék, zsírban oldódó molekulák felszívódása károsodik, melyhez hozzájárul a csökkent epesav-pool is. Ennek oka lehet májbetegség vagy az epesav enterohepaticus körforgásának megszakadása, a csökkent epesav-szekréció a máj és epevezetékben zajló, obstrukcióhoz vezető elváltozások miatt, valamint a fokozott, székléttel történő epeürülés (2). A nem kezelt pancreas-insuficienciában (PI) a zsírabsorptio 40–50%-ra csökken (3). Ennek a funkciózavarnak a jellegzetességei: steatorrhoea, diarrhoea, hasi fájdalom, meteorizmus, gyarapodásban való elmaradás. A CF-es betegek 90%-ában a pancreas működése elégtelen. Továbbá fontos megfigyelés, hogy a tápláltság és a légzésfunkció között pozitív korreláció van CF-ben (4). Ezért kívánatos a fiziológiás fejlődés-növekedés fenntartása megfelelő táplálással, pancreasenzim-pótlással és táplálékkiegészítők

adásával. Az enzimpótlás nem minden esetben oldja meg teljesen a lipidek malabsorptióját, mivel az intraluminális szolubilizációjuk és felszívódásuk is csökken (5).

A malabsorptio nemcsak alultápláltsághoz, de a zsírolékony vitaminok és antioxidánsok (A-, D-, E-, K-vitamin, béta-karotin és koenzim-Q) deficienciájához is vezet. Az 1990-es években már kimutatták, hogy egy vagy több, zsírban oldódó vitamin biokémiai deficienciájával kell számolnunk a CF-es betegek ~45%-ában már a diagnózis felállításakor, akár 4-8 hetes életkorban, amikor még steatorrhoea nem jelentkezik. A gyakorlatban alkalmazott multivitaminok adása mellett is állandóan az A-vitamin- (11%), D-vitamin- (12,5%) vagy E-vitamin- (57%) hiány (6). Azokban a betegekben, akiknek vitaminstátusa a diagnózis felállításakor még rendben volt, rövid időn belül hiányállapot alakul ki (A-vitamin 45%-ban, D-vitamin 15%-ban, E-vitamin-hiány 12%-ban). Előzőek miatt a diagnózis pillanatától kezdve folyamatosan gondoskodni kell a pótlásról és a napi vitamiginény biztosításáról (7).

Ma már evidencia, hogy az alultápláltság csökkenti a légzőizmok tömegét (8), teljesítőképességet, az immunológiai védekezést, és fokozott infekcióveszéllyel jár (9), mindezek miatt romlik az életminőség, hanyatlanak a légzésfunkciók, és rövidül az



élettartam. A gastrointestinalis traktus kóros funkciójának gyógyszeres és diétás terápiája sarkalatos része tehát a CF ellátásának. A megnövekedett igény kielégítése ki kell terjedjen a tápanyagok mellett ásványi anyagok és vitaminok bevitelére is.

A-vitamin (retinol)

Az A-vitamin a bélfalban karotináz enzim hatására provitaminjából (béta-karotin) képződik. A retinol 90%-ban, a béta-karotin 3–21%-ban abszorbeálódik csupán. A zsírban oldódó tápanyagokhoz hasonlóan, a retinolnak is szüksége van epesavakra, hogy emulzifikálódjon, micéliumot képezzen és alkalmassá váljon az enterocytákba való bejutásra. CF-ben a pancreasenzim és epesav hiánya miatt az előbb említett funkciók károsodnak. A pótlás a gondozás fontos része, melyet vízben oldott formában ajánlott adni (10).

A farkasvakság kezelésére a marhamájat már az egyiptomiak is alkalmazták helyileg, később Hipokratész annak elfogyasztását javasolta. Az A-vitamin a retinában a fényérzékenységet felel, a csontnövekedés, a reprodukció fontos vitaminja, az embrió, az epithelsejtek növekedését, differenciálódását, a hámszövet épségét határozza meg (11). A májban raktározódik. A legtöbb A-vitamint pl. a jegesmedve mája tartalmazza. Azonban annak elfogyasztása A-vitamin-túladagoláshoz vezet, ezért az eszkimók nem eszik meg.

A felmerülő probléma CF-ben az, hogy a preformált A-vitamin-bevitel alkalmanként túlzott, és a toxicitás rizikója nagy, mivel a májraktárakból a kiürülése gátolt. Az eredmények azt mutatják, hogy a CF-es gyermekek több A-vitamin-pótlásban részesülnek, mint szükséges lenne. Ez krónikus túladagoláshoz vezet, befolyásolhatja a máj, csont működését, és teratogén lehet (12). A CF-es betegek 78%-a preformált A-vitamint használva túllépi az ajánlott napi adag felső határát és a CF-es ajánlásokban megadott limitet is. A CF-es populáció számára összeállított, még tolerálható, zsírban ol-

dódó, napi A-vitamin-adagok felső határait tartalmazza az 1. táblázat (13). A felső határ az a napi legnagyobb bevitt gyógyszer mennyiség, amely mellett az adverz hatás kockázata nulla.

Míg a sárgarépa, cékla, kelkáposzta, paraj és a saláta béta-karotin-tartalma számottevő, addig a hal-máj, -olaj, emlősök mája, tojás sárgája és a tejszín A-vitaminban gazdag. Ha A-vitamin-hiány áll fenn, a kezeléshez szükséges napi dózis jóval magasabb az 1. táblázatban megadott értékeknél (20 000–80 000 IU). Egészségeseken végzett vizsgálatok szerint, ha az A-vitamint napi 30–40 IU E-vitaminnal kiegészítve adjuk, a májban való raktározás hatékonyabb. Terhességben maximum 5000 IU adható naponta.

Béta-karotin

Fontos antioxidáns. Bevitel jelentősen csökkenti az A-hypovitaminosis rizikóját. Normál A-vitamin-státusban a tartósan adott béta-karotin nem növeli meg a szérum retinolkoncentrációját. CF-ben béta-karotin-deficienciával kell számolni (14-15). Összefüggést mutattak ki a béta-karotin és a csökkent oxidatív stressz és a romló légzésfunkció között (16). A bevezetésre kerülő kombinált készítményben (2. táblázat) az A-vitamin döntően provitaminja (béta-karotin) formájában van jelen, mely előnyös.

D-vitamin (kalciferol)

A bőrben a napsugár ultraibolya sugarainak hatására koleszterinből egy biológiailag még nem aktív molekula, a kolekalciferol (D₃-vitamin) szintetizálódik, amely a májban (25-OH-kolekalciferol) és a vese proximális tubulusaiban (1,25-OH-kolekalciferol) hatékony metabolitokká alakul át. Ez utóbbi, mint szteroid hormon, a bélhámsejtekben indukálja a kalciumfelszívódáshoz szükséges fehérje szintézisét, és a csontokban a kalcium beépülését segíti. Alapvető szerepet tölt be nemcsak a csontmeta-

1. táblázat: **Zsírban oldódó vitaminok NAPI pótlása CF-es betegekben.** Az European Cystic Fibrosis Society Konszenzus Konferenciája és a Cystic Fibrosis Foundation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition által összeállított, konszenzuson alapuló ajánlás a zsírban oldódó vitaminok szupplementációjára vonatkozóan CF-ben (7)

Gyermekkorban	A-vitamin [IU]	D-vitamin [IU]	E-vitamin [IU]	K-vitamin [µg]
0–12 hónap	1500	400–500	40–50	300–500
1–3 év	5000	800–1000	80–150	300–500
4–8 év	5000–10000	800–1000	100–200	300–500
>8 év	10000	800–2000	200–400	300–500
Felnőttkorban	10000	800–2000	200–400	350–715 (2500–5000/hét)

A Royal Brompton Hospital ajánlása (2014) szerint 6 éves kortól K-vitaminból napi 10 mg adása javallt (43).



2. táblázat: Az AquADEKs® vitamin- és ásványianyag-tartalma a különböző kisserelésekben

Alkotók	Lágyzselatin kapszula (1 db)	Rágótabletta (1 db)	Szirup (1 ml)
Energia [kcal (kJ)]	5 (20)	7,5 (31)	1 (4)
Össz-zsír [g]	0,3	0	0
Össz-szénhidrát [g] ebből cukor [g]	0,4 0	1 0,5	0 0
Fehérje [g]	0,3	0	0
Élelmi rost [g]	0	0	0
Vitaminok			
A-vitamin-palmitát [µg RE (NE)]	440 (1453)	220 (726,5)	224 (748)
Béta-karotin [mg]	10	5	3
D ₃ -vitamin (kolekalciferol) [µg (NE)]	30 (1200)	20 (800)	15 (600)
E-vitamin [mg TE (NE)]	101 (150)	33,5 (50)	33,5 (50)
K ₁ -vitamin [µg]	1000	500	500
C-vitamin [mg]	75	35	45
B ₁ -vitamin [mg]	1,5	0,75	0,6
B ₂ -vitamin [mg]	1,7	0,85	0,6
B ₆ -vitamin [mg]	1,9	0,95	0,6
B ₁₂ -vitamin [µg]	12	6	0
Pantoténsav [mg]	12	6	3
Niacin [mg]	10	5	6
Folsav [µg]	100	100	0
Biotin [µg]	100	50	15
Ásványi anyagok			
Cink [mg]	10	5	5
Nátrium [mg]	10	5	10
Szelén [µg]	75	37,5	10
Egyéb			
Koenzim-Q10 [mg]	10	5	2

TE: tokoferol equivalens, RE: retinol equivalens, NE:nemzetközi egység

bolizmusban, de az immun- és izomfunkciókban is (17). Hiánya a jellegzetes csontelváltozások: mint rachitis, osteomalacia mellett egyéb fontos funkciókat is érint, hatása hormonszerű.

A gyermek- és felnőttkori CF-esekben kialakult alacsony csontdenzitás szoros összefüggésben van a D-vitamin-metabolitok alacsony szintjével (18, 19). CF-esekben a rutinszerű szupplementáció ellenére a D-vitamin-ellátottság szuboptimálisnak mondható (20). Döbbenetes, hogy a betegek 90%-ában D-vitamin-inszufficiencia, a felnőtt CF-esek közel 40%-ában D-vitamin-deficiencia mutatható ki (20-21). Ezeknek oka a D-vitamin-malabsorptio (~50%-kal kevesebb szívódik fel a CF-esekben, mint egészségesekben), az alacsony D-vitamin-kötő fehérje koncentráció, az elégtelen

napsugár expozíció, a krónikus infekciók, inflam-máció és hypogonadismus (22, 23).

A szupplementáció történhet D₂- (ergokalciferol) és D₃-vitaminnal (kolekalciferol). A D₃-vitamin effektívebb és hathatósabb a szérum-D-vitamin-szint rendezésére (24). Az európai és észak-amerikai CF társaságok által a CF-es populáció számára össze-állított, még tolerálható, zsírban oldódó, napi D-vitamin-adagok felső határait tartalmazza az 1. táblázat (13). A gyakorlatban azonban az ajánlott D-vitamin-pótlás bizonyos esetekben nem elegendő, nem fedezi a szükségletet és nem normalizálja a vérszintet CF-esekben. A fokozott kockázati tényezőket foglalja össze a 3. táblázat. Ezekben az esetekben a D-vitamin-hiány kezelése a hazai konszenzus javaslata (25) alapján ajánlott (4. táblá-



3. táblázat: A D-vitamin-hiány kialakulásának rizikófaktorai

■ osteomalacia
■ osteoporosis
■ szekunder hyperparathyreoidismus
■ újszülöttkor
■ malabsorptiós szindrómák
■ krónikus májbetegségek
■ krónikus vesebetegségek
■ bizonyos gyógyszerek tartós adása (antiretrovirális szerek, antifungicidok, glükokortikoidok, kolesztiramin, antikonvulzív szerek)
■ graviditás, laktáció
■ obesitas
■ emlő- és colontumороk
■ hypertonia
■ krónikus szívelégtelenség
■ időskori többszörös traumák

zat). A napi alapszükséglet mellé a pótlendő dózist az alábbi képlet szerint lehet kiszámolni:
 pótlás [NE] = (75 nmol/l – mért érték) x ESzNM.
 Az ESzNM az emeléshez szükséges napi mennyiséget jelenti, amely életkoronként változik. Egyéves

kor alatt biztonságosan és tartósan 400–1000 NE/nap, egyéves kor felett felnőttkorig naponta 1000 NE adható profilaxisként. Igazolt hiányállapotban a számított szükséges dózissal a kezelést két hónapon keresztül javasolt folytatni, majd a szérumszint ellenőrzése után, annak birtokában a profilaktikus vagy terápiás dózist kell adni (25). Az Amerikai Endokrin Társaság széleskörű felmérése szerint a kezelésre és prevencióra ajánlott D-vitamin napi mennyisége nem elegendő cystás fibrosisban (21, 26, 27). A keringő 25-OH-D-vitamin-szint mérése alkalmas a D-vitamin-státus megítélésére mind az átlagos, mind pedig a CF-es populációban. Ezt évente egyszer, ideálisan a téli időszak végén érdemes ellenőrizni. A CF társaságok normálértéknek a >75 nmol/l szintet tartják. Hypercalcaemia rizikója jelentős >250 nmol/l szérumszint mellett. <75 nmol/l D-vitamin-koncentráció esetén valamennyi beteget kezelni kell az általuk javasolt, konszenzuson alapuló ajánlás szerint (5. táblázat). Ezt követően 3 havonta a szérumszint kontrollja javallt. Minden életkorra vonatkoztatott részletes legújabb ajánlás a 2013-as Közép-Európai konszenzusban olvasható (28). Kétféle D-vitamin van forgalomban: D₂-vitamin (ergocalciferol) és D₃-vitamin (kolecalciferol). Ez

4. táblázat: D-vitamin-hiány (3. táblázat) kezelésére az alapszükségleten felül javasolt D₃-vitamin-dózisok hazánkban (25)

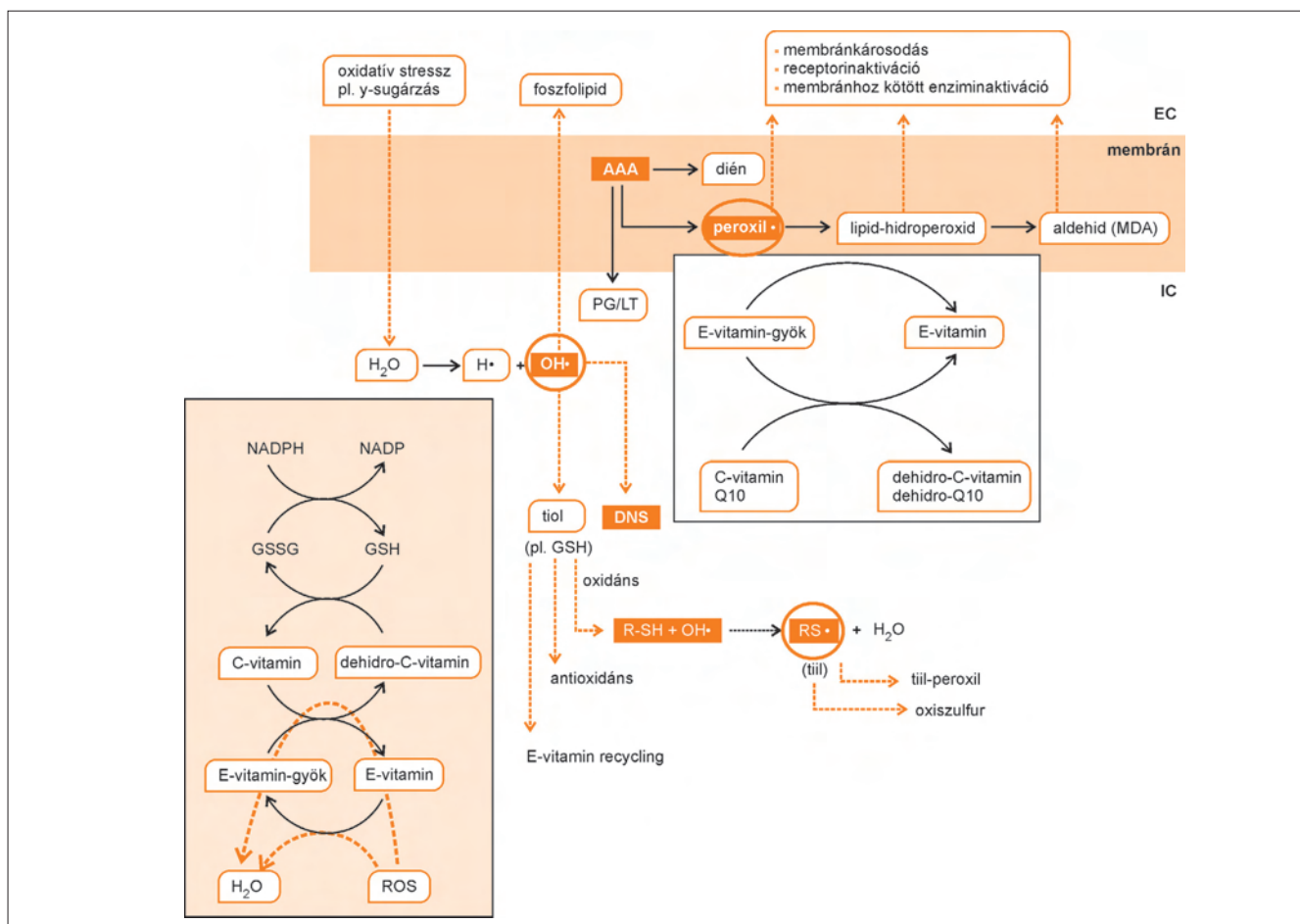
Csoportok	1 nmol/l D-vitamin ESzNM legalább két hónapon át	Laborkontroll (havonta)
Csecsemőkor	nincs megbízható adat	vizeletkalcium
1–6 év	nincs megbízható adat	vizeletkalcium
>6 év	nincs megbízható adat	vizeletkalcium
Serdülőkor	20–40 NE	nincs
Felnőttkor	40–80 NE	nincs
Obes felnőtt	80–160 NE	nincs
Graviditás	40–80 NE	nincs

ESzNM: emeléshez szükséges napi mennyiség

Ellenőrzésre alkalmas lehet még a szérum-25(OH)D-vitamin-szint mérése (normálérték: >75 nmol/l)

5. táblázat: Amerikai Endokrin Társaság ajánlása a D-vitamin-bevitelre és a D-vitamin-deficiencia kezelésére különböző életkorban cystás fibrosisban (27)

Életkor	Rutin D-vitamin-dózis [IU/nap]	Szérum D-vitamin-szint [nmol/l]	Kezdeti terápiás D-vitamin-dózis [IU/nap]	Maximális D-vitamin-dózis [IU/nap]
0–12 hó	400–500	<25 <50 50–75	rachitis kezelése 2000 800–1000	2000 2000
1–10 év	800–1000	<50 50–75	4000 1600–3300	4000 4000
11–18 év	800–2000	<50 50–75	10000 1600–6000	10000 10000
>18 év	800–2000	<50 50–75	10000 1600–6000	10000 10000



1. ábra: Oxidatív stressz során képződő, káros hidroxilgyök (OH•) és metabolitjainak valamint az antioxidáns folyamatok hatásának sémás ábrázolása.

AA: arachidonsav, PG: prosztaglandin, LT: leukotrién, MDA: malondialdehid, EC: extracelluláris, IC: intracelluláris, NADP: nikotin-savamid-adenin-dinukleotid-foszfát, NADPH: NADP redukált formája, ROS: reaktív oxigéngyökök

utóbbi alkalmas a D-hypovitaminosis effektív kezelésére, amit célszerű naponta bevenni.

D₃-vitamin számos táplálékban is megtalálható (tengeri halak, máj, tojássárga), melyek alkalmasak arra, hogy az egészséges emberek D₃-vitaminszükségletét részben pótolják.

E-vitamin (tokoferol)

A zsírban oldódó vitaminok közül az E-vitamin antioxidáns hatása a legkifejezettebb. Kivédi a sejtmembránt károsító oxidatív folyamatokat (29) azáltal, hogy megakadályozza a membránt alkotó zsírok, valamint az A-vitamin és karotinok oxidációját (1. ábra). A bélből 35–40%-a szívódik fel, májban, zsírszövetben raktározódik. A vesén át ürül, anyatejbe bekerül. Az A-vitamin raktározását elősegíti, ezáltal megakadályozza az A-hypervitaminosis kialakulását.

E-vitamin-igény megnövekszik az alábbi állapotokban, betegségekben: CF, malabsorptio, sterilizáció, habituális abortus, intrauterin magzatelhalás, menstruációs zavarok, lokális keringési zavarok, izombetegségek, cystás fibrosis, malabsorptio. Hi-

ányában csökken a gonadotrophormon-termelés, a spermatogenesis, melynek heredegeneráció lesz a következménye. Tartós deficiencia idősebb betegekben idegrendszeri károsodást (30), csecsemőkben haemolyticus anaemiát okozhat (31).

Szinte valamennyi, újonnan diagnosztizált CF-es betegben alacsony a szérumban E-vitamin-koncentráció, bár a klinikai tünetek ritkák (32). A CF újszülöttkori szűrésével és korai szupplementációval megelőzhető az elhúzódó E-vitamin-deficiencia, és a kognitív funkciók javulása érhető el (33). Csökkenti a szabadgyök-képzést, melyek a krónikus infekciók és gyulladások során képződnek. A pancreaszim-pótlás önmagában nem korrigálja az E-vitamin-deficienciát. Az E-vitamin felvételéhez epesavakra is szükség van, ami a CF-es intestinumban kevés (34).

Az E-vitamin a szervezetben nyolcféle formában fordul elő (4 féle tokoferol, 4 féle tokotrienol). Valamennyi fontos funkciót tölt be az antioxidáns rendszerben, de eltérő tulajdonságokkal is rendelkeznek. A tokoferolhomológok közül a gamma-tokoferol semlegesíti a nitrogén szabad gyököket (35), az alfa-tokoferol csökkenti a szabadgyök-



koncentrációt, ugyanakkor önmagában és nagy dózisban képes elnyomni a plazma és szöveti gamma-tokoferol-szintet (36). Az E-vitamin-toxicitás rizikója csekély. Az ember tolerálni képes a kívánatos érték kétszeresét meghaladó szintet is. A *European Food and Safety Authority* (EFSA) a NOAEL (no observable adverse effect level) értéket 800 IU/napban (540 mg/nap) határozta meg.

A CF-es populáció számára összeállított, még tolerálható, zsírban oldódó, napi E-vitamin-adagok felső határait tartalmazza az 1. táblázat (13). Az amerikai ajánlások ennél sokkal nagyobb napi dózist ajánlanak a CF-es betegek részére (37).

K-vitamin (phyloquinone, menaquinone)

A colonbaktériumok termelik. A K-vitamin természetes formái a K₁-vitamin (phyloquinone) és a K₂-vitamin (menaquinone), melyek nagy dózisban sem toxikusak. Szintetikus formája a K₃-vitamin (menadione), amely nagyobb adagban toxikusnak bizonyult. Allergiás bőrreakciót, haemolyticus anaemiát okozhat, valamint a májsejtekre cytotoxikus. A K-vitamin két karboxilációs folyamat kofaktora.

1. Sokáig azt feltételezték, hogy csak az alvadásban tölt be fontos szerepet. A K-vitamin-dependens alvadási faktorok (II., VII., IX., X. faktorok, protein-C, protein-S) a májban termelődnek. Az inaktív faktorokban található glutaminsav a gamma-glutamil-karboxiláz hatására gamma-karboxil-glutaminsavvá alakul. Az ilyen formában aktivált faktorok ezt követően kalciumot tudnak megkötni, ami fontos a thrombocytákhoz való kötődéshez. Az így létrejött komplex a fibrinképződéshez szükséges (38). A reakció K-vitamin hiányában nem jön létre. K-vitamin-hiányban a nem funkcionáló faktorok, melyeket PIVKA-nak (Proteins Induced by Vitamin K Antagonism or Absence) neveznek, felhalmozódnak a keringésben. Ezeknek a kimutatásán alapul a PIVKA-teszt, ami aktuálisan a protrombinidőt módosítja. K-vitamin-deficienciában a protrombinidő megnyúlt.
2. A csontképzésben az oszteokalcin karboxilációjában kofaktorként vesz részt. Összefüggést találtak a csontmarkerek (csontspecifikus alkalikus foszfatáz, karboxilált, dekarboxilált oszteokalcin, D-vitamin, parathormon szérumszintek, csontdensitás, a csont ásványianyag-tartalma) alakulása és a K-vitamin-státus, illetve az egészséges csontfejlődés és a légzésfunkció (FVC, FEV1) között (39, 40). A tartósan adott, napi 10 mg K-vitamin a szérumban csökkentette a dekarboxilált oszteokalcin koncentrációját, de többek között az össz-oszteokalcin-szint továbbra is jelentősen emelkedett maradt. Osteo-

porosisban, osteopeniában K-vitamin-pótlás szükséges.

A PIVKA-tesztet használva azt találták, hogy CF-esekben nagyon gyakori a K-vitamin-deficiencia. Különösen cholestasisban és hepaticus lipidosisban, pancreasinsufficienciában, nem kezelt malabsorptióban, vékonybél-rezekáltakban és a normálisan működő pancreas esetén a betegek 1/3-ában, valamint haemoptysis esetén (41). Rizikótényezőt jelent még a gyakori és tartós antibiotikum-kezelés és az elégtelen K-vitamin-bevitel (42).

A CF-es populáció számára összeállított, még tolerálható, zsírban oldódó, napi K-vitamin-adagok felső dózisait tartalmazza az 1. táblázat (13). A napi K-vitamin-bevitel felső határát nem határozta meg a sem az EFSA, sem pedig az amerikai Institute of Medicine (IM) (37). Pótlását már az újszülött korban kiszűrtekben és normális pancreasfunkció mellett is el kell kezdeni. A K-vitamin-deficiencia (lásd fentebb) mértékétől függően naponta 1–10 mg K-vitamin adása javallt (43). Amennyiben a vitaminstátus rendeződött, a napi szükséglet pótlására az ajánlásban szereplő adagok bevitelét kell biztosítani (1. táblázat). A K-vitamin-státus felméréséhez fontos lenne a szérum-K-vitamin-meghatározás, alvadási paraméterek, PIVKA-II és a korábban említett csont-biomarkerek rendszeres mérése (10).

Antioxidánsok és vízben oldódó vitaminok

Krónikus infekció és gyulladás jelentősen hozzájárul az antioxidáns vitaminok és mikroelemek depóciójához. CF-esekben a zsírban oldódó antioxidánsok (koenzim-Q10, szelén, béta-karotin) malabsorptióját igazolták a pancreasenzim-pótlás ellenére (44). Kimutatták továbbá, hogy a glutation-peroxidáz (antioxidáns enzim) aktivitása CF-ben alacsony (45). Aktivitása szeléndependens. Szelén az antioxidáns rendszerben központi szerepet tölt be. A hidrogén-peroxid lebontásáért felelős enzim, a glutation-peroxidáz alkotója. Késlelteti az öregedést és az ezzel járó degeneratív folyamatokat. Hiányában cardiomyopathia, izomgyengeség alakul ki. Pótlása indokolt (46). A maximális napi bevitelt felnőttek esetében 300–400 µg/nap, 1–3 éves korban 60–90 µg/nap adagban határozták meg (47, 48). A koenzim-Q10, a C-vitaminhoz hasonlóan, a sejtek falában fejt ki antioxidáns hatását. A membránt, membránhoz kötött enzimek és receptorok aktivitását károsító lipidperoxidációs termékek lebontásában vesz részt (lásd 1. ábra). A cink a magas fehérjetartalmú ételekkel jut a szervezetbe. Malabsorptiós tünetek esetén számolni kell a hiányával. A szuperoxid-diszmutáz (SOD) alko-



tója és több mint 200 enzim kofaktora. 60%-a az izomzatban, 30%-a a csontokban raktározódik. Élettani funkciója sokrétű.

C-vitamin (aszcorbinsav, hexuronsav)

A 18. század közepén a skorbutos tengerészeket citrommal, narancssal gyógyították. 1928-ban Szent-Györgyi Albert felfedezte a C-vitamint, 1932-ben Waught és King megállapították (49), hogy az skorbut elleni hatásért az aszcorbinsav a felelős, ami egy erőteljes redukálószer. Fontos szerepet tölt be a kollagén, karnitin, szteroid, antidiuretikus hormon (ADH), kolecisztokinin-szintézisben, az oxigén szabad gyökök eliminációjában (1. ábra), felel a fog, csont, kapilláris endothel épségéért, elősegíti a vas intestinalis absorptióját. Felszívódása, eloszlása jó, egyenletes. Vesén át ürül ki változatlan vagy oxalát formájában. Vannak olyan állapotok, amikor megnövekszik a C-vitamin-igény, mint pl. fogszuvasodás, gingivitis, parodontosis, haemorrhagiás diathesis, terhesség, szoptatás, fertőzések, methaemoglobinemia, cataracta. A C-vitamin és E-vitamin részt vesz a ferri-vas (Fe^{3+}) redukálásában, így hozzájárul a lipidperoxidáció mérsékléséhez. A vörösvértestekben, ha nő a C-vitamin-tartalom, csökken az E-vitamin-vesztés, mérséklődik a lipidek oxidációja (50, 51).

Az emberi szervezet kb. 1500 mg aszcorbinsavat tartalmaz. Ha naponta 200 mg-ot fogyasztunk belőle, akkor a szervezet C-vitamin-tartalma rövid időn belül 2500 mg-ra emelkedik. Fenntartó kezelésre naponta 60 mg ajánlott per os. A hiány kezelésére ennél többet kell bevenni. Az EFSA és az amerikai IM nem szabta meg a C-vitamin bevihető felső határát (47-48), hiszen nagy adagok sem okoztak adverz eseményt. Hasonlóképpen nem korlátozzák a B₁-vitamin (tiamin), B₂-vitamin (riboflavin), B₁₂-vitamin (cianokobolamin), biotin, pantoténsav napi adagját, hiszen a toxicitás rizikója nagyon alacsony.

B₁₂-vitamin

A legtöbb PI-ban szenvedő CF-es beteg Schilling-tesztje azt jelezte, hogy a B₁₂-vitamin absorptiója kóros, de a pancreasenzim-pótlás elősegíti a B₁₂-vitamin felszívódását. A terminális ileum kiter-

jedt resectiója miatt, valamint a meconiumileus sebészi megoldása esetében egész életen át szubsztituálni szükséges a betegeket. Ezzel ellentétben normális pancreasfunkció mellett csak ritkán fordul elő B₁₂-vitamin-deficiencia (52). Az adagot minimálisan 100 µg/hónap dózisban határozták meg (52).

AquADEKs®

Antioxidánsokban gazdag vízzoldékony vitamin- és nyomelemkészítmény, melyet speciálisan a CF-es és egyéb súlyos zsírfelszívódási zavarban szenvedő betegek számára állítottak össze. Összetevői hidrofíli golyóba zártak, melynek transzportja és felszívódása gyors. Tanulmányok bizonyították, hogy biohasznosulását tekintve kiválóbb, mint a nem vízzoldékony készítmények (15, 53, 54). Összetevői között az A-vitamin döntően provitaminja, a béta-karotin formájában van jelen (87–92%-ban), és A-vitamin-tartalma kisebb, mint az EFSA által ajánlott és tolerált felső határérték. A túladagolás rizikója minimális. Az európai ajánlásnak megfelelő adagban található meg benne a D-vitamin. Kevert tokoferolt tartalmaz, amely növeli a vér gamma-tokoferol-szintjét (53). Az E-vitamin vízzoldékony észter formájában (d-alfa-tokoferil polietilén-glikol 1000) micéliumot képez, és elősegíti a lipofil molekula felszívódását epesavhiányban is. E-vitamin-tartalma szintén alacsonyabb, mint a tolerálható felső érték. Stabilitás K-vitamin-státus mellett biztosítja az elégséges napi igényt, melynek kiegészítése szükséges, amennyiben K-vitamin-deficiencia igazolódik. Az antioxidáns mikroelemek közül két fontosat tartalmaz: szelént és cinket. Ezek pótlása jelenleg, a mindennapi gyakorlatban nem rutinszerű. Ezekon kívül van benne még nikotinamid (még tolerálható napi dózis: felnőttben 900 mg, 1-3 éves életkorban 150 mg), B₆-vitamin (még tolerálható napi dózis: felnőttben 25–100 mg, 1-3 éves életkorban 5–30 mg) és folsav (még tolerálható napi dózis: 1 mg).

Az AquADEKs® többféle mennyiségi összetételben és beviteli formában van forgalomban Európában, alkalmazkodva a CF-esekben hangsúlyozott NAPI szupplementációs igényhez. Összetétele alapján alkalmas mind a profilaktikus, mind a terápiás szerepre és aktuális állapotra szabott orvosi ajánlás szerinti szubsztitúcióra.

Summary

Importance of vitamins and antioxidants in cystic fibrosis

Bede O. et al. Paediatric Department of the University of Szeged, Medical Faculty, Szeged, Hungary

90% of cystic fibrosis (CF) patients suffer from pancreas insufficiency, which leads to gastrointestinal complaints, malabsorption, vitamin and antioxidant deficiencies and failure to thrive. Pancreas enzyme supplementation improves



the absorption but is insufficient to provide normal vitamin levels alone. In CF vitamin supplementation is also essential. This review summarizes the international guidelines for the daily nutrient intake and tolerable upper intake levels for fat- and water-soluble vitamins, trace elements, antioxidants and cofactors for both healthy individuals and patients with CF. In Europe a dietary supplement (AquADEKs®) is already available, which has been developed particularly for CF patients. It contains the above mentioned nutrients in the appropriate form and dose and makes the daily intake easier for patients.

KEYWORDS fat-soluble vitamins, antioxidants, cystic fibrosis

Irodalom

- Davis PB, Drumm M, Konstan MW, et al. Cystic fibrosis: state of art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1229-1256.
- Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann* 1999; 28(2):129-136.
- Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1932-1938.
- Sharma R, Florea VG, Bolger AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56(10):746-750.
- Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CM, et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:127-134.
- Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, et al. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr* 1999; 135(5):601-610.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V, et al. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259.
- Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137(3):374-80.
- De Meer K, Roef MJ, Kulik W, et al. In vivo research with stable isotopes in biochemistry, nutrition and clinical medicine: an overview. *Isotopes Environ Health Stud* 1999; 35(1-2):19-37.
- Maqbool A, Stallings A. Update of fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14(6):574-581.
- Sathe MN, Patel AS. Update in pediatrics: Focus on fat-soluble vitamins. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(4):340-346.
- Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, et al. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1):174-182.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-75.
- Homnick DN, Cox JH, Deloof MJ, et al. Carotenoid levels in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122:703-707.
- Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, et al. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10:31-36.
- Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, et al. Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1):150-159.
- Holick MF. High Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3):353-373.
- Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000; 55:1325-1331.
- Elkni SL, Fairney A, Burnett, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a Cross sectional study. *Osteoporosis Int* 2001; 12(5):266-372.
- Gordon CM, Anderson EJ, Herlyn K, et al. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 2007; 107:2114-2119.
- Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, et al. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1694-1699.
- Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:602-606.
- Coppenhaver D, Kueppers F, Schidlow D, et al. Serum concentrations of vitamin D binding protein (group specific component) in cystic fibrosis. *Hum Genet* 1981; 57:399-403.
- Aloia JF, Patel M, Dimaano R, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1952-1958.
- Takács I, Benkő I, Toldy E, és mtsai. Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Orv. Hetilap* 2012; 153(S):5-26.
- Green D, Carson K, Leonard A, et al. Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate. *J Pediatr* 2008; 153:554-559.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1082-1093.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64(4):319-327.
- Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119(6):598-620.
- Willison HJ, Muller DP, Matthews S, et al. A study of the relationship between neurological function and serum vitamin E concentrations in patients with cystic fibrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:1097-1102.
- Kelleher J. Laboratory measurement of nutrition in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1987; 80(S15):25-29.
- Lancellotti L, D'Oratio C, Mastella G, et al. Deficiency of vitamins E and A in cystic fibrosis is independent of pancreatic function and current enzyme and vitamin supplementation. *Eur J Pediatr* 1996; 155:281-285.
- Koscik RL, Lai HJ, Laxona A, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: An opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005; 147:551-556.
- Winkhofer-Roob BM, Shmerling DH, Schimek MG, et al. Short-term changes in erythrocyte α -tocopherol content of vitamin E-deficient



- patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:100-103.
35. Wolf G. Gamma-tocopherol: an efficient protector of lipids against nitric oxide-initiated peroxidative damage. *Nutr Rev* 1997; 55(10): 376-378.
 36. Handelman GJ, Epstein WL, Pearson J, et al. Human adipose alpha-tocopherol and gamma-tocopherol kinetics during and after 1 y alpha-tocopherol supplementation. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(5):1025-1032.
 37. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2000.
 38. Weber P. Management of osteoporosis: is there a role for vitamin K? *Int J Vitam Nutr Res* 1997; 67:350-356.
 39. Nikolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2006; 65: 540-545.
 40. Fewtrell MS, Benden C, Williams JE, et al. Undercarboxylated osteocalcin and bone mass in 8-12 year old children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7(4):307-312.
 41. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005; 115(5):1325-1331.
 42. Durie PR. Vitamin K and management of the patient with cystic fibrosis. *Can Med Assoc J* 1994; 151(7):933-936.
 43. Royal Brompton & Harefield NHS, Paediatric Cystic Fibrosis Team. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Bone metabolism. 6th edition, 2014.
 44. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, et al. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(S2):157-165.
 45. Laguna TA, Sontag MK, Osberg I, et al. Decreased total serum coenzyme-Q10 concentrations: a longitudinal study in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008; 153(3):402-407.
 46. Portal BC, Richard MJ, Faure HS, et al. Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:843-847.
 47. Scientific Committee of Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of the European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. 2006.
 48. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of DRIs, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2000.
 49. Waught WA, King CG. The vitamin C activity of hexuronic acid from suprarenal glands. *Science* 1932; 76(1983):630.
 50. May JM, Qu ZC, Mendiratta S. Protection and recycling of alpha-tocopherol in human erythrocytes by intracellular ascorbic acid. *Arch Biochem Biophys* 1998; 349:281-289.
 51. Waters RE, White LL, May JM. Liposomes containing alpha-tocopherol and ascorbate are protected from an external oxidant stress. *Free Radic Res* 1997; 26: 373-379.
 52. Gueant JL, Champigneulle B, Gaucher P, et al. Malabsorption of vitamin B12 in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. *Pancreas* 1990; 5:559-567.
 53. Papas KA, Sontag MK, Pardee C, et al. A pilot study on the safety and efficacy of the novel antioxidant rich formulation in patients with CF. *J Cyst Fibros* 2008; 7:60-67.
 54. Sadowska-Woda I, Rachel M, Pazdan J, et al. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. *Nutr Res* 2011; 31:509-518.

Útravaló–tudnivaló

- A CF-es betegek 90%-ában a pancreas működése elégtelen. Ezért kívánatos a fiziológiás fejlődésnövekedés fenntartása megfelelő táplálással, pancreaszim pótlással és táplálék kiegészítők adásával.
- Az enzimpótlás nem minden esetben oldja meg teljesen a lipidek malabsorptióját.
- A malabsorptio nemcsak alultápláltsághoz, de a zsíroldekony vitaminok és antioxidánsok (A-, D-, E-, K-vitamin, béta-karotin és koenzim-Q) deficienciájához is vezet.
- A 90-es években már kimutatták, hogy egy vagy több zsírban oldódó vitamin biokémiai deficienciájával kell számolnunk a CF-es betegek ~45%-ában már a diagnózis felállításakor, akár 4-8 hetes életkorban, amikor még steatorrhoea nem jelentkezik.
- Előzőek miatt a diagnózis pillanatától kezdve folyamatosan gondoskodni kell a pótlásról és a napi igény biztosításáról.

Tesztkérdések

1. A CF-es betegek hány százaléka kap A-vitamint emelt dózisban, amely mellett a toxicitás rizikója jelentősnek mondható.

- a) 10%
- b) 30%
- c) közel 50%
- d) 78%

2. CF-esekben a rutinszerű szupplementáció ellenére a D-vitamin-ellátottság szuboptimálisnak mondható. Ennek okai:

- a) D-vitamin-malabsorptio (~50%-kal kevesebb szívódik fel a CF-esekben, mint egészségesekben)
- b) alacsony D-vitamin-kötő fehérje koncentráció

- c) elégtelen napsugár-expozíció
- d) krónikus infekciók
- e) inflammáció és hypogonadismus
- f) mindegyik válasz helyes

3. CF-esekben nagyon gyakori K-vitamin-deficienciával mely állapotokban kell számolni?

- a) cholestasisban és hepaticus lipidosisban
- b) pancreasinsufficienciában és nem kezelt malabsorptióban
- c) vékonybél-rezekáltakban
- d) normálisan működő pancreas esetén a betegek 1/3-ában
- e) haemoptysis esetén
- f) antibiotikum-kezeléskor és elégtelen K-vitamin-bevitel mellett
- g) valamennyi válasz helyes

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



Csecsemőkori funkcionális gastrointestinalis kórképek kezelése korszerű összetételű anyatej pótló tápszerrel

Treatment of functional gastrointestinal syndromes in infancy with a formula of optimal composition

Arató András dr.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati
Klinika

A gasztroenterológiában egyre több funkcionális kórképet definiáltak kizárólag tünetegyüttes alapján, amelyeket az első konszenzus konferencia helye alapján Róma kritériumoknak neveztek el. A gastrointestinalis rendellenesség hátterében ilyenkor nem igazolható gyulladás, anatómiai és anyagcsereeltérés, valamint daganatos elfajulás. A Róma III. konszenzus konferencia már külön csoportosította az újszülött- és csecsemőkorban előforduló funkcionális gastrointestinalis tünetegyütteseket (1).

Nevezik ezeket a tünetegyütteseket *minor gastrointestinalis kórképek*nek is, közöttük igen gyakran találkozunk a csecsemőkori görcsös hasi fájdalommal, regurgitációval és a funkcionális obstipációval. A minor gastrointestinalis kórképeknek igen nagy a gyakorlati jelentősége, hiszen egy egész Spanyolországra terjedő vizsgálat szerint a gyermekgyógyászok által vizsgált csecsemők 27,8%-a szenved ezekben a kórképekben, az összes ilyen kórkép 33%-ában észlelhető görcsös hasi fájdalom, 28%-ában funkcionális obstipatio és 21%-ában pedig regurgitatio (2). Látható, hogy a leggyakoribb ide tartozó kórkép a görcsös hasi fájdalom, aminek a kórisméje paroxysmusokban jelentkező irritabilitás, nyűgösség, sírás esetén állítható fel, és ezek a tünetek minden nyilvánvaló ok nélkül kezdődnek és szűnnek meg. Az epizódok normális fejlődés mellett napi minimum 3 óráig tartanak, legalább heti 3 alkalommal jelentkeznek, legalább egy hétig (1).

Mindezek a minor gastrointestinalis kórképek gyakrabban fordulnak elő mesterségesen táplált csecsemőkben, mivel a standard tápszerekben sok olyan összetevő hiányzik, amelyek az anyatejben megtalálhatóak. Ezek közé az összetevők közé tartoznak az oligoszacharidok és a palmitinsavat béta-pozícióban tartalmazó trigliceridek, valamint a savó fehérjék. Ezek a komponensek együttesen biztosítják az anyatej könnyebb emészthetőségét, a gyorsabb gyomorürülést és az optimális székletflóra kialakulását. Mindezek a hatások a funkcionális

gastrointestinalis kórképek kialakulásának az esélyét csökkentik.

Amennyiben az anyatejes táplálás nem lehetséges, akkor olyan összetételű tápszert indokolt adni, ami leginkább hasonlít az anyatejhez. A rövid szénláncú galaktooligoszacharid és a hosszú szénláncú fruktooligoszacharid 9:1 arányú keverékével 8 g/l koncentrációban szignifikánsan növelhető a csecsemők bélflórájának *Bifidus*- és *Lactobacillus*-tartalma (3, 4). A bifidusban és lactobacillusban gazdag bélflóra kialakulásának következménye, hogy a prebiotikus keveréket tartalmazó tápszerek mellett szignifikánsan csökken a csecsemők széklet pH-ja, és hasonlóvá válik az anyatejes csecsemőkéhez. Ennek következtében a székletek is lágyabbakká válnak, vagyis ritkábban fordul elő székrekedés (4).

Az anyatejben a lipidek jelentik a fő energiaforrást, amiben fontos szerepe van annak, hogy a palmitinsav a glicerin középső, béta-pozícióban levő hidroxilcsoportjával alkot észter kötést. Ezt a kötést a lipáz nem bontja, és pontosan az így megmaradó palmitát-monoglicerid tud jól felszívódni. A hagyományos tápszerekben a palmitinsav a szélső, alfa-helyzetű hidroxilcsoportokhoz kapcsolódik és azt a lipáz bontani tudja, a felszabaduló palmitát pedig nem tud felszívódni, hanem a béllumenben marad, és ott belőle oldhatatlan kalciumszappan képződik, ami kemény széklet kialakulását segíti elő, vagyis székrekedéshez vezet (5). Ezekből következik, hogy előnyös olyan tápszer alkalmazása, amelyik a palmitátot a triglicerid béta-pozíciójában tartalmazza.

A gyomorürülést és az emésztést elősegíti az is, ha a tápszer részlegesen hidrolizált savó fehérjét tartalmaz. Ugyancsak előnyös a csökkentett laktóztartalom, hiszen a csecsemőkori colica hátterében gyakran a relatív laktázhiány játszik kóroki szerepet.

Savino és mtsai egyértelműen bizonyították, hogy a prebiotikus keveréket, béta-palmitátot és részlegesen hidrolizált savó fehérjét tartalmazó csökkentett laktózkoncentrációjú tápszerek alkalmazása szignifikánsan csökkentette a minor gastrointestinalis tünetek (hasfájás, regurgitatio, székrekedés) előfordulását olyan három hónapos kor alatti csecsemőkben, akiket nem tudtak anyatejjel táplálni

(6). Nemrégiben *Litmanovitz és mtsai* igazolták dupla vak, randomizált klinikai vizsgálatukban, hogy a magas béta-palmitát-tartalmú formulával táplált csecsemőkben szignifikánsan csökkent a

hasi fájdalmat jelző sírások tartama és gyakorisága (5).

Irodalom

1. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Felisher DF, Taminiau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006; 130:1519-1526.
2. Pina Infante D, Badia Llach X, Arino-Armengol B, Villegas Iglesias V. Prevalence and dietetic management of mild gastrointestinal disorders in milk-fed infants. *World J Gastroenterol* 2008; 14:248-254.
3. Decsi T, Arató A, Balogh M, Dolinay T, Kanjo A H, Szabó E, Várkonyi Á. Prebiotikus hatású oligoszacharidok

egészséges csecsemők székletflórájára gyakorolt hatásának randomizált, placeboval kontrollált vizsgálata. *Orv Hetil* 2005; 146: 2445-2450.

4. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:755-64.
5. Litmanovitz I, Bar-Yoseph F, Lifshitz Y, Davidson K, Eliakim A, Regev RH, Nemet D. Reduced crying in term infants fed high beta-palmitate for-

mula: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Pediatr*. 2014; 14:152.

6. Savino F, Cresi F, Maccario S, Cavallo F, Dalmasso P, Fanaro S, Oggero R, Vigi V, Silvestro L. „Minor” feeding problems during the first months of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galacto-oligosaccharides. *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 91:86-90.



Milumil

Milumil Komfort 1 Hidrolizált
Az egyetlen hidrolizált tápszer
hasfájásra és szorulásra,
amelynek **hatékonysága**
klinikai vizsgálatokkal igazolt*

**Klinikailag igazolt
gastrointestinális
hatás¹⁻³:**

- Részlegesen hidrolizált fehérje
- Alacsony laktóztartalom
- β -palmitinsav
- scGOS/lcFOS rost-keverék

a Házai Gyermekorvosok Egyesületének
ajánlásával

Milumil
Pronutra[®]

Galaktó- és Frukto-
oligoszacharidot
tartalmaz

Komfort1
Hidrolizált

Speciális - digestívummal ellátott - tápszer
HASFÁJÁS

0 hó +

Irodalom:
1. Savino et al. Minor feeding problems in the first month of life: effect of partially hydrolysed milk formula containing galacto-oligosaccharides and fructo-oligosaccharides. *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 441:86-90.
2. Savino et al. Reduction of crying episodes owing to infant colic: a randomised controlled study on the efficacy of a new formula. *European J Clin Nutr* 2006; 1-7
3. Bruzzese et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: An observational study. *Clinical Nutrition* 28 (2009) 156-161
*Az egyetlen hidrolizált tápszer hasfájásra és szorulásra, amelynek esetében a vizsgálatot az adott tápszerrel végezték.



A kényszerbetegség és a testdiszmorfiás zavar

**Dochnal Roberta dr., Pintér Sarolta dr., Szűcs Szabina dr.,
Vetró Ágnes dr.**

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ,
Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Osztály (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Dochnal Roberta dr.

6725 Szeged, Boldogasszony sgt. 15

E-posta: rdochnal@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Egyre több irodalmi adat támasztja alá a testdiszmorfiás zavar és a kényszerbetegség közötti szoros kapcsolatot. Közleményünkben egy serdülő esetbemutatása segítségével hangsúlyozzuk a két betegség korai felismerésének és terápiájának fontosságát.

Kulcsszavak kényszerbetegség, testdiszmorfiás zavar

A kényszerbetegséget tartós, tolakodó kényszer-gondolatok és/vagy kényszcselekedetek jellemzik, melyek gyakran rituálészzerű viselkedéssé fokozódnak és jelentősen kihatnak a beteg szokványos napi tevékenységeire. A testdiszmorfiás zavar a saját test észlelésének zavara, a beteg túlzott aggodalma egy a beteg által vélt, vagy valós, enyhe, kismértékű testi hiba miatt. Egyre több irodalmi adat támasztja alá a két betegség közötti szoros kapcsolatot (1, 2). Egyes szerzők szerint a testdiszmorfiás zavar akár egy „kényszerbetegség spektrum-zavarnak” is tekinthető (3).

Esetismertetés

A 15 éves serdülő fiú kényszeres cselekedetek és gondolatok, illetve hangulatzavar gyanúja miatt került felvételre osztályunkra.

Kényszer-gondolatai és kényszeres cselekedetei 14 hónappal felvétele előtt kezdődtek. A bejáratú ajtó rendszeresen ellenőrizte, hogy be van-e csukva, be van-e zárva. A vízcsapot is rendszeresen megnézte, hogy el van-e zárva. Régiségeket gyűjtött, melyeket gyakran rendezgetett.

Legfontosabb kényszcselekedete az volt, hogy napi rendszerességgel, akár negyvenszer is megmérte testmagasságát. A serdülő elmondta, hogy „retteg attól, hogy növése megáll”. Azt vette észre, hogy „inkább hízik, mint nő”. Félt attól, hogy „a gerince összemegy”. Emellett egyik lábát rövidebbnek látta a másiknál. Amikor a testmagasság méré-

se során kicsivel alacsonyabbnak mérte magát az előző méréshez képest, vagy nem tapasztalt növekedést, erős szorongás tört rá, öngyilkossági gondolatokról is beszámolt.

Kényszer-gondolatai és -cselekedetei mellett egyéb szorongásos panaszok is jelentkeztek: feszültség-érzés, szorító mellkasi panasz, szapora szívverés, fulladásérzés, szédülés, bizonytalanságérzés, a valóság megváltozott észlelése. Ezen panaszok gyakorisága, időtartama és súlyossága változó volt, főleg teljesítményhelyzetben fordultak elő.

A fent említett panaszok hátterében szomatikus ok nem igazolódott. Hangulata az utóbbi időben rossz volt. Alvásában, étvágyában változás nem volt tapasztalható.

Korai fejlődésében és családjában számos hajlamosító tényező szerepel: gyermekkortól fogva szorongó, visszahúzódó, introvertált természetű volt. Mindig is nehezen barátkozott, jelenleg sincsenek barátai. Rendkívül szigorú saját magával szemben, iskolai teljesítmény terén magas mércét állít fel magának. Édesapját két éve műtötték rákos megbetegedés miatt, aki ezt követően elvesztette munkahelyét, azóta rendszeresen fogyaszt alkoholt, szorongás és depresszió miatt pszichiátriai kezelésben részesül. A család anyagi helyzete lényegesen romlott a fentiek miatt. Emellett nagyapja, akihez kötődött, másfél éve elhunyt.

A klinikai kivizsgálás alapján a következő diagnózisok igazolódtak: kevert kényszeres gondolatok és cselekedetek, testdiszmorfiás zavar.



A panaszok súlyosságára való tekintettel gyógyszeres terápiát indítottunk szelektív szerotonin-visszavételt gátló (SSRI sertraline) formájában. A gyógyszer dózisát fokozatosan építettük fel. Tekintettel a gyermek korára a fenntartó dózis 2x50 mg/nap volt. A gyógyszeres terápia mellett kognitív viselkedésterápiát kezdtünk, melynek célja a diszfunkcionális attitűdök és téves elképzelések felismerése és korrekciója, kognitív átstrukturálása volt. A beteg heti 1 alkalommal vett részt a terápián. Az alkalmazott terápia mellett a serdülő panaszai javultak. Két hónap múlva kényszeres tünetei és testmagasságával kapcsolatos gondolatai jelentősen csökkentek.

Megbeszélés

A figyelemre méltó klinikai hasonlóság a kényszerbetegség és a testdiszmorfiás zavar között közös etiológiai és neurobiológiai mechanizmusokat feltételez, ami felveti a kérdést, hogy két különálló betegségről van-e szó, vagy inkább ugyanazon betegségspektrum különböző megnyilvánulásairól. Klinikai szempontból mindkét betegségre jellemzőek a visszatérő, tartós gondolatok vagy képzetek és cselekedetek, hasonló a nemek szerinti megoszlásuk, demográfiai jellemzőik, súlyosságuk (4). További bizonyíték a két betegség közötti kapcsolatra, hogy mindkettő jól reagál a szelektív szerotonin-újrafelvételt gátló terápiára. Újabb kutatások rávilágítottak arra, hogy a két betegség genetikai hátterében is sok az átfedés. A környezeti tényezők etiológiai szerepével kapcsolatban hiányos adatokkal szolgál az irodalom. *Grishman* és *mtsai* longitudinális vizsgálata megállapította, hogy a kényszerbetegség környezeti prediktorai közé tartoznak a gyermekkori szociális izoláció, fizikai bántalmazás és negatív életesemények. Hasonló longitudinális vizsgálatok a testdiszmorfiás zavar kialakulásával kapcsolatban hiányoznak, de retrospektív vizsgálatok alapján van némi bizonyíték a túlzott kompetencia által kiváltott stressz, a gyermekkori bántalmazás etiológiai szerepére a testdiszmorfiás zavart illetően (5).

Summary

The Obsessive Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder

Dochnal R, et al, Pediatrics and Child Health Center, Department of Child-and Adolescent Psychiatry, University of Szeged, Szeged Hungary

A growing number of scientific literatures support the close relationship between body dysmorphic disorder and obsessive compulsive disorder. In this paper with an adolescent case presentation we would like to emphasize the importance of early diagnosis and treatment.

KEYWORDS body dysmorphic disorder, obsessive compulsive disorder

Annak ellenére, hogy sok az átfedés, fontos különbségeket is említ az irodalom. Testdiszmorfiás zavar esetén magasabb a hangulatzavarok és az öngyilkosság előfordulási gyakorisága, mint kényszerbetegség esetén. Emellett a kényszerbetegségek minősége is különbözik: testdiszmorfiás zavarban a testhez kapcsolódnak, a kényszerbetegségben inkább szorongásos töltetűek (6).

Tekintettel az említett szoros összefüggésekre a DSM-V a két betegséget egy közös kategóriába sorolja: a „Kényszeres és kapcsolódó betegségek” csoportjába.

A kényszerbetegség gyakorisága gyermekkorban 1–3% (7). A testdiszmorfiás zavar előfordulása a vizsgált populáció függvényében 2,2–7,1% (8). A két betegség között gyakori a komorbiditás. *Siméon* és *mtsai* szerint 12%, *Gunstad* szerint 33%-os az együttes előfordulás (9, 10). A komorbiditás szignifikánsan rontja a betegek életminőségét a komorbiditás nélküli, csak kényszeres betegekhez viszonyítva (11).

Tekintettel a betegségek előfordulási gyakoriságára és a gyerekek életminőségére gyakorolt hatására, minden mentális egészséggel foglalkozó intézményben biztosítani kellene jól képzett terapeutát vagy terápiás csoportot. Közepes és súlyos kényszerbetegség és/vagy testdiszmorfiás zavar esetén, ha az irányított önsegélyezés nem hatékony, kognitív viselkedésterápia javasolt, melybe a családot vagy a gondozót is be kell vonni. Emellett csoportterápia is javasolt a páciens vagy a szülő részére. Amennyiben a pszichoterápia nem elégséges, megfelelő dózisú, egyénileg beállított SSRI augmentáció megfontolandó, szoros monitorozás mellett.

Mind a kényszerbetegség, mind a testdiszmorfiás zavar esetében előfordulhat fluktuáló és epizodikus lefolyás, sikeres terápiát követően relapszus. Ez esetben fontos annak mihamarabbi ellátása. Terápia-rezisztencia esetén a specifikus terápiás program végén fel kell mérni a további terápiás szükségleteket, és a páciens számára legmegfelelőbb szakellátáshoz irányítani (12).



Irodalom

1. Brady KT, Austin L, Lydiard RB. Body dysmorphic disorder: the relationship to obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:538-540.
2. Tanquary J, Lynch M, Masand P. Obsessive-compulsive disorder in relations to body dysmorphic disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1283-1284.
3. Phillips KA, Stein DJ, Rauch SL, et al. Should an obsessive-compulsive spectrum grouping of disorders be included in DSM-V? *Depr and Anxiety* 2010; 27(6):528-55.
4. Saxena S, Winograd A, Dunkin JJ, et al. A retrospective review of clinical characteristics and treatment response in body dysmorphic disorder versus obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 62:67-72.
5. Grisham J, Fullana M, Mataix-Cols D, et al. Risk factors prospectively associated with adult obsessive-compulsive symptom dimensions and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2011; 41:2495-2506.
6. Hadley JS, Greenberg J, Hollander E. Diagnosis and treatment of body dysmorphic disorder in adolescents. *Curr Psych Rep* 2002; 4:108-113.
7. Steinhausen HC, Bisgaard C, Jorgensen PM, et al. Family aggregation and risk factors of obsessive-compulsive disorder in a nationwide three-generation study. *Depr and Anxiety* 2013; 00:1-8.
8. Phillips KA, Rogers J. Cognitive-behavioral therapy for youth with body dysmorphic disorder: current status and future directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2011; 20(2):287-304.
9. Simeon D, Hollander E, Stein MB, Cohen L, Aronowitz B. Body dysmorphic disorder in the DSMIV field trial for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1207-1209.
10. Gunstad J, Phillips KA. Axis I comorbidity in body dysmorphic disorder. *Compr Psychiatry* 2003; 44:270-276.
11. Didie E, Pint A, Mancebo M, et al. Comparison of quality of life and Psychosocial functioning in obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. *Ann of Clin Psych* 2007; 19(3):181-186.
12. Freeston M, Kendall T, Derisley J, et al. Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2005.

Útravaló–tudnivaló

- A kényszerbetegség és a testdiszmorfiás zavar gyakran együttesen előforduló betegségek, melyek szignifikánsan rontják a beteg életminőségét.
- Fontos a betegségek mihamarabbi diagnózisa és az adekvát terápia elkezdése
- Fluktuáló lefolyás és relapszus előfordulhat, melyek mihamarabbi szakellátása feltétlenül szükséges

Tesztkérdések

1. Testdiszmorfiás zavar esetén melyik állítás hamis?

- a) A saját test észlelésének zavara.
- b) A beteg aggodalma túlzott.
- c) Az aggodalmat egy a beteg által vélt, vagy/valós, enyhe, kismértékű testi hiba okozza.
- d) A beteg túlzott aggodalma nem magyarázható jobban más mentális zavarral.
- e) Gyakran társul hozzá emelkedett hangulat.

2. Kényszerbetegség esetén melyik állítás hamis?

- a) Kényszerszorongások jellemzik.
- b) Kényszerszorongások jellemzik.
- c) A kényszerek nem zavarják a beteg mindennapi életét.
- d) A kényszerek észrevehető szorongást okozhatnak.
- e) Gyakori a testdiszmorfiás zavarral való komorbiditása.

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!



Egy orvos az örökkévalóságnak – Visszaemlékezés Waltner Károlyra (1894. július 20.–1981. augusztus 18.)

Hencz Péter dr.

Levelezési cím:

6722 Szeged, Batthyány u. 16.

„Amit a legkisebb testvéreim közül
eggyel is tettetek, velem tettétek”
(Mt, 25,45)

„Aztán így szól a király a jobbján állókhoz: Gyertek, Atyám áldottai, vegyétek birtokba a világ kezdetétől nektek készített országot! Éhes voltam, és adtatok ennem. Szomjas voltam, és adtatok innom. Idegen voltam és befogadtatok. Nem volt ruhám, és felruháztatok. Beteg voltam, és meglátogattatok. Börtönben voltam, és felkerestetek. – Erre megkérdezik az igazak: Uram, mikor láttunk éhesen, hogy enned adtunk volna, vagy szomjasan, hogy innod adtunk volna, mikor láttunk idegenként, hogy befogadtunk volna, mikor láttunk betegen vagy börtönben, hogy meglátogattunk volna. A király így felel: Bizony mondom nektek, amit a legkisebb testvéreim közül eggyel is tettetek, velem tettétek.” (Mt, 25, 34-45)

Érték- és irányt vesztett világunkban kevés ember van, akire jobban ráillenének az utolsó ítéletet megörökítő bibliai sorok, mint Waltner Károlyra, a szegedi gyermekklinika egykori tanszékvezető professzorára, aki 120 éve született. Páratlan és követésre méltó egyéniségének, hősi példaadásának ismeretére különösen orvosaink újabb nemzedékeinek, napjaink válsággal küszködő egészségügyének, nekünk van szükségünk, hisz belső megújulás nélkül nem lehet valódi újjászületés.

1894-ben Délvidéken, Lovrinban született, egyszerű, vasutas, római katolikus családban. Orvosi tanulmányait Budapesten kezdi el. Behívják katonának, román fogságba esik. A tiszti táborból, ahol az életkörülmények elviselhetők voltak, a hírhedt sipotelei légénységi haláltáborba kérte áthelyezését, hogy többet segíthessen. Oda, ahol 16 ezer fogolyból 12 ezren haltak meg fertőző betegségekben; mind az öt orvostanhallgató elődje odaveszett. Egy évet töltött a minden emberi képzeletet felülmúló szenvedések között, miközben ő maga is többször, súlyosan megbetegszik. Csodálatos módon életben marad. Az itt szerzett betegsége következményeit egész életén át viselte, kóros soványsága volt. Azt vallotta, hogy képtelen addig jóllakni, amíg éhezők vannak a világon.

A sipotelei Golgotában a nap, mint nap önként vállalt életveszély és szenvedés transzcendentális megélése



Waltner Károlyban mélyreható spirituális és pszichológiai elváltozásokat okozhatott, személyiségébe mélyrehatóan integrálódott, elkötelezve magát életre szólóan a legrászorultabbak szeretetére és szolgálatára.

Végzés után a Fehér Kereszt Gyermek-kórházban a nemzetközi hírv Heim Pál professzor mellett kezdett dolgozni. Ekkor dolgozza ki a liquor-genny kimutatására szolgáló egyszerű betegség melletti gyorseszett, mely az egész világon elterjedt és Waltner-próbaként vált ismertté, csupán klinikáján nem volt szabad a szerzői nevet említeni. Már ekkor különös szeretettel törődött a szellemi sérültekkel. 1924-től a szegedi egyetem gyer-

mekklinikáján kezd dolgozni. 14 hónapig a klebelsbergi kultúrmisszió keretében Rockefeller-ösztöndíjas az Egyesült Államokban, a John Hopkins Hospital gyermekklinikáján, a vitaminkutatásáért Nobel-díjat elnyert Mc Collum mellett dolgozik. A kint szerzett tapasztalatokat hazajövele után a Klebelsberg építette gyermekklinika tervezésénél, felszerelésénél kamatoztatja, mely kora Európájának egyik legtekélyesebb gyermekintézménye lett. A clevelandi egyetemen professzori állást kínáltak fel részére, melyet a klinikai építkezésekre való tekintettel nem fogadott el. A gyulai, majd a budapesti gyermekmenhely főorvosa, árvákat gyógyít. A vészkorszakban együttérzése jeleként ő is sárga csillagot hordott. A világháborús légitámadások alatt élete kockázatásával menekíti az állami gondozott, mozgásképtelen gyermekeket óvóhelyről óvóhelyre. A háború után újjászervezi a gyermekmenhelyet, mely ma a Heim Pál kórház, az ország legnagyobb gyermekintézménye. 1947-ben tanszékvezetői megbízatást nyer a szegedi gyermekklinikára, melyet a háborúban porig bombáztak. Újjáépíti a klinikát. Klinikájának messze földön híres szeretetteljes és önzetlen betegellátása az embertelen diktatúra éveiben lámpásként világította be az országot. Nem titkolt vallásossága miatt rendszeresen támadják. Az 56-os szabadságharc idején az Orvosegyetem Forradalmi Bizottságának elnökévé választják. Annak eltiprása után rágalomhadjárat indul ellene, a minisztériumból fegyelmit kap. Elszenvetted a legnagyobb tragédiát: nagyreményű orvos fia közúti baleset következtében meghal. A biztosítótól kapott igen jelentős összeget az Agyagos utcai Egészségügyi Otthonnak adja, oda, ahol éveket dolgozott ellenszolgáltatás nélkül. Az adományból a szellemileg legsúlyosabban sérültek részére új, negyvenágyas pavilon épült. Nyugdíjba



vonulása után 20 éven keresztül, egészen 1981-ben bekövetkezett haláláig folytatja már fiatalokora óta elkezdett és végzett szeretetszolgálatát, betegeket látogat, rászorultakat támogat, így például a bangladesi éhezőknek háromévi, az alsóvárosi szociális otthonnak féléves nyugdíját adja. Ezekről sosem beszélt, jötteinek nagy része máig is ismeretlen.

Waltner Károly nemzetközi híró gyermekgyógyász volt. A hazai D-vitamin-profilaxis, gyermektáplálás évtizedeken át az általa lefektetett elvek szerint történt. Az intersticiális pneumonia pentamidin-kezelése, mely az egész világon elterjedt, tőle és munkatársaitól származik. A hazai gyógyító orvostudomány egyik legnagyobb felfedezése.

Tudományos sikereit messze felülmúlta azonban emberi nagysága. Szigorú és következetes volt, gyógyító munkájában és életvitelében, de szeretetteljes együttérző és irgalmas a rászorultakkal. Míg névadója, Borromeoi Szent Károly, Milánó érseke ágyneműjét adta oda a pestises betegeknél, Waltner Károly ínséges időkben egyetlen télikabátját a klinika fűtőjének. Hősi fokon gyakorolta a szeretet mindmegannyi fajtáját: a segítségnyújtást, az adakozást, az együttérzést, meghallgatást, vigasztalást és lemondást, akár kicsi betegeiről, nyomorékokról, üldözöttekről, árvákról, nagycsaládokról volt szó, sokszor életét is kockáztatva értük. De bárki, akár ismeretlenül is, hozzá fordult, üres kézzel, vigasztaló szavak nélkül nem távozott. Orvosi munkájáért kizárólag köszönő szavakat fogadott el. Aszkétikusan takarékos életvitele tette lehetővé, hogy vagyonokat érő karitatív alapítványokat tegyen. Figyelmességére jellemző, hogy minden gyermeket keresztnévén ismert és szólított, ha a klinikáról távozván gyermekírást hallott, visszament a sarokról, hogy a picit megvigasztalja. A hazamenő gyerekeknek az ablakból integetett. A betegápolást annyira fontosnak tartotta, hogy minden kezdő orvosnak fél évet nővéri munkakörben kellett dolgoznia. Takarékos volt a gyógyításban, még ha fillérekről is volt szó, az olcsóbb gyógyszert adta. Vízitjéhez hozzá tartozott az illemhelyek megtekintése. Minden fajta eszközös és laboratóriumi vizsgálatnál előbbre valótnak tartotta a lelkiismeretes kórtörténetet és a beteg alapos vizsgálatát. Etikailag a betegeken csakis olyan kísérletes eljárásokat tartott elfogadhatónak, melyeket az alkalmazó orvos saját gyermekein is megengedett volna. Ha szellemileg sérülteket hoztak az ambulanciára, mindig ő vizsgálta meg. Zuhogó esőben esernyőjét a nővéreknek adta. Keveset és halkan beszélt. Jőcselekedeteit úgy tette, hogy nagyrészek nem is vált ismertté. Szerénységére jellemző, hogy neve még sírján sem szerepel. Egyéniségének vonzása elől

azonban senki sem menekülhetett, aki egyszer közelébe került. A személyes példaadás szavak nélküli ereje mindenkit foglyul ejtett, ellenállhatatlan belső kényszerrel érezvén, hogy ezentúl őt próbálja követni. Hősies kiállásából származó hátrányok sosem befolyásolták. Emelkedett értékrendjében tetteinek rugója nem az érvényesülés, elismerésre és karrierre való törekvés volt. Életének vezéreszméje az élet tisztelése volt.

Waltner Károlyról emlékeztetőn álljon itt néhány neves kortársának visszaemlékezése:

Petri Gábor (az orvosegyetem rektora): *„Törékeny testében lakozó lelke edzett volt, mint az acél, jelleme szilárd volt, mint a gyémánt. Egyéniségének lenyűgöző hatásával szemben minden más magatartás, minden érvelés erőtlenné bizonyult. Sohasem ismertem embert, aki személyes példájával és csakis evvel, szavak nélkül, hasonlóan hatott volna környezetére.”*

Boda Domokos (professzor, tanszéki utóda): *„Waltner Károly professzor rendkívüli és kivételes egyéniség volt. Végtelen szerénysége, közvetlensége mellett pusztán léte egy emelkedettebb, tisztább világot, szeretetet, ugyanakkor fegyelmező önmérsékletet, nemes cselekedetekre indítást sugárzott... Követendő példa abban is, hogy éppen a legegyszerűbb emberekben, a leges-legelesettebbekben is annyira tisztelte az emberi méltóságot, az életet...”*

Gyulay Endre püspök: *„Waltner Károly szent ember volt... Alig van ember, aki az időt olyan Istentől kapott felelősségnek tekintette volna, mint ő. De Isten iránti szeretete megnyilatkozott az emberek felé, segítő, adakozó, gyógyító szeretetben. Igaz ember, tudós ember, kötelességteljesítő ember volt. Ki-kik megtalálhatja benne azt, ami önmagából hiányzik... Örülök, hogy ismerhettem őt.”*

Kerpel-Fronius Ödön (akadémikus, gyermekgyógyász professzor): *„Krisztus után a legjobb ember Blackfan és Waltner Károly.”*

Sárkány Jenő (gyermekgyógyász professzor): *„Régen kialakult bennem a meggyőződés: nagy orvosaink között ott van egy magyar Albert Schweitzer is, Waltner Károly a neve.”*

Waltner Károly valóban szent ember volt a szó hétköznapi, erkölcsi és teológiai értelmében egyaránt. Egyre többen fogalmazódik meg az a vélemény, hogy a magyar szentek között van a helye. Mások az „Igazak” között szeretnék látni Jeruzsálemben. De függetlenül minden evilági formástól – melyek ellen legjobban ő tiltakozna – nemes példája betlehemi csillagként ragyog megújítani vágyó egészségügyünk hajnalán.

Irodalom

1. Boda D. Dr. Waltner Károly (1894-1981). Orv Hetil 1981; 122:2579.
2. Hencz P. A magyar Albert Schweitzer. Megemlékezés Waltner Károly gyermekgyógyász professzoráról. Orv Hetil 2000; 141:2303-4.
3. Hencz P. Egy orvos az Örökkévalóságnak. Waltner Károly (A magyar Albert Schweitzer). Bába kiadó. Szeged. 2003.
4. Petri G. Gyászbeszéd és megemlékezések a Szegedi Orvostudományi Egyetemen 1959-1981. (Szerk. Zallár A.) Szeged. 1984. 55-56.

Az Ötpacsirta utcától a Gólya utcáig. A Bókay-klinika 175 éve

Írta: Tulassay Tivadar

Semmelweis Kiadó, Budapest, 2014.

Frank Tibor egyetemi tanár (ELTE), az MTA levelező tagja
könyvrecenziója

Tulassay Tivadar professzor új könyve a Bókay-klinika 175 éves évfordulójára jelent meg. E nagyhatású kórház és orvostudományi kutatóintézet történetét nyújtja, de voltaképpen az egész magyar gyermekgyógyászatét is. Hiszen a hazai pediátria a Bókayak köpenyéből bújt elő, szinte minden valamire való magyar gyermekorvos itt tanult vagy gyógyított élete legalább egy fontos szakaszában. A Klinika kicsiben a magyar gyermekgyógyászat. A könyv főhősei a Klinika alapítói, valamint későbbi igazgatói, körükön azonban felrajzolódik (ha kiépült) a maguk iskolája. Tulassay Tivadar akadémikus világossá teszi az iskolaszerűség alakulását és mibenlétét a különféle generációk váltakozásában: minden klinikai igazgató köré felvetíti a tanítványok és munkatársak koncentrikus körreit. Ez mindenekelőtt a Bókayakra igaz, akiknek meghatározó hatása évszázados volt és maradt. A kötet tisztelg a gyermekorvoslás Bókay János – Flesch Ármin – Bókay Zoltán-féle alapvetése előtt, részletesen bemutatván a gyermekgyógyászat egyetemi oktatásának történetét s annak e talán legsikeresebb fejezetét: a nevezetes összefoglaló a maga számos új tudományos eredményével majd negyven éven át szolgáltatta a hazai medicinát tankönyvként. Sok újat és érdekeset megtudunk a nagy professzorok előéletéről, így Heim Pál pécsi és Hainiss Elemér szegedi éveiről is. A bemutatott klinikai vezetőket családi háttérükbe, társas-társadalmi közegükbe ágyazva jeleníti meg, sok apró emberi részlettel, finom megfigyeléssel árnyalva e kimagasló személyiségek rajzát.

Nemigen láttam még intézménytörténetet, amely a főszereplőkről ilyen őszinte, személyes és szuverén képet adott volna. A Gegesi (voltaképpen gegesi) Kiss Pálról írott rész a maga sokarcúságában és ellentmondásosságában, a mindennapi gyermekorvoslástól egyre távolabbra sodródó „közéleti kitűnőség” lélekrajzával és a kortársi vi-

szonyok ábrázolásával: telitalálat, és jó pár hasonló van a könyvben. Kiváló a *Gerlőczy Ferenc – Miltényi Miklós* összevetés, hangsúllyal az utóbbi modernizáló érdemein. Igazgató-professzorként fejezetet kapott maga a kötet akadémikus szerzője is, igen okosan *Cserhádi Endre* professor és *Szabó Attila*, a klinikai utód szakértő tollából. (Az orvostörténésznek is kiváló Cserhádi Endre több fejezetnek is társszerzője.)

A kötet ünnepi jellege mellett sok új, levéltári és emlékanyagot is feltár és rendszerez, lényeges tudomány- és orvostörténeti hozadéka van. A kiemelkedően szép és ízléses könyv, melyet Romvári János tervezett, egész különösen gazdag jó minőségű, nagy gonddal válogatott arcképekben és dokumentumokban. Értékes adalék az egykori egyetemi tanrendekből kigyűjtött, részletes gyermekgyógyászati előadáslista a kötet függelékében, a szerző mellett *Molnár László* orvosegyetemi levéltár igazgató munkája.

A Klinika évfordulós ünnepének e nagy teljesítmény valószínűleg a legméltóbb hagyatéka és legmaradandóbb nyeresége.



Tulassay Tivadar:
**Az Ötpacsirta utcától
a Gólya utcáig –
A Bókay-klinika 175 éve**

Tulassay Tivadar „Az Ötpacsirta utcától a Gólya utcáig” című könyve „élvezetes, könnyen olvasható – s emellett nemcsak a szűken vett szakemberek számára nyújt számos olyan felfedezésnek is beillő adatot, ami a gyermekgyógyászat évszázados fejlődésén kívül a magyar történelem XVIII. és XIX. századi eseményeiről is – bizonyos szempontból betekintést enged. Számos forrásra támaszkodó mű, élvezetes olvasmány. Orvostörténeti és gyermekgyógyászati vonatkozásait a gyermekgyógyászati stúdiumokban éppúgy fontos lenne hasznosítani, mint az orvostörténeti kollégiumban.”

(Hámori József)

Megrendelhető a Semmelweis Kiadó honlapjáról vagy megvásárolható könyvesboltjainkban.



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

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

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

EOK KÖNYVESBOLT
1094 Budapest, Tüszoltó u. 37-47.
Tel.: 459-1500/60475
Nyitva tartás: H: 13-15 óra, K-P: 9-13 óra