

DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
GYERMEKGYÓGYÁSZATI INTÉZET

A GYERMEKENDOKRINOLÓGIA GYAKORLATI KÉRDÉSEI

Egyetemi jegyzet a gyermekendokrinológiai
kurzus hallgatói és szakorvosjelöltek számára

Szerkesztette: Dr. Ilyés István egyetemi tanár



DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

A GYERMEKENDOKRINOLÓGIA GYAKORLATI KÉRDÉSEI

*Egyetemi jegyzet
gyermekendokrinológiai kurzus hallgatói
és szakorvosjelöltek számára*

DR. ILYÉS ISTVÁN
egyetemi tanár



Debreceni Egyetemi Kiadó
Debrecen University Press
2016

Lektorálták:

Dr. Sólyom Enikő kandidátus
egyetemi docens

Dr. med habil Erhardt Éva PhD
egyetemi adjunktus

ISBN 978 963 318 585 8

© Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press,
beleértve az egyetemi hálózaton belüli elektronikus terjesztés jogát is

Kiadta a Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press
Felelős kiadó: Karácsony Gyöngyi
Készült a Debreceni Egyetem sokszorosító üzemében, 2016-ban

Tartalomjegyzék

Növekedési retardáció	6
Növekedési retardáció a növekedési hormon hiánya vagy hatástalansága következtében	6
A növekedési retardáció nem endokrin formái	19
A gesztációs korukhoz viszonyítva kis súllyal és/vagy hosszal született (SGA) gyermekek endokrin- és anyagcsere-eltérései	31
A növekedési hormon kezelés aktuális kérdései	39
Pajzsmirigybetegségek	49
A pajzsmirigy működése, vizsgálatának lehetőségei, a pajzsmirigybetegségek spektruma	49
Congenitalis hypothyreosis	53
Juvenilis lymphocytás thyreoiditis (JLT)	60
Hyperthyreosis a gyermekkorban	63
Gyermekkori jódszűrés strúma	72
Göbös strúma. Pajzsmirigy-tumорок	76
A nemi differenciálódás és zavarai	79
A nemi differenciálódás zavarai	79
46XY DSD – Férfi pseudohermaphroditismus	85
46XX DSD – Női pseudohermaphroditismus	91
DSD nemi kromoszóma-eltéréssel – gonaddysgenesisek	94
A pubertás és zavarai	102
Pubertás zavarai	102
Pubertas praecox	106
Pubertas tarda	114
A Ca- és P-anyagcsere zavarai, a csontrendszer betegségei	120
A Ca- és P-anyagcsere, a csontszövet anyagcsereje, vizsgálatuk lehetőségei	120
Hypocalcaemiák	127
Hypercalcaemiák	135
Rachitis	139
Osteoporosis és egyéb csontrendszeri betegségek	143

A folyadék- és elektrolit-háztartás endokrin zavarai	148
A folyadék- és elektrolit-háztartás regulációja és vizsgálatának lehetőségei	148
A hyponatraemia endokrin formái	151
A hypokalaemia endokrin formái	155
Diabetes insipidus	157
Endokrin eredetű hypertoniák gyermekkorban	160
Gyermek- és serdülőkori elhízás és következményei	169
Az elhízás definíciója és vizsgálatának módszerei	169
Az elhízás kialakulásában szerepet játszó tényezők	171
A gyermekkori elhízás klinikai formái	183
A gyermekkori elhízás következményei és társuló betegségei	191
A gyermekkori elhízás kezelése és megelőzése	201
Diabetes mellitus gyermek- és serdülőkorban	209
1-es típusú diabetes mellitus	209
2-es típusú diabetes mellitus	217
Egyéb diabetes-formák gyermek- és serdülőkorban	222
Hypoglycaemiák újszülött-, csecsemő- és gyermekkorban	228
A vércukorszint szabályozása.	
A hypoglycaemia definíciója, tünetei és osztályozása	228
Újszülöttek tranzitorikus hypoglycaemiája	231
Csecsemő- és gyermekkori rekurráló/perzisztáló hypoglycaemiák	232
Egyéb hypoglycaemiával járó állapotok	238
Lipoprotein-anyagcsere eltérések gyermekkorban	240
A lipoproteinek összetevői és csoportjai	240
A lipoproteinek anyagcseréje, a hyperlipoproteinek felosztása	241
Familiáris és szekunder hyperlipoproteinaemiák gyermekkorban	244
A hyperlipoprpteinaemiák szűrése és diagnosztikája gyermekkorban	248
A hyperlipoproteinaemiák megelőzése és kezelése gyermekkorban	251

Előszó

Egyetemünkön az orvosképzés kredit-alapú formájának bevezetése óta a gyermekendokrinológia iránt érdeklődő V. éves orvostanhallgatók számára minden évben meghirdetésre kerül a Gyermekgyógyászati endokrinológia gyakorlati kérdései című szabadon választható kurzus.

A kurzuson részt vevő hallgatók munkájának segítése céljából jelent meg 2009-ben a Gyermekendokrinológiai témakörök c. jegyzet, ami a gyermekgyógyászati endokrinológia legfontosabb kérdésköreit foglalta össze. Jelen munka a jegyzet átdolgozott és bővített formáját jelenti, tartalmazza az utóbbi évek fontosabb új ismereteit is.

Az összeállítás a gyermekendokrinológia iránt érdeklődő hallgatókon túl hasznos lehet a csecsemő- és gyermekgyógyászati szakvizsgájukra valamint az endokrinológia szakképesítésük megszerzésére készülő szakorvosjelöltek számára is.

2016. június

Dr. Ilyés István
egyetemi tanár

NÖVEKEDÉSI RETARDÁCIÓ

Növekedési retardáció a növekedési hormon hiánya vagy hatástalansága következtében

Növekedési retardációról akkor beszélünk, ha a vizsgált gyermek testmagassága nem éri el az életkorhoz viszonyított 3-as hossz-percentilis értékét. A növekedési retardáció számos tényező következménye lehet. Igen széles azon hagyományos értelemben véve nem endokrin betegségek köre, amelyek számottevő növekedési elmaradással járnak. A növekedési retardáció ezekben a betegségekben is gyakran az anyagcsere és endokrin regulációnak a betegség következtében kialakult másodlagos zavarára vagy genetikai meghatározottságra vezethető vissza. A növekedés szűkebb értelemben vett endokrin zavarainak kialakulásában meghatározó szerepet játszik a növekedési hormon (GH) inzulin-szerű növekedési faktor-I (IGF-I) – tengely működése és jelentős tényező a nemi hormonok, a pajzsmirigyhormonok és a glucocorticoidok növekedésre gyakorolt hatásának érvényesülése is. E fejezet célja azon kórformák áttekintése, melyek esetében a növekedési retardáció a GH hiányára vagy annak hatástalanságára vezethető vissza.

A GH-IGF-I-tengely és működése

A *humán GH* a hypophysis elülső lebenye somatotroph sejtjeinek terméke, 191 aminosavból álló polypeptid. Folyamatosan termelődik, szekréciós granulumokban tárolódik és a keringésbe intermittálva választódik ki. A GH-elválasztást a hypothalamus szabályozza serkentő és gátló hatású hormonokat szekretálva a hypophysis portális vérkeringésébe (a GHRH és a somatostatin – SS). E két hormon változó mértékű felszabadulása alakítja ki a GH-elválasztás pulztilis jellegét.

A *GHRH* fő élettani hatása a tárolt GH mozgósítása, de serkenti a hormon képződését is, és emellett fokozza a somatotroph sejtek proliferációját. A keringésben két – egy 40 és egy 44 aminosavból álló – formában található, melyek közül az utóbbi a domináns.

Az *SS* csökkenti a GH bazális és a különböző provokatív stimulusokra bekövetkező elválasztását. Nincs befolyása azonban a hormon képződésére. A GH release-re gyakorolt gátló hatása a somatotroph sejtek Ca-koncentrációjának csökkentése révén jut érvényre.

A GH szekréciónak szabályozásában *feed back mechanizmusok* is szerepet játszanak. A feed back hatás kettős támadáspontú: egyrészt stimulálja az SS szekréciónak, másrészt inhibitor hatást gyakorol a somatotroph sejtekre. Az IGF-I az ún. long-looped feed back során az újonnan szintetizált GH mennyiségét csökkenti.

A keringésben található GH szabad formában és *specifikus kötőfehérjéhez* (GH binding protein – GHBP) kapcsolódva található a plazmában. A GHBP a GH-receptor (GHR) extracelluláris szakasza.

A GH legfontosabb *hatása* a növekedés serkentése, amit ma az ún. dualista elmélet alapján magyaráznak; eszerint a GH és az IGF-I a sejterés különböző szakaszaiban fejtik ki hatásukat. Az epiphysis porclemezben a GH direkt módon stimulálja a chondrocyta prekursor sejtek differenciálódását, az IGF-I képződésén keresztül pedig a már differenciált sejteket stimulálja tovább. A GH számos egyéb élettani folyamat regulációjában vesz részt. Hatására fokozódik a nukleinsav-szintézis, a fehérjeszintézis, pozitív nitrogénegyensúlyt idéz elő. Serkenti a lipolysist, víz- és Na-retentiót okoz. A vesében fokozza az 1- α hidroxilációt, továbbá az erythropoesist.

E hatások a *GHR-on* hatva valósulnak meg. A GHR 246 aminosavból álló transzmembrán protein. Extracelluláris szakasza a keringésbe kerülve a GH specifikus kötőfehérje funkcióját is ellátja (GHBP). A GH kötését követően a GHR dimerizálódik, s a Janus kinase 2 (JAK-2 thyrosin-kináz) aktivációja következik be. Az aktivált JAK-2 foszforilálja a signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3 transzkripció faktor) tyrosinjait, és ez a hormonhatás kialakulásához vezet.

Az *IGF-I* a GH hatására főként a májban termelődik, de egyéb GH receptorral rendelkező szövetekben is. Inzulinszerű hatása mellett a sejtek osztódását, differenciálódását is serkenti. Szérum szintjét főleg a GH szabályozza. Termelődését egyéb hormonhatások, a tápláltsági állapot és az életkor is befolyásolja.

Az IGF-I a keringésben *specifikus kötőfehérjékhez* kötődik, melyek közül a legjelentősebb az IGF-kötőfehérje-3 (insulin like growth factor binding protein-3 – IGFBP-3). Az IGF-BP-3 termelődése ugyancsak GH dependens.

Az IGF-I hatását *specifikus receptorához* kötődve fejt ki, ami a szerkezetében az inzulin-receptorhoz hasonló; regulációja még nem teljesen ismert, de az excesszív IGF-I szint down-reguláló hatása – hasonlóan a hyperinsulinaemia inzulin-receptor számot csökkentő tulajdonságához – bizonyított.

A GH-IGF-I tengely működésének zavarai

A GH-IGF-I tengely működészavara sokféle tényező következtében alakulnak ki. A fontosabb lehetőségeket az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat. A GH-IGF-I tengely működésének zavarai

Klasszikus GH-hiány

Idiopathiás

Congenitális

Genetikai zavarok

Fejlődési rendellenességek

Szerzett formák

Trauma

Tumor

Rendszerbetegség

Infekciók

Sugárkezelés

Funkcionális GH-hiány

A GH elválasztás neuroszekréciós diszfunkciója (GHND)

Pszichoszociális növekedési zavar

A növekedés és serdülés konstitucionális késése

Familiáris alacsonynövés

Növekedési retardáció SGA esetén

GH-inszenzitivitás

Klasszikus GHI (Laron-szindróma)

Parciális GHI

A klasszikus növekedési hormon hiány (GHD)

Idiopathiás GHD

Idiopathiás GH-hiányról akkor beszélünk, ha a kiváltó ok tisztázatlan; ide sorolják a fekvési rendellenességgel született – feltehetően szülési traumára visszavezethető – eseteket is.

A veleszületett GHD

A veleszületett GH-hiány számos fejlődési rendellenességet (anencephalia, hypophysis-dysgenesis, ill. -hypoplasia, arachnoidealis cysta, hydrocephalus, septo-opticus dysplasia, craniofacialis malformatiók, szájpad és ajakhasadék, soliter középső maxilláris metszőfog stb.) és genetikai zavar okozta károsodást foglal magában. Külön csoportot képeznek a GHD öröklődő formái. Az öröklött GHD izoláltan (IGHD) vagy multiplex hypophysis hormon hiány (MPHD) részjelenségeként egyaránt előfordulhat. Ezeket a formákat az alábbiakban kissé részletesebben ismertetjük.

Szerzett GHD

A GH-hiány szerzett formái változatosak. Hátterében tumor (leggyakrabban craniopharyngeoma), rendszerbetegség (reticuloendotheliosis, histiocytosis, sarcoidosis), gyulladás (encephalitis, meningitis), trauma (baleseti, műtéti destrukció, bántalmazott gyermek!), és sugárkezelés (leukaemia, intracranialis malignoma) állhat.

E formák közül az aktualitásuk miatt a koponyatrauma és a daganatos betegségek kezelése következtében kialakult GHD-ról külön is szólnunk kell.

Súlyos koponyatraumák a hypophysis károsodását okozhatják. A károsodás a hypophysis hormonok termelésének zavarához vezethet. Leggyakrabban éppen a GH-elválasztás zavara észlelhető, ami a koponyatraumát követően változó időpontban manifesztálódhat. Következménye a növekedési ütem csökkenése, majd növekedési retardáció kialakulása lesz. Észlelhető lehet a gonadotrop hormonok elválasztásának zavara is, ami hypogonadotrop hypogonadismus kialakulását idézi elő. Szekunder hypothyreosis és hypadrenia is kialakulhat, és hyperprolactinaemia is szerepelhet a következmények között. Ritkán diabetes insipidus is manifesztálódik.

Malignus tumorok kezelése következtében is kialakulhat GHD. A növekedési ráta csökkenése észlelhető ilyenkor, ami majd a végmagasság csökkenéséhez vezet. A végmagasság azonban amiatt is csökken, hogy ezekben az esetekben a pubertás hamar jelentkezik, és a növekedés viszonylag hamar fejeződik be. A sajátos helyzet kialakulásának a mechanizmusa abban áll, hogy az irradiáció következtében a GH-elválasztás neuroszekréciós zavara alakul ki, a korai pubertás pedig hypothalamicus diszfunkció következtében bontakozik ki.

Az IGHD öröklött formái

Az IGHD-nak négy örökletes formája különíthető el az öröklésmenet, a genetikai eltérések, a GH kimutathatósága és a klinikai megjelenés alapján.

A négy forma főbb jellemzőit a 2. táblázat foglaltja össze.

2. táblázat. Az izolált növekedési hormon hiány (IGHD) típusai

Típus	Öröklődés	GH-szint	Gén
IGHD IA	autoszómális recesszív	hiányzó	GH-1
IGHD IB	autoszómális recesszív	alacsony	GH-1 GHRHR
IGHD II	autoszómális domináns	alacsony	GH1
IGHD III	X-hez kötött recesszív	alacsony	nem ismert

Az IGHD IA típusa

Az IGHD IA típusa autoszómális recesszív módon öröklődő megbetegedés. Súlyos növekedési retardáció jellemzi: már a születési hossz is alacsony lehet, és a növekedési retardáció már a csecsemőkorban kifejezetté válik. Az érintett esetekben RIA módszerrel a GH egyáltalán nem mutatható ki. Az exogén növekedési hormon hatására a kezdeti jó növekedési válasz hamarosan csökken, amit anti-GH antitestek megjelenése okoz. A betegség genetikai hátterét a GH-1 gén (gl:17q23.3) deléciói és különböző mutációi képezik.

Az IGHD IB típusa

Az IGHD IB típusa is autoszómális recesszív öröklődésű betegség. Növekedési retardáció, a csontkor kifejezett elmaradása jellemzi. A növekedés lassulása esetenként már korán észlelhető, az érintettek nagyobb hányadában azonban a csecsemőkorban még nem, csak a későbbi években válik feltűnővé. A GH szint alacsony, de szemben az IA típussal, RIA-val

detektálható, a stimulációs tesztekben pedig csökkent GH elválasztási kapacitás regisztrálható. Az exogén GH-val szemben antitesttermelés nem mutatható ki, a GH készítmény alkalmazását pozitív GH válasz kíséri.

A betegség kialakulásában több kandidáns gén szerepe is felmerült. Kimutatták a GH-1 gén ún. splice site mutációit, amelyek nem vezetnek komplett GH hiányhoz. A GHRH gén (gl:20q11.23) szerepét is tanulmányozták, de mindeddig nem sikerült e gén eltérését igazolni. A GHRHR génnek (gl: 7p14.3) viszont öt mutációját is igazolták.

Az IGHD II. típusa

Az IGHD II. típusa autoszómális domináns öröklődésű betegség. A növekedési retardáció általában később jelentkezik és nem olyan kifejezett, mint az IA típusban.

A betegség hátterében a GH-1 gén különböző mutációi állnak, melyek domináns negatív hatásúak. A normál allél jelenléte nem képes kompenzálni a mutáns GH termelődését.

Az IGHD III. típusa

Az IGHD III. típusa X-hez kötött recesszív öröklődésű betegség. Az érintett családokban a férfiak esetében nem csak GH hiány, hanem immunglobulin-hiány is kimutatható. A betegség genetikai háttere még nem kellően feltárt.

Multiplex hypophysis hormon hiány (multiple pituitary hormone deficiency – MPHD)

A GHD öröklődő formáinak egy részében a GH elválasztás károsodása mellett más elülső lebeny hormonok elválasztása is elégtelen lehet. Az öröklődő MPHD azonban nem az egyes hypophysis hormonok génjeinek eltéréseire vezethetők vissza: az MDHD kialakulásában a hypophysis transzkripciós faktorok szerepét tartják meghatározónak. Ezek a faktorok a hypophysis kialakulásában, a sejtvonalak differenciálódásában és funkciójában játszanak szerepet, és mint reguláló faktorok a GH1 gén promoter régiójához kötődve szabályozzák a transzkripciót. Az egyes transzkripciós faktorok génjének eltérései a MPHD különböző formáinak kialakulásához vezetnek (3. táblázat).

MPHD a PIT-I mutációk következtében

Az ún. hypophysis specific factor, mely hypophysis trascription factor I vagy PIT-I néven szerepel az irodalomban, ez az első kimutatott hypophysis transzkripciós faktor. Génje a 3p11.2 kromoszómaregión helyezkedik el. A humán PIT-I gén számos mutációját igazolták. Az MPHD ezen eseteiben a növekedési retardáció a GH elválasztás nagyfokú csökkenése

miatt kifejezett mértékű. A szekunder hypothyreosis súlyossága változatos. A prolactin elválasztás is súlyosan érintett. Az LH/FSH produkció csökkenése miatt a pubertás késik, de normálisan zajlik. ACTH hiány nem mutatható ki. A hormonhiány megjelenése viszonylag korai.

3. táblázat. A többszörös hypophysis hormon hiány (MPHD) öröklött formái

Transzkripciós faktor/gén	Klinikai és hormonális eltérések
PIT-I	Növekedési retardáció GH, TSH, PRL, LH/FSH
PROP-I	Növekedési retardáció GH, TSH, PRL, LH/FSH, ACTH
LHX3	Növekedési retardáció, a nyak rotációs zavara GH, TSH, PRL, LH/FSH
HESX-I	Septo-opticus dysplasia tünetei GH, TSH, PRL, LH/FSH

MPHD a PROP-I mutációk következtében

A GH, TSH és PRL hiánnyal járó MPHD esetek mintegy felében nem mutathatók ki PIT-I gén eltérések. A Prophet of PIT-I egy további hypophysis transzkripciós faktor, mely a PIT-I hatás kialakulásához szükséges. A PROP-I gén az 5q35.3 kromoszómarégióon található, az utóbbi időszakban a gén több mutációját sikerült igazolni.

A PROP-I mutációk hatására bekövetkező MPHD autoszómális recesszív öröklődésű betegség. A hormonális elváltozások kevésbé súlyosak, mint a PIT-I mutációk következményei. A GH hiányhoz a későbbiekben szekunder hypothyreosis és PRL hiány társul, illetve változó súlyosságú szekunder hypogonadismus is kimutatható lehet. A hormonhiányok később jelentkeznek, mint PIT-I mutációk esetén. A hypophysis hypoplasiás, normális nagyságú, de megnagyobbodott is lehet az MRI vizsgálat során. A betegség későbbi szakaszában egyes PROP-I géndelációk esetén ACTH hiány is kifejlődhet, ami másodlagos: az adrenocorticotrop sejtek pusztulása miatt következik be.

MPHD a LHX3 mutációk következtében

Az LHX3 egy ún. homeobox transzkripciós faktor. A PIT-I hormonszekréciót fokozó hatását segíti elő. Az utóbbi időben derült ki, hogy az LHX3 génjének (gl: 9q34.3) mutációi állnak a MPHD egy már korábban leírt speciális formájának hátterében. A betegséget klinikailag a GH, PRL, TSH, LH és FSH hiánya jellemzi. MRI vizsgálattal az elülső hypophysis hypoplasiája mutatható ki. Emellett rövid vaskos nyak észlelhető, a rotációs képesség kifejezett csökkenésével. Az érintettekben különböző mutációkat sikerült kimutatni.

HESX-I mutációk szerepe a septo-opticus dysplasia kialakulásában.

A septo-opticus dysplasia ritka megbetegedés, a n. opticus hypoplasiája, a középvonalat érintő neuroradiológiai abnormalitások (corpus callosum agenesia, septum pellucidum hiány) és hypophysis hypoplasia következtében kialakuló MPHD jellemezi. A betegség változatos fenotípusokban jelenik meg. Kialakulásában virális infekciót, környezeti teratogén hatást, vascularis vagy degeneratív hátteret egyaránt feltételeztek a sporadikus előfordulás miatt.

Az utóbbi időben felmerült az örökletes háttér lehetősége, és a HESX-I transzkripciós faktor génje (gl: 3p14.3) mutációinak szerepét bizonyították is.

Tünetek, klinikai kép GHD-ban

Az idiopathiás és a veleszületett GHD esetén a növekedés lassulása két-három éves korban tűnik fel. Az ilyen gyermekek testarányai és szellemi fejlődésük általában normális. A fejkerek, a homlokcsont elődomborodik, az orrgyök nyereg alakú, az orr kicsi, a nasolabialis redők kifejezettek, arcuk korukhoz képest éretlennek tűnik („babaarc”), kutacsaik későn záródnak, késleltetett a fogfejlődésük, jellemző a törzsre lokalizál mérsékelt fokú subcutan obesitas. A bőrük elvékonyodott, izomzatuk szegényes, hajuk vékony, köröm-növekedésük lassú, hangjuk magas és étvágyuk általában rossz.

Szerzett GHD esetén a növekedés a betegség kezdetétől lelassul, a fejlődési rendellenességekkel járó formák esetén a jellegzetes tünetek, szekunder GH-hiánynál pedig az alapbetegség jellemvonásai is megtalálhatók.

Diagnosztikus lehetőségek

A GH-IGF-I tengely működésének megítélésében az első lépés a növekedési retardáció fennállásának igazolása *auxológiai vizsgálatokkal*. A növekedési retardáció fennállását mondhatjuk ki akkor, ha az adott gyermek testmagassága az életkorának megfelelő 3-as percentilis érték alá esik. A növekedési elmaradás mértékéről tájékoztat, hogy a gyermek

testmagassága hány cm-rel marad el a 3-as percentilis értékétől. A növekedés megtorpanása és a percentilis csatorna lefelé történő váltása figyelmeztető jel.

A testmagasság értékelhető az életkornak megfelelő átlagos testmagasságtól való eltérés alapján is. Ha a vizsgált gyermek testmagassága az életkornak megfelelő átlagtól legalább két standard deviációnak (SD) megfelelő mértékben marad el, a növekedési retardációt bizonyítottan vehetjük. Az elmaradás mértékének standard deviációban való kifejezése (az ún. SDS-score) a változások követésére is elfogadott eljárás. Rögzíteni szükséges, hogyan alakul a növekedési ráta, ami az egy év alatt bekövetkezett növekedés cm-ben kifejezett értéke. A növekedési ráta minősítése percentilis görbékkel történhet: segítségével megadható, hogy az észlelt növekedési ráta adott életkorban melyik percentilis értéknek felel meg. Fontos a testalkat megítélése is. Az alsó és a felső testfél aránytalanságainak megítélésében az álló és az ülő magasság mérése és összehasonlítása, a végtagok rövidülésének megállapításában pedig a kezek közötti távolság mérése segíthet.

A GH-IGF-I – tengely működésének vizsgálatában alapvető a GH-hiány igazolása, ami mindenekelőtt a hormon csökkent elválasztásának kimutatásán alapszik. A szérum GH-koncentrációja RIA-val határozható meg.

4. táblázat. Stimulációs próbák a GH-elválasztás vizsgálatára

Stimulus	Dózis és bevitel
Inzulin	0,05–0,1 E/kg, iv.
Arginin	0,5 g/kg, 30 perces infúzió
Glukagon	0,5–1,0 mg, sc. vagy im.
L-dopa	125–250–500 mg per os (<15 kg, >15–30 kg, >30 kg testsúly esetén)
Clonidin	0,15 mg/m ² per os

A pulzatis szekréciónál adódón az egyetlen vérmintából végzett GH meghatározás azonban nem ad reális képet a hormonelválasztásról. Ezért a gyakorlatban a hypophysis GH termelő kapacitásának megítélése az ún. *stimulációs tesztek* (4. táblázat) végzésével történik.

A leggyakrabban használt módszer az inzulin-tolerancia teszt (ITT), emellett alkalmazható az arginin-infúziós, az L-dopa, a glukagon és a clonidin teszt is. A stimulációt követően vett

vérminták GH-koncentrációi tájékoztatnak a GH elválasztásról. GH-hiány állapítható meg, ha a GH válasz csúcserőke két alkalmazott tesztben 10 ng/ml vagy ennél kisebb.

A *spontán GH elválasztás vizsgálatára* a 12 vagy 24 órán át, 20 percenként levett vérmintákból történő GH meghatározás, az ún. GH profilvizsgálat alkalmazható. A 12, illetve 24 óra alatt elválasztott GH mennyisége jó összefüggést mutat a növekedés ütemével. Rutin diagnosztikumként való használatra azonban ez a módszer nem alkalmas.

A *GHRH-teszt*, mint a GH-elválasztás funkcionális próbája, a GHD hypothalamicus és hypophyser eredetének elkülönítésére szolgál.

A keringésben lévő *IGF-I* mennyiségéből ugyancsak következtethetünk a GH-elválasztás alakulására, azonban az IGF-termelődését a GH-n kívül számos hatás befolyásolja, így a kapott eredményeket óvatosan kell kezelni.

Az *IGF-BP-3* koncentrációjának mérése, melynek termelődése szintén GH függő, az eddigi adatok alapján az IGF-I meghatározásnál megbízhatóbbnak bizonyult, de a mindennapi klinikai gyakorlatban még nem terjedt el.

A *radiológiai vizsgálatok* közül elsőként a csontkor meghatározást említjük: a csontérés normális üteméhez viszonyítjuk az egyén csontérésének állapotát. A klinikai gyakorlatban számos standardizált módszer ismeretes (Greulich-Pyle, Tanner és Whitehouse). Az MR vizsgálattal a hypothalamus-hypophysis régió kitűnő vizualizációja érhető el.

A GH-hiány öröklött formái *molekuláris genetikai módszerekkel* identifikálhatók.

Kezelés

A GHD kezelése a nyolcvanas évek közepéig emberi hypophysisből extrahált GH-készítményekkel történt. A *rekombináns DNS technológiával előállított GH-készítmények* az utóbbi másfél évtizedben terjedtek el. Ha a növekedés sebessége $< P_3$, illetve < 4 cm/év, a testmagasság a kornak és nemnek megfelelő átlagtól legalább 2 SD-értékkel kisebb, a csontkor a kronológiai korhoz képest legalább 2 éves elmaradást mutat és a HGH elválasztás két stimulációs tesztben nem éri el a 10 ng/ml-es értéket, a GHD fennállása megállapítható, és gyermek GH-kezelésben részesíthető. A GH-kezelés gyakorlatának aktuális kérdéseit külön foglaljuk össze.

A MPHHD fennállása esetén a hiányzó egyéb hormonok pótlása is szükséges.

Az ún. funkcionális GH-hiányos állapotok

Az ún. funkcionális GH-hiányos állapotok összefoglaló megjelöléssel azokat a betegségeket illetjük, melyek esetében a GH-stimulációs próbákkal a GH elválasztás elégtelensége nem

igazolható, vagy az csak mérsékelt fokú és átmeneti jellegű. Ide sorolják a pszichoszociális növekedési zavart, a GH-elválasztás neuroszekréciós diszfunkcióját, a konstitucionális lassú növést és fejlődést, az intrauterin növekedési zavart és az ún. idiopathiás alacsony növést.

Pszichoszociális növekedési zavar

Emocionális és magatartási zavarokkal együtt járó reverzibilis növekedési elmaradás, melyet a hypophysis átmeneti funkciózavara jellemez. Patogenetikai alapját valószínűleg a hypothalamus neurotranszmitter működésének megváltozása képezi. A növekedés ütemének lelassulása változó életkorban manifesztálódhat, a csontérés retardált lehet. Gyakran alvási zavarok, bizarr evési és étkezési szokások, magatartászavar észlelhető. Súlyos családi problémákra derülhet fény és a személyiségfejlődés zavara tárható fel. A provokációs tesztek csökkent GH elválasztási kapacitást igazolhatnak, de rendszerint csak átmeneti jelleggel. A környezetváltozásra a hormonszintek normálissá válnak, a növekedés üteme meggyorsul.

A GH-elválasztás neuroszekréciós diszfunkciója (GHND).

A GH-elválasztás központi idegrendszeri szabályozásának zavarát jelenti. Irradiáció következménye is lehet, az oka gyakran nem tárható fel. Diagnosztikájában a GH profilvizsgálatnak jut fő szerep. A testmagasság ($< P3$), a növekedési ráta (< 4 cm/év), és a csontkor (> 2 év retardáció) elmaradottsága jellemzi: A GH-válasz stimulációs próbákban lehet normális (> 10 ng/ml), viszont a GH profilvizsgálatban nem éri el a normális alsó határát. A GHND-s gyermekek tehát farmakológiai stimulus hiányában nem képesek a GH elválasztás fokozására. Növekedési ütemük exogen GH adásával normalizálható. (Hazánkban nem szerepel a GH-kezelés indikációi között.)

A konstitucionális lassú növés és fejlődés

A növekedésben való elmaradás gyakori oka. A kissé lelassult növekedési ütem mellett a pubertás késése jellemzi. A növekedési görbe a 3-as percentilis alatt, azzal párhuzamosan halad. A csontérés a kronológiai kortól elmarad, a csontkor általában a hosszukornak felel meg. A GH vizsgálat kielégítő GH kapacitást bizonyít. Ha a pubertás jelentkezik, később már a normális ütemben zajlik le. A végső testmagasság a normális határon belül van. A diagnózis a fentieken alapul. Segíthet az az anamnesztikus adat, hogy a szülők egyike vagy a testvér szintén későn növekvő és érő volt. Kezelésre rendszerint nincs szükség, de ha a növekedésben való elmaradás és a serdülés késése pszichés problémákat okoz, anabolikus szteroid

(oxandrolon), illetve androgen kezelés indokolt lehet. Előbbi indítására általában 12 év fölött, a csontkor 2 évnél kifejezettebb retardációja esetén kerülhet sor. Testoszteron alkalmazása 14 éves kor körül jöhet szóba.

A gesztációs korukhoz képest kis súllyal és/vagy hosszal születettek növekedési zavara

Ha a születési súly és hossz a gesztációs időnek megfelelő 10-es percentilist nem éri el, a gesztációs korhoz képest kis súllyal és/vagy hosszal született (small for gestational age - SGA) újszülöttről beszélünk. Anyai betegségek, toxaemia, rossz táplálkozás, élvezeti szerekkel való visszaélés ugyanúgy szerepelhetnek okként, mint az intrauterin fertőzések, kromoszóma-rendellenességek vagy anyagcsere-betegségek. A növekedés elmaradása vagy megmarad és súlyosbodik a születés után, vagy az ún. behozó növekedés révén kiegyenlítődik a testmagasság. A kórállapot endokrin és anyagcsere-jellemzőivel és kezelésének lehetőségeivel a későbbiekben részletesen foglalkozunk.

Idiopathiás alacsonynövés (Idiopathic short stature – ISS)

A testmagasság normális variánsának is tekinthető. A növekedési ráta kielégítő, a növekedési elmaradás mértéke nem kifejezett. A csontkor enyhén retardált lehet. A pubertás szabályos időben jelentkezik. Heterogén kórállapot. Gyakran a szülők testmagasságának öröklődése eredményezi (familiáris alacsonynövés). Az esetek egy részében a SHOX gén (short stature homeobox containing gene on X-chromosome) mutációit vagy parciális GHI (l. lejjebb) fennállását sikerült kimutatni. A GH-elválasztási kapacitás provokációs tesztekben megfelelő, de a GH-profilvizsgálatok esetenként alacsony értéket adnak, ami alapján a betegek egy része a GHND körébe sorolható.

A GH inszenzitivitás (GHI)

GH inszenzitivitásról akkor beszélünk, ha a GH biológiai hatása csökken vagy hiányzik annak ellenére, hogy a keringő GH szint normális vagy emelkedett. Ezeket a betegségeket a növekedési retardáció, az emelkedett GH szint és a csökkent IGF-I és IGFBP szint jellemzi.

A GHI klasszikus formája a Laron szindróma, melynek típusos és atípusos formáit különítik el. A parciális GHI genetikailag heterogén csoportot jelent és az IGF-I képződés genetikai zavara is GHI képében jelentkezik.

Klasszikus GHI vagy Laron-szindróma

A Laron által leírt szindróma főbb összetevői az intrauterin növekedési retardáció, a súlyos posztnatális növekedési zavar, a kifejezetten alacsony felnőttkori végmagasság és a karakterisztikus fenotípus. A megjelenést a széles agykoponya, az előre domborodó homlok, a behúzott orrgyök, a faciális hypoplasia és a kék sclera teszi jellegzetessé.

A szérumban a GH szintje emelkedett, a provokációs próbák során kifejezett és elhúzódó GH válasz észlelhető. A szérumban az IGF-I és az IGFBP-3 koncentrációja alacsony. Exogén GH adására az IGF-I és az IGFBP-3 szint számottevően nem emelkedik meg. Gyakoriak a hypoglycaemiának megfelelő VC-értékek és manifeszt hypoglycaemiás epizódok is. A GH specifikus kötőfehérje (GHBP) szérumban szintje alacsony vagy nem mérhető.

A Laron-szindróma autoszómális recesszív módon öröklődő megbetegedés. Az utóbbi időben bizonyítottá vált, hogy kialakulásában a GH specifikus receptora (GHR) génjének (gl: 5p12-13) deléciói és mutációi játszanak szerepet. Eddig több mint hatvan Laron-szindrómát okozó mutáció vált ismertté.

A Laron-szindróma kezelése biotechnológiai úton előállított IGF-I készítményekkel történik. Bebizonyosodott, hogy a GHI kritériumait kielégítő esetekben jelentős variabilitás van az érintettek klinikai megjelenésében, a növekedési retardáció súlyosságában és a biokémiai paraméterekben is. Egyes esetekben nem észlelhető a típusos klinikai megjelenés, a növekedési elmaradás sem extrém fokú és enyhébbek a biokémiai eltérések is. Ez az észlelés vetette fel, hogy a GHR eltérések mellett a GHI kialakulásában a GH szignalizáció zavarai is szerepet játszhatnak, másrészt hozzájárult a parciális GHI koncepciójának kialakulásához.

A parciális GHI

A GHI esetek heterogenitása mellett a parciális GHI koncepciójának a kialakulását az a felismerés is segítette, hogy a GH szekréció és a GH inszenzitivitás mértéke között szignifikáns korreláció észlelhető, továbbá hasznosítható klinikai analógiát jelentett a részleges androgén inszenzitivitás ismerete is.

A parciális GHI klinikai és biokémiai jellemzői mindazonáltal még nem teljesen kidolgozottak. A növekedési retardáció, a normális GH szint és az alacsony szérumban IGF-I szint feltétlenül szükséges kritériumok. Az exogén GH adásra adott nem kielégítő vagy hiányzó növekedési válasz is jellemző.

A parciális GHI genetikai hátterét képező genetikai defektusok egyaránt kereshetők magának a GHR génjének eltéréseiben, a GHR szignalizáció zavaraiiban, az IGF-I képződés és az IGF-I hatás esetleges zavaraiiban. A betegcsoportban több GHR heterozigóta mutációt, a GH

postreceptor szignalizációjának zavarát és az IGF-I gén (gl: 12q23.2) mutációit és delécióit is sikerült kimutatni. Az hatástalanságát okozhatják az ALS (acid labil subunit – gl:16p13.3) defektusok és az IGF-I receptor mutációk is. A kezelésben esetleg a GH készítmények alkalmazásától is várható bizonyos eredmény, s alkalmazhatók a rekombináns IGF-I készítmények is.

A GH- IGF-I-tengely működési eltéréseinek spektruma

Újabb felfogás szerint a GH-IGF-I-tengely működési eltérései a GH-elválasztás és a GH-érzékenység alakulása szerint spektrumot alkotnak, melynek egyik végpontját a GHD jelenti, a másikat pedig a klasszikus GHI képezi. A GHD-ban a GH-elválasztás csökkent, a GH-érzékenység megtartott, a GHI-ban viszont a GH-elválasztás normális vagy fokozott, a GH-érzékenység csökkent vagy hiányzó. A spektrum közepén helyezkedik el az idiopathiás alacsonynövés (ISS), ami heterogén kórállapot. Az ide tartozó esetekben a GH-elválasztás kielégítő, a GH-érzékenység pedig csökkent vagy hiányzó. A spektrumon a korábbi funkcionális GH-hiány kategóriába tartozó állapotok mindegyike, pl. a parciális GHI is elhelyezhető. A kórállapotok elhelyezkedése a működési eltérések spektrumán tükröződik a lehetséges kezelési módokban is: a GHD-ban rekombináns GH-készítmény, az IGF-I hiányt okozó GHI-ben rekombináns IGF-I készítmény alkalmazása indokolt, a spektrum közepén elhelyezkedő állapotok kezelésére pedig kombiált recombináns GH/IGF-I készítmények kifejlesztése van folyamatban.

A növekedési retardáció nem endokrin formái

A gyakorló gyermekorvos fontos feladata a csecsemők és gyermekek szomatikus, pszichés és mentális fejlődésének követése, s ezen belül a növekedés figyelemmel kísérése és a növekedés elmaradásának időben történő felismerése. A növekedési retardációnak gyakorlati szempontból endokrin eredetű és nem endokrin hátterű formái különíthetők el. Az endokrin eredetű növekedési zavarok kialakulásában meghatározó szerepet játszik a növekedési hormonnak, a pajzsmirigy-hormonoknak, a nemi hormonoknak és a glucocorticoidoknak növekedésre gyakorolt hatásának érvényesülése. Emellett széles azon nem endokrin betegségek köre is, melyek számottevő növekedési elmaradással járnak, s ezek többségében is lehet szerepük az anyagcsere és endokrin reguláció betegség következtében kialakult

zavarainak. Ebből adódóan a növekedési retardáció endokrin és nem endokrin formáinak merev elkülönítése gyakran ütközik nehézségbe, s az elkülönítést csupán a gyakorlat szempontjai teszik indokolttá.

A fejezet célja a növekedési retardáció gyakoribb nem endokrin eredetű formáinak áttekintése. Azon betegségecsoportok bemutatása, melyek esetében számolhatunk a növekedési retardáció kialakulásával, és annak összefoglalása is, hogy a gyakorló orvos hogyan tudja valószínűsíteni a nem endokrin hátterű növekedési retardáció egyes formáit.

A nem endokrin növekedési elmaradás definíciója és felosztása

Nem endokrin eredetű növekedési retardációról akkor van szó, ha a növekedés elmaradása valószínűsíthetően nem a növekedés folyamatában meghatározó szerepet játszó hormonhatásoknak vagy azok hiányának, hanem krónikus szervi betegségek fennállásának, anyagcsere-eltéréseknek, genetikai hatásoknak a következménye vagy pedig komplex szindrómák részjelensége. A nem endokrin eredetű növekedési elmaradás felosztását az 5. táblázat tartalmazza.

A krónikus szervi betegségek csoportjába tartoznak egyes szívbetegségek, tüdőbetegségek, gastrointestinalis betegségek, vesebetegségek és haematológiai megbetegedések. Külön csoportot képeznek a növekedés retardációjával járó csontrendszeri betegségek: az öröklődő csontdysplasiák, a csontrendszer denzitásának változásával járó eltérések és a tárolási betegségek csoportjába tartozó mucopolysacharidosisok. Növekedési retardáció észlelhető a különböző okok következtében létrejövő intrauterin retardáció eseteinek egy részében is. A növekedési elmaradás részjelensége lehet továbbá számos komplex klinikai szindrómának is.

5. táblázat. A növekedési elmaradás nem endokrin formái

Krónikus szervi betegségek

Csontrendszeri betegségek

Intrauterin retardáció

Növekedési retardációval járó szindrómák

Növekedési retardáció krónikus szervi betegségek következtében

A növekedés elmaradására számos csecsemő- és gyermekkori krónikus betegség fennállásakor számíthatunk. A következőkben csak a legfontosabb betegségcsoportokra térünk ki.

Szívbetegségek

A veleszületett szívbetegségek, ha jelentős haemodinamikai következménnyel járnak, jelentős növekedési retardációt okozhatnak. A növekedés elmaradása annál kifejezettebb, minél jelentősebb a haemodinamikai eltérés. A shunt-indukált és cyanosissal járó vitiumok esetében számolhatunk leginkább a növekedés elmaradására. Az állapot kialakulásában a csökkent energiafelvétel és a fokozott energiafelhasználás valamint a hypoxia szerepét tartják meghatározónak. A hypoxia csökkent IGF-I képződéshez vezet, ami a növekedési ütem lassulását vonja maga után.

Tüdőbetegségek

A krónikus pulmonális betegségek, különösen a cystás fibrosis, korábban súlyos, nem kontrollált asthma bronchiale, eseteiben is bekövetkezhet a növekedés lassulása, a hosszú ideig fennálló hypoxia következtében. Az asthma bronchiale fennállásakor emellett a szteroidkezelés növekedést lassító hatásával is számolni kell. Ez a hatás az inhalatív corticosteroidok esetében lényegesen kisebb, a dózistól és az alkalmazás módjától is függ. Újabb vizsgálatok szerint az inhalatív corticosteroidok megfelelő alkalmazása esetén a végmagasság számottevő eltérése nem következik be. A cystás fibrosisban a krónikus gyulladás, a maldigeszció, később a hypoxia növekedési elmaradást okozó hatása is érvényre jut. A pancreas β -sejtjeinek károsodása viszont a növekedési retardáció kialakulásában nem játszik lényeges szerepet.

Vesebetegségek

A krónikusan fennálló glomerulopathiák esetén a növekedés retardációja következik be, s ez több okra vezethető vissza. A metabolikus acidózis, a só- és folyadékveszteség, a károsodott táplálék-feldolgozás, a malnutrició, az anaemia és a renalis osteodystrophia a legfontosabb tényezők. Utóbbi kialakulásának okai a foszfátretenció, a D-vitamin aktív metabolitjának csökkent képződése és a szekunder hyperparathyreosis. A GH-elválasztás megtartott, de a vesefunkciók romlásával GH-rezisztencia alakulhat ki, ami miatt az IGF-I képződés csökken. Emellett, kötőfehérje eltérések miatt, az IGF-I bioaktivitása is csökkent.

Tubularis betegségek esetén is kifejezett növekedési retardáció észlelhető. A proximális típusú renalis tubularis acidosisban a növekedés elmaradása prezentációs tünet lehet. Ezt

gyakran rachitises, osteoporotikus elváltozások kísérik, melyek a krónikus acidosis és a hypercalciuria következményei.

Intestinális betegségek

A gyulladós bélbetegségek gyakori következménye a növekedés retardációja. A Crohn betegségben gyakrabban észlelhető, mint colitis ulcerosában. A növekedési elmaradás alapvető oka ezekben az állapotokban a malnutríció. A Crohn betegségben, pl. az energiafelvétel az ajánlottak csupán mintegy 60%-a. Emellett a fokozott intestinális veszteség és az emelkedett energiafelhasználás szerepe is kimutatható. Mindazonáltal a táplálkozási deficit önmagában nem magyarázza az esetenként kifejezett növekedési retardációt. A gyulladás folyamata maga is, az intestinális cytokin-termelés fokozása révén, növekedési retardációhoz vezet. Az utóbbi időszakban az interleukin-6 (IL-6) és a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α) szerepét vizsgálják: előző az IGF-I szint csökkentése révén, utóbbi a növekedési zóna érésének gátlásával járul hozzá a növekedési elmaradás kialakulásához.

A gluten-szenzitív enteropathiában és egyéb felszívódási zavarral járó állapotokban is a növekedés elmaradása következik be, elsősorban a kialakuló hiányállapotok miatt. Különböző májbetegségekben pedig a növekedési retardáció a hepatikus IGF-I termelés csökkenése miatt alakul ki. – Ezekben a kórképekben a korai diagnózis és az adekvát terápia megelőzi a növekedési retardáció kialakulását.

Haematológiai betegségek

Súlyos és hosszabb időn át fennálló vashiány esetén a növekedés retardációja következhet be. A vaspótlás a növekedési ütem normalizálódásához vezet. Haemoglobinopathiák (mint a sarló sejt anaemia), a haemoglobin szintézis zavarai (mint a thalassaemia-szindróma), a vörösvérsejtek enzimdefektusai (mint a piruvát-kináz hiány) is növekedési retardációval járnak. A krónikus haemolysis adekvát transzfúziós kezelése kedvező hatású a növekedés szempontjából is.

Növekedési retardáció csontrendszeri rendellenességek következtében

Növekedési retardációhoz vezethetnek a csontrendszer különböző eltérései is (6. táblázat).

Ezek közül az öröklődő csontdysplasiákat, a csontrendszer denzitásának változásával járó legfontosabb eltéréseket és a tárolási betegségek csoportjába tartozó mucopolysacharidosisokat mutatjuk be röviden.

Öröklődő csont dysplasiák

A sceletalis dysplasiák a csontstruktúra általános betegségét jelentő kórképek heterogén csoportját képezik, növekedési retardációban, csontdeformitásokban és funkcionális zavarokban nyilvánulnak meg. Több mint 230 sceletalis dysplasiát írtak le, 4000–10000 születésre esik egy eset.

E kórképek feloszthatók aszerint, hogy döntően a végtagok vagy a törzs rövidülése észlelhető, hogy a dysplasia epiphysealis, metaphysealis vagy diaphysealis megjelenésű, továbbá hogy a koponya vagy a gerinc érintettsége kimutatható-e, végül hogy milyen mutációk állnak a háttérben. A sceletalis dysplasiák első csoportját a transzmembrán receptorok mutációi következtében kialakuló betegségek képezik. Közülük az achondroplasiát és a hypochondroplasiát említjük. További csoportot alkotnak a kollagén vagy a porc-matrix proteinek betegségei, itt csupán a spondyloepiphysealis, a Schmid féle metaphysealis, a multiplex epiphysealis dysplasiákat valamint a Léri-Weill dyschondrostenosist és a Langer-féle mesomeliás dysplasiát említjük röviden.

6 táblázat. Növekedési retardáció csontrendszeri rendellenességek következtében

Öröklődő csontdysplasiák

- Achondroplasia
- Hypochondroplasia
- Spondyloepiphysealis dysplasia
- Schmid-féle epiphysealis dysplasia
- Multiplex epiphysealis dysplasia
- Léri-Weill dyschondrostenosis és
- Langer-féle mesomeliás dysplasia

A csontrendszer denzitásának zavarai

- Osteogenesis imperfecta
- Rachitis

Mucopolysaccharidosisok

Achondroplasia

Autoszómális domináns öröklődésű kórkép. A fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR-3) génjének (gl: 4p16) mutációi következtében alakul ki. Az esetek többsége sporadikus

megjelenésű, új mutáció következménye. A betegek megjelenése/fenotípusa jellegzetes. A végtagok súlyos fokú rövidege, normális törzs, kifejezett lumbalis lordosis, nagy fej, előre boltosuló homlok jellemzi. A növekedési retardáció kifejezett. A mentális funkciók normálisak. A végmagasság 100–140 cm körüli.

Hypochondroplasia

Gyakran a FGFR-3 mutációjának következménye, az esetek egy részében genetikai eltérés nem mutatható ki. Öröklődése autoszómális domináns. A klinikai kép az achondroplasiára emlékeztet. A tünetek azonban később jelentkeznek és enyhébbek. A végtagok rövidegével járó alacsony növekedés a pubertás során válik kifejezetté. A fiúk 140–160, a lányok 130–150 cm végmagasságot érnek el.

Spondyloepiphysealis dysplasia

Autoszómális domináns öröklődésű csontdysplasia-formák együttese. A 12q13 kromoszóma régióban található kollagen II gén (COL2A1) mutációinak következménye. A csigolyák laposak, a súlyos kyphoscoliosis miatt a törzs lényeges megrövidülése is észlelhető. A növekedési retardáció kifejezett. Myopia, halláscsökkenés, zománc hypoplasia is előfordul.

Schmid-féle epiphysealis dysplasia

Autoszómális domináns öröklődésű csontdysplasia. A 6q21-22 kromoszóma régióban lokalizált kollagen X gén (COL10A1) mutációinak következménye. A metaphysisek kiszélesedése, rövid végtagok, a tibiák görbülete s mérsékelt fokú növekedési retardáció jellemzi.

Multiplex epiphysealis dysplasia

Autoszómális domináns öröklődésű kórkép, multiplex epiphysealis dysplasiás elváltozás, a végtagok mérsékelt fokú rövidültsége jellemzi, a gerinc nem érintett. A porc oligomer-proteinje képződéséért felelős gén (COMP, gl: 19p12) mutációi által okozott csontbetegség.

A Léri-Weill dyschondrostenosis és a Langer-féle mesomeliás dysplasia

A *Léri-Weill dyschondrostenosis* az alszár és az alkar rövidegével, valamint a csuklók ún. Madelung deformitásával (az alkarok bajonett állása), rövid, hajlott radius-szal és alacsony-növessel járó tünetegyüttes. A növekedési retardáció változatos, egyes érintettek végmagassága a normális alsó régióját is elérheti. A szindróma lányok esetében gyakoribb és a tünetek is kifejezettebbek, mint fiúkban. A kórképet az X és az Y kromoszóma ún. pseudo-

autoszómális régióján elhelyezkedő SHOX gén (short stature homeobox containing gene) egyikének deléciója vagy mutációja okozza. Ilyenkor a SHOX nukleáris proteinek, ami transzkripció aktivátor, csökken a képződése. A szindróma eseteinek 50–90%-ában mutatható ki heterozigóta SHOX gén mutáció. A nemek közötti eltérés háttere, hogy a SHOX (X) mutációk gyakoribbak, mint a SHOX (Y) mutációk.

Előfordul, hogy a SHOX gén mutációi az érintettek esetében csupán növekedési retardációval jár, csontrendszeri deformitások nem észlelhetők. Az idiopathiás alacsonynövés (ISS) eseteinek 2–10 %-ában kimutatható heterozigóta SHOX gén mutáció.

A *Langer-féle mesomeliás dysplasiát* súlyos növekedési elmaradás jellemzi, az eltérés az átlagos testmagasságtól elérheti a -7SD- értéket. Az alsó karok, az alszárak rövidek, az arc, kezek és lábak normálisak, gyakori a magas szájpádív. A szindróma a SHOX gén homozigóta mutációja fenállásakor alakul ki: két mutáns allél a SHOX fehérje komplett hiányát okozza.

A *Turner szindróma* eseteiben a SHOX gén haploinsufficienciája következtében a SHOX fehérje csökkent mennyisége vezet a növekedés elmaradásához.

A csontrendszer denzitásának zavarai

A csontok nagyfokú törékenységgel járó osteogenesis imperfecta és a tökéletlen mineralizáció okozta rachitis tartozik ide.

Az *osteogenesis imperfecta* öröklődő kötőszöveti megbetegedés, amelyre a csontok nagyfokú törékenysége jellemző. Típusait, melyek közül több esetében növekedési elmaradás is észlelhető, az osteoporosis formái között ismertetjük.

A *rachitis* egyes formái is növekedés retardációjával járnak. A D-vitamin hiányában vagy hatásának elmaradásakor a csontszövet alapállományának mineralizációja zavart szenved.

A csontszövet és a növekedési porc tökéletlen mineralizációja következtében a csontfejlődés és csont növekedésének üteme is eltér a normálistól, következmény deformitások kialakulása és a növekedés retardációja lesz. Rachitis kérdéskörével külön fejezet foglalkozik.

Mucopolysacharidosisok

A mucopolysacharidosisok a tárolási betegségek sajátos csoportját alkotják, a glukózaminoglikánok degradációját végző lisosomális enzimek elégtelen működésének következtében alakulnak ki. Az enzimhiba miatt a glukózaminoglikánok (dermatán-szulfát, heparán-szulfát, keratán-szulfát, chondroitin-szulfát) lebomlása szenved zavart, emiatt a különböző szövetekben felhalmozódnak és a betegségformák széles tünetpektruma bontakozik ki. Érintettek a kötőszövet, a parenchimális szervek, az idegrendszer, az

érzékszervek és a csontok. Hepatosplenomegalia, mentális retardáció, idegrendszeri érintettség, corneahomály, hypacusis, kardiális eltérések, légzőszervi következmények, csontrendszeri eltérések a jellemző tünetek. Utóbbiak változatosak és több formában a növekedés lényeges mértékű retardációjával járnak; generalizált osteoporosis, macrocephalia, dyscephalia, deformált csigolyatestek, kyphoscoliosis, a csöves csontok epiphyseális és metaphyseális dysplasiája, multiplex dysostosis fordulnak elő.

A mucopolysacharidosisok egyes formái különböző enzimdefektusok következményei, ma már az altípusok génlókuszai is pontosan ismertek. A betegségcsoport háttérében tíz enzimdefektus áll, a kórképeket hat csoportba sorolják (I–VII, az V típust nem különítik el). Az egyes formák öröklődése autoszómális recesszív, a Hunter-szindrómában X-hez kötött recesszív. Az egyes formák esetében csak a génlókuszokat említjük és a csontrendszeri tünetek valamint a növekedési zavar előfordulására utalunk.

A *Hurler-szindróma* (MPS I, gl: 4p16.3) és variánsai esetében a tünetek kisdéd-kisiskolás korban válnak észlelhetővé, a csontrendszeri eltérések és a növekedési elmaradás kifejezettek.

A *Hunter-szindróma* (MPS II, gl: Xq28) súlyos és enyhe formájában egyaránt kifejezettek a csontrendszeri tünetek. A kórkép csak fiúkat érint.

A *Sanfilippo-szindróma* (MPS III, gl: 17q25.3, 17q21 és 12q14) formáiban viszont minimálisak a fizikális eltérések, a csontrendszeri tünetek.

A *Morquio-szindrómát* (MPS IV, gl: 16q24.3 és 3p21.3) súlyos csontrendszeri eltérések és kifejezett növekedési retardáció jellemzik, az intellectus megtartott.

A ritkán előforduló *Maroteaux-Lami-betegségben* (MPS VI, gl: 5q11–13) és a *Sly-szindrómában* (MPS VII, gl: 7q21.11) is észlelhetők csontrendszeri tünetek.

Az intrauterin retardációt követő postnatalis növekedési elmaradás

Az SGA újszülöttek mintegy 10%-ában a gyermekkor folyamán is észlelhető a növekedés elmaradása, ami alacsony végmagassághoz vezet. Az SGA kérdéskörével a következőkben részletesen foglalkozunk.

Növekedési retardációval járó komplex szindrómák.

A komplex klinikai szindrómák gyakori összetevője a növekedési retardáció. Egyesek esetében prenatális növekedési elmaradás észlelhető, ami posztnatálisan fokozódik, más szindrómák esetében a növekedési retardáció posztnatálisan alakul ki. A szindrómák többsége öröklődő, az öröklődésmenetük és genetikai háttérük is ismert. Mások esetében a genetikai háttér még nem feltárt, vagy teratogén hatás következtében alakulnak ki. A szindrómák egy

részében a növekedési retardáció háttérében alacsony IGF-I szint és /vagy a GH-elválasztás csökkent volta mutatható ki. Az alábbiakban néhány gyakrabban ismert szindrómát mutatunk be röviden (7. táblázat). (A Turner szindrómát, noha kardinális tünete az alacsony növekedés, nem ismertetjük, minthogy a gonadodysgenesis következményei miatt a növekedési retardáció endokrin formái közé sorolják.)

Down szindróma

A Down szindróma gyakran előforduló tünetegyüttes, 7–800 születésre esik egy eset. A szindróma a mentális retardáció leggyakoribb oka. Az esetek túlnyomó többségében a 21. kromoszóma triszómiája okozza, de a kromoszóma transzlokációja is előfordul. A klinikai megjelenés jellegzetes. Brachycephalia, ferde szemrés, epicanthus, hypertelorismus, benyomott orrgyök, kis, mélyen ülő fülek, kicsi orr, nagy nyelv látható. A kéz rövid és széles, négyujj-redő, clinodactylia észlelhető lehet. Szív- fejlődési rendellenesség fordulhat elő. Az érintettekben gyakoribb a leukaemia és egyes pajzsmirigybetegségek előfordulása. A növekedés mérsékelt fokú prenatális retardációja, kifejezettebb posztnatális elmaradása és nem kielégítő pubertális fokozódása jellemzi.

7.táblázat. Növekedési retardációval járó szindrómák

Turner-szindróma

Down-szindróma

Prader-Willi-szindróma

Bardet-Biedl-szindróma

Silver-Russel-szindróma

Fötális alkohol szindróma

Noonan szindróma

A Noonan szindróma is mindkét nemben előfordul, autoszómális dominánsan öröklődő tünetegyüttes. Minden 1000. születésre esik egy eset. A tünetegyüttes kialakulását a PTPN11 gén defektusára vethető vissza; a gén a 12q24.1 lókuszon helyezkedik el, a tyrosin phosphatase SHP-2 proteint kódolja. A szindrómát klinikailag alacsony növekedés, a craniofaciális dysmorphismus (hypertelorismus, epicanthalis redő, micrognathia, mélyen álló fülek, lenőtt hajzat), szív fejlődési rendellenesség (leginkább pulmonalis stenosis), mellkasi deformitás és

haemorrhagiás diathesis jellemzi. A növekedési retardáció mértéke a pubertáskorban fokozódik.

Prader-Willi szindróma

A Prader-Willi szindróma mindkét nemben előforduló tünetegyüttes. Hozzávetőlegesen 15 000 élve születésre esik egy eset. A genetikai defektusok a 15. kromoszóma q11–13 régióján lokalizálhatók (l. az elhízással foglalkozó témakört is). Klinikailag növekedési retardáció, izomhypotonia, hypogonadismus, mentális retardáció, kifejezett hyperphagia és extrém fokú obesitas jellemzi. Az arckarakter sajátos: mandulaformájú szemek, teltebb felső ajak észlelhetők. A kezek, lábak feltűnően kicsik. A növekedési elmaradás fokozódó, a serdülés periódusában a növekedés üteme csak szerény mértékű.

Bardett-Biedl szindróma

A növekedési retardációval és obesitással járó szindrómák körébe tartozik. E két összetevő mellett retinitis pigmentosa, mentális retardáció, hypogonitalismus és csontrendszeri eltérések (poly/syndactylia, clinodactylia, brachidactylia) jellemzik. A születési súly gyakran nagy a truncalis obesitas miatt, a növekedési retardáció fokozatosan válik nyilvánvalóvá. Öröklődése autoszómális recesszív. Tizennégy genetikai típusa ismert (l. az elhízással foglalkozó témakört is).

Silver-Russel szindróma

A Silver-Russel szindróma az intrauterin retardáció egyik klinikai variánsa, amit a kifejezett prenatális eredetű növekedési retardáció, a háromszög alakú arc, széles koponya, micrognathia és a végtagokat illetve a törzset érintő aszimmetria jellemez, normális mentális fejlődés mellett. A prenatális növekedési elmaradást követően is alacsony a növekedés üteme és a felnőttkori végmagasság 3–4 SD értékkel is a normális alatt maradhat. Az utóbbi időben vált ismertté, hogy a 11. kromoszóma p11 régiójának mutációja vagy a 7. kromoszóma maternális uniparentális diszómiája mutatható ki az esetek többségében.

A foetális alkohol szindróma

Az alkohol teratogén hatásának következménye. A mentális retardáció második leggyakoribb oka a Down szindrómát követően. Pre- és posztnatális növekedési retardáció jellemzi. Microcephalia és sajátos arckarakter: rövid szemrés, elsimult philtrum, vékony felső ajak észlelhető. Pectus excavatum, clinodactylia, camptodactylia is előfordul. A növekedési retardáció progresszív, behozó növekedés nem észlelhető.

A gyakorló orvos teendői növekedési retardáció esetén

A gyakorló orvos fontos teendője a növekedési retardáció időben történő észlelése, súlyosságának megállapítása, kialakulása valószínűsíthető okának felvetése (vagyis lehetőség szerint a csoportba sorolás), végül a szükségesnek ítélt kivizsgálás megszervezése.

Az alapellátó orvos a gyermek fejlődésének folyamatos követése során figyelhet fel a növekedési elmaradás bekövetkeztére. Helyzetéből adódóan a gyermek előzményi adatainak összessége rendelkezésére áll, s ezek alapján időben tud dönteni a kivizsgálás szükségességéről és annak irányáról. A gyermeket a fejlődésének egy adott időpontjában vizsgáló orvos pedig szisztematikus megközelítéssel tud dönteni a növekedési retardáció észlelése esetén szükséges teendőkről.

A legfontosabb feladatokat a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat. Teendők növekedési retardáció esetén

Az előzmények részletes tisztázása

A testméretek meghatározása és értékelése (retrospektíve is)

Fizikális vizsgálat

Kiegészítő vizsgálatok

 Laboratóriumi vizsgálatok

 Képalkotó vizsgálatok

 Eszközös vizsgálatok

 Genetikai vizsgálatok

Mindenekelőtt az *előzmények részletes tisztázása* szükséges. Tájékozódni kell a szülők, a testvérek és a közeli családtagok testmagassági adatairól. Hasznos lehet a szülők vagy idősebb testvérek növekedési mintájának ismerete is. Rá kell kérdezni az anya terhességeire és azok

lefolyására. Tisztázni szükséges, hogy az adott gyermek magzati fejlődése zavartalan volt-e, s észleltek-e valamilyen anyai vagy magzati eltérést a terhesség során. Fontos tudni, milyen volt a szülés mechanizmusa és lefolyása, mennyi volt a gesztációs idő, a születési hossz és a születési súly. Rá kell kérdezni az újszülöttkor lefolyására. Tisztázni szükséges a gyermek betegségeit a vizsgálat időpontjáig, áttanulmányozva a rendelkezésre álló dokumentációt.

Következő lépés *a testméretek meghatározása és értékelése*. E vonatkozásban az előző fejezetben írottakra utalunk.

A növekedési retardáció véleményezésében meghatározó szerepe van a *fizikális vizsgálatnak*. A részarányos alacsonynövés és a diszproporcionált nanosomia gyakran már az inspekcióval elkülöníthető. Fontos a koponya megtekintése, a micro- és macrocephalia, az alaki rendellenességek megállapítása. Az arc vizsgálata részletes legyen, a dysmorphiás jelek rögzítésének nagy diagnosztikus jelentősége lehet. A nyak, a gerinc, a mellkas vizsgálata, a deformitások észlelése is fontos. A végtagok nagyságának, arányainak megállapítása, különösen az ujjak eltéréseinek észlelése is segítheti a diagnózist. Mindezek mellett a részletes fizikális vizsgálat a növekedési retardáció háttérében álló szervi betegségek gyanúját vetheti fel, vagy fennállását igazolhatja.

A vizsgálat során elengedhetetlen a *mentális és pszichés fejlődés megítélése* is. Rögzíteni kell emellett a serdülés stádiumait is, hiszen a növekedés elmaradása mellett a pubertás is késhet.

A növekedési retardációval járó szervi betegségek felismerését illetve egyéb betegcsoportok valószínűsítését segítik *a kiegészítő vizsgálatok*. Ezek elvégzését a felmerült gyanú alapján, a beteg megterhelését és a várható információt figyelembe véve, célzottan, a szakma szabályai által megszabott sorrendben kell kezdeményezni. A feltüntetett vizsgálatok elvégzésével általában eldönthető az esetleg még szükséges további kivizsgálás iránya. Hangsúlyozni szükséges, hogy a gyakorló orvos természetesen nem vállalkozhat a pontos diagnózis felállítására, a rendelkezésére álló adatokkal azonban megalapozhatja a specialista további munkáját. Fontos viszont, hogy a szülőket megnyerje a további vizsgálatok elvégzéséhez. Beleegyezésükhöz az elvégzendő vizsgálatok, a kezelési lehetőségek és a várható prognózisa ismertetésével nyújthat segítséget.

Kezelési lehetőségek és prognózis a növekedési retardáció nem endokrin formáiban

A növekedési retardáció nem endokrin eredetű csoportjába, amint láttuk, nagyon sokféle kórkép tartozik. Érthető ezért, hogy egységes kezelési módról nem beszélhetünk.

A krónikus szervi betegségek következtében kialakult növekedési retardáció esetében az alapbetegség adekvát kezelése alapvető jelentőséggel bír és oki kezelésnek tekinthető. Az ide

tartozó eljárások részletes ismertetésére azonban itt nem vállalkozhatunk. Megemlítendő viszont, hogy az utóbbi időszakban bebizonyosodott: ezekben a kórállapotokban a növekedési elmaradás kialakulása háttérben közös patogenetikai mechanizmusok is fellelhetők.

A krónikus gyulladás, a katabolikus állapot következményei pl. több formában is kimutatható lehet. Ezeket a hatásokat az újabb adatok szerint GH-készítmény alkalmazásával kedvezően lehet befolyásolni. A bioszintetikus GH ez irányú kedvező hatását klinikai tanulmányokban vizsgálják (gyulladásos bélbetegségek, cysticus fibrosis, súlyos égésbetegség).

A csontrendszeri dysplasiák, az intrauterin retardációval összefüggő és a komplex szindrómák rész-jelenségeként észlelt növekedési retardáció esetében is fellelhetők közös patogenetikai tényezők. Ezekben a kórformákban ugyanis normális a GH-elválasztás regulációja és a hormon szekréciója, a GH-ra bekövetkező csontrendszeri válaszreakció azonban kóros. Ez a GH-val szembeni rezisztencia exogen hormon-adással befolyásolható. A rekombináns GH-készítménnyel folytatott kezelés a Turner szindróma és a krónikus veseelégtelenségben észlelt növekedési retardáció komplex terápiájának ma már részét képezi. További kórállapotban pedig a GH-kezelés jelenleg a bevezetés vagy a tapasztalatszerzés stádiumában van (SGA gyermekek növekedési retardációja, a SHOX gén mutációival összefüggő szindrómák).

A familiaris alacsony növés nem igényel kezelést. A növekedés és serdülés konstitucionális késése esetén a serdülés indulásának elősegítése oxandrolonnal előnyös hatású.

A mucopolysacharidosisok súlyos eseteiben csontvelőtranszplantáció végzése indokolt: Ma már több formában van lehetőség enzimpótló kezelés végzésére is (I. típus: laronidáz, II. típus: idursulfase, VI. típus: galsulfase). Az enzimterápia a már kialakult idegrendszeri eltérések és csontrendszeri eltérések kezelésében kevésbé eredményes.

A gesztációs korukhoz viszonyítva kis súllyal és/vagy hosszal született (SGA) gyermekek endokrin- és anyagcsere-eltérései

Az utóbbi időszakban a gesztációs idejükhöz viszonyítva kis súllyal született gyermekek (small for gestational age - SGA) esetében észlelhető endokrinológiai és anyagcsere eltérések vizsgálata széleskörű kutatások tárgya. Az élénk érdeklődést egyrészt az magyarázza, hogy az SGA gyermekek esetében a megszületést követően és a gyermekkorban számos endokrin eltérés mutatható ki, másrészt pedig az, hogy az érintettek esetében felnőttkorban a metabolikus szindróma összetevőinek gyakori előfordulásával számolhatunk, vagyis az SGA

a felnőttkori kardiovaszkuláris betegségek rizikótényezőjének tekinthető. Az összefoglalás célja az SGA-ban észlelhető endokrin eltérések rövid áttekintése.

A small for gestational age (SGA) definíciója és okai

Az SGA definíciója jelenleg nem egységes. Az egyik definíció szerint a gesztációs korához kisebb újszülött esetében a születési súly és/vagy a születési hossz az adott populáció átlagértékéhez viszonyítva legalább 2 SD értékkel kisebb. A születési súly és/vagy a születési hossz összevethető a gesztációs korra vonatkoztatott percentilis értékekkel is: SGA-ról beszélhetünk, ha a születési súly vagy hossz a gesztációs korra vonatkoztatott 10-es percentilis értéknél kisebb. Érthető módon az SGA gyakorisága az alkalmazott definíció függvénye is. Az intrauterin retardáció (IUGR) kifejezés a magzat intrauterin növekedésének zavarát jelenti, amit legalább kettő vagy több intrauterin mérés dokumentál. Az SGA kialakulása számos okra vezethető vissza, melyeket a 9. táblázat foglal össze.

Az anyai okok első csoportjába az anya betegségei tartoznak, közülük a hypertonia, vesebetegségek, diabetes, a hypoxaemiával járó állapotok és az anyai infekciók emelhetők ki. Az anya részéről ható környezeti tényezők közül pedig legfontosabbak a dohányzás, az alkohol- és a drogfogyasztás valamint a gyógyszerszedés, továbbá az anya mennyiségi és/vagy minőségi szempontból nem kielégítő vagy túlzó táplálkozása.

A magzati tényezők között említendők a különböző kromoszóma-eltérések, anyagcserebetegségek, fejlődési rendellenességek és a magzati infekciók. A placentális rendellenességek külön csoportot képeznek.

Demográfiai tényezők, mint az anya életkora, testsúlya, etnikai hovatartozása, a terhesség során bekövetkezett súlygyarapodása, korábban kis születési súlyú újszülött szülése, is befolyással vannak a születési súlyra és hosszra.

Az etiológiai tényezők hatásainak érvényesülése SGA-ban

Az SGA kialakulásának anyai, magzati, placentális és demográfiai okainak érvényre jutásában az utóbbi időszakban genetikus, epigenetikus és környezeti tényezőket különböztetnek meg. Ez a felfogás a genetikus és a környezeti tényezők együttes hatását emeli ki: a környezeti tényezők epigenetikus hatásként módosíthatják a genetikus tényezők szerepét, másrészt környezeti tényezők hatásának érvényre jutása bizonyos genetikus háttér esetén kifejezettebbé válhat.

Ezek a tényezők végső eredményként a magzati fejlődés zavarát okozzák, aminek kialakulásában többféle mechanizmus is szerepet játszik. Mindenek előtt diszruptív és adaptív hatások különböztethetők meg. A diszruptív hatás a magzati fejlődés bizonyos folyamatainak közvetlen károsítását idézi elő, aminek a következményei a hatást követően azonnal jelentkeznek.

9. táblázat. Az SGA kialakulásának okai

Anyai okok

Anyai betegségek

Hypertonia

Vesebetegség

Hypoxiával járó állapotok

Infekciók

Anyai életmód

Táplálkozási problémák

Dohányzás

Alkohol

Drog

Magzati tényezők

Kromoszóma-eltérések

Anyagcsere-betegségek

Fejlődési rendellenességek

Magzati infekciók

Placentális tényezők

Strukturális eltérések

Keringési zavarok

Demográfiai tényezők

Az anya életkora, testsúlya, a paritás

Etnikai hovatartozás

Az adaptív zavar viszont azt jelenti, hogy a károsító hatásra megváltozó anyagcsere folyamatok a magzat számára bizonyos alkalmazkodást biztosítanak. A változás már rövid idő alatt bekövetkezhet, s mintegy átsegíti a magzatot a kritikus időszakon. Lehetséges azonban, hogy a károsító hatás az anyagcsere folyamatok olyan változását idézi elő, ami a hatás megszűnését követően is fennmarad, és késői anyagcsere eltérések forrásává válik. Ez a felfogás elfogadja a Barker és munkatársai nevéhez fűződő magzati eredet vagy programozódás hipotézist (fetal origin or programming hypothesis), s azt hosszútávon ható adaptív zavarként írja le. A programozódás hipotézisének lényege ugyanis éppen az, hogy az intrauterin élet szenzitív szakaszában ható stimulus vagy inzultus az anyagcserében és az életműködésekben adaptív változásokhoz vezet, melyek hosszú távon is fennmaradnak. Az SGA-ban előforduló endokrin és anyagcsere-eltéréseket a 10. táblázat foglalja össze.

10. táblázat. Az SGA-ban előforduló endokrin és anyagcsere-zavarok

A GH-IGF-I-tengely működésének eltérései

A hyperinsulinaemia / inzulinrezisztencia következményei

A hypophysis-mellékvesekéreg tengely működésének eltérései

A gonadműködés és a pubertás változásai

A GH-IGF-I -tengely működésének eltérései SGA-ban

Az SGA-t kiváltó tényezők hatására létrejövő anyagcsere-eltérések kialakulásának mechanizmusa ma még nem teljesen ismert. Mivel az SGA esetek jelentős hányadában gyakran a posztnatális növekedés zavara is bekövetkezik, számosan vizsgálták a növekedési hormon – inzulinszerű növekedési faktor-I (GH-IGF-I) tengely funkcionális eltéréseinek szerepét.

A magzati növekedés regulációjában az inzulin, a fő anabolikus hormon, emellett az IGF-I, az IGF-II, továbbá az IGF kötőfehérjék (IGFBPs) szerepe bizonyult döntőnek. SGA újszülöttekben az inzulin, az IGF-I, az IGF-II, az IGFBP3 szérumszintjét a normális testsúllyal születettekéhez viszonyítva kisebbnek, míg az IGFBP1 és a GH szintjét nagyobbak találták.

A GH-IGF-I tengely működése eltéréseinek szerepét bizonyítja azoknak a géndefektusoknak a megismerése is, melyek SGA kialakulásához vezetnek. Ezek között elsőként az IGF-I és IGF-II géndefektusok emelhetők ki, melyek következtében a fehérjék képződése csökken.

Kimutatták a kötőfehérjék genetikus eltéréseinek szerepét is: az IGFBP1 overexpressziója illetve a kötőfehérjék lebomlásában szerepet játszó proteáz enzim géndefektusra vezethető hiánya is SGA-t eredményez. A kötőfehérje-eltérések ugyanis az IGF-I és az IGF-II bioaktivitását csökkentik. Hasonló következménnyel járnak az IGF-I és IGF-II specifikus receptorai működésének genetikus zavarai is. Újabban a GH-R polimorfizmusának szerepét is tanulmányozták. Az ún. d-3 –GH-R variáns előfordulását SGA-val született serdülőkben 50% körüli gyakorisággal észlelték, s pozitív összefüggést mutattak ki a d-3-GD-R polimorfizmus és a behozó növekedés (catch-up growth) előfordulása között.

A GH-IGF-I tengely szerepe mellett szólnak SGA-ban a tengely funkcionális eltéréseit a gyermekkorban bizonyító adatok. Az SGA gyermekek egy hányadában a GH- elválasztás zavarát mutatták ki: a GH elválasztás kapacitását vizsgáló provokációs tesztekben a GH koncentráció emelkedése nem bizonyult kielégítőnek. A spontán GH szekréció zavarát pedig SGA-ban az alacsony pulzus-amplitudójú és gyors frekvenciájú elválasztási mintázat megfigyelése bizonyította. Az esetek további hányadában a GH-elválasztás megtartottnak bizonyult, s esetenként provokációt követően még fokozott válasz is mérhető volt. A jelenség hátterében a GH-érzékenység csökkenését feltételezték. Leírták emellett az IGF-I rezisztencia előfordulását is. Itt említhető meg, hogy felnőttekben végzett populációs vizsgálatokban az IGF-I koncentráció vagy az IGF-I hatás csökkenésének a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásával való összefüggését tudták kimutatni. Ez amellett szól, hogy a GH-IGF-I tengely funkcionális eltéréseinek az SGA késői következményeinek kialakulásában is fontos szerepük lehet.

Az ún. behozó növekedés (catch up growth) kérdése

Az SGA-val született gyermekek túlnyomó többségében az első életévek folyamán ún. behozó növekedés, catch-up growth következik be. Az életkor előrehaladásával a cath-up growth elmaradásának gyakorisága fokozatosan csökken, az esetek mintegy 10%-ában azonban az SGA gyermekek nem képesek a növekedési elmaradásuk behozására. Ezekben az esetekben a bioszintetikus GH kezeléssel a növekedési ütem fokozása és ezáltal a normális felnőttkori végmagasság elérése biztosítható. Az SGA gyermekek GH kezelése a kedvező tapasztalatok alapján ma már elfogadott eljárásnak tekinthető. Ugyanakkor ismertté vált az is, hogy a korai és gyorsan bekövetkező catch-up growth előnytelenül befolyásolja az SGA késői következményeinek kialakulását. A korai és gyors behozó növekedés eseteiben ugyanis a centrális típusú elhízás fokozatos kialakulása következik be, amivel inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia jár együtt. Mindezek miatt az SGA és az ezt követő gyors és kifejezett

catch-up growth a későbbi centrális elhízás és metabolikus szindróma rizikó tényezőjének tekinthető. A centrális elhízás kialakulásával párhuzamosan fellépő inzulinrezisztencia hátterében a máj és főként az izomszövet inzulin-érzékenységének csökkenését emelik ki, amit széleskörűen vizsgálnak. Legutóbb a jelenség hátterében a hőtermelés csökkenésének oki szerepét is felvetették. Azokban az SGA gyermekekben, akik gyors behozó növekedést produkáltak, a reaktív hőtermelés csökkenését, a centrális elhízás kialakulását, az inzulinrezisztencia fennállását és a zsírszövet felszaporodását mutatták ki.

A változások dinamikáját vizsgálva egy tanulmányban a gesztációs korukhoz viszonyítva normális súllyal született (AGA) gyermekek és olyan SGA gyermekek eredményeit hasonlították össze, akik már kétéves korukra behozták a növekedési elmaradásukat. A következő két évben az SGA gyermekek abdominális elhízásának mértéke és inzulinrezisztenciája az AGA gyermekek adataihoz viszonyítva tovább növekedett. Az SGA gyermekek IGF-I szintje kisebb volt minden időpontban, mint az AGA gyermekeké, bár az IGF-I szint a vizsgálat ideje alatt mindkét csoportban nőtt. Egy másik tanulmányban az SGA gyermekek IGF-I szintje születéskor alacsonyabb, 3 éves korban viszont már magasabb volt, mint az AGA gyermekeké. Amíg azonban az IGF-I szint születéskor a β -sejtek funkcióját jelző inzulin-szinttel, 3 éves korban a BMI-vel és az inzulinrezisztenciát jelző HOMA-IR (homeostasis model assesment - insulin resistance) index értékével korrelált, ami arra utal, hogy az SGA gyermekek ekkori magas IGF-I szintje IGF-I rezisztenciát jelez.

A hyperinsulinaemia / inzulin-rezisztencia szerepe

Baker és mtsai epidemiológiai vizsgálatai tárták fel, hogy a kis születési súllyal születettek körében felnőtt korban gyakran mutatható ki emelkedett vérnyomás, a szénhidrát-anyagcsere zavara, dyslipidaemia és obesitas. Az első közlemények után számos munkacsoport bizonyította a kis születési súly, az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes összefüggését. A későbbiekben SGA esetén felnőtt korban, gyermekkorban és serdülőkorban is bizonyították az inzulinrezisztencia fennállását és a metabolikus szindróma kialakulását.

Az utóbbi időszakban az inzulinrezisztencia különböző módszerekkel történt vizsgálatáról jelentek meg közlemények. A gyakori mintavétellel végzett iv. glukóztolerancia-tesztet, a HOMA-IR index kiszámítását, az insulinogen index kalkulálását egyaránt alkalmazzák, de a hyperinsulinaemiás euglycaemiás clamp technikát tartják a legmegbízhatóbbnak. Az inzulinrezisztencia szerepét ma már általánosan elfogadják az SGA késői anyagcsere következményeinek kialakulásában, s a magzati életben egyaránt programozódik a vázizomzat, a májszövet és a zsírszövet inzulinrezisztenciája is. Itt kell még megemlíteni, hogy az inzulin-

rezisztencia és az IGF-I szint összefüggését populációs vizsgálatokban bizonyították: a normális inzulin-érzékenységhez normális IGF-I szint szükséges.

Az inzulinrezisztencia szerepének elfogadása azt a további kérdést veti fel, hogy miben áll kialakulásának mechanizmusa. Az utóbbi időszakban a centrális elhízás szerepe került előtérbe.

A zsírszövet, a centrális elhízás szerepe

A zsírszövet nem csupán a zsír raktározására szolgál, hanem adipocytokineket termel. A *leptin* polypeptid hormon, ami a hatását a leptin-receptorokon fejt ki. Fő élettani hatása a táplálékfelvétel csökkentése, de az energiefelhasználást is fokozza. Az *adiponectin* is a zsírszövetben termelődő polypeptidhormon, ami viszont fokozza az inzulinérzékenységet. Kis szérumszintje a metabolikus szindróma vagy a diabetes fennállását valószínűsíti. A zsírszövetben termelődő *resistin* hatására az inzulinérzékenység és a glukóztolerancia csökken. A zsírszövetben *cytokin*ek is termelődnek: a TNF α az interleukin-6 és -8 emelhető ki. Az adipocytokinek változásai szerepet játszanak az inzulinrezisztencia kialakulásában. A centrális elhízásban az adiponectin szint csökken, a resistin szint emelkedik. Az alacsony testmagasságú SGA gyermekekben is az adiponectin koncentráció csökkenését és a resistin szint emelkedését mutatták ki. Az is kiderült, hogy az adipokinek ezen jellemző változása az inzulinrezisztenciával összefügg. Mindez azt jelenti, hogy az SGA késői anyagcsere eltérések kialakulásában a centrális elhízásnak és az adipokinek termelésének fontos szerepe van.

A hypophysis-mellékvesekéreg tengely szerepe

A programming hypothesis megalkotását követő állatkísérletes tanulmányok bizonyították, hogy a nem kielégítő magzati tápanyag-ellátottság a magzat neuroendokrin fejlődésének olyan átállítódását eredményezi, mely elsősorban az adrenocorticalis aktivitás fokozódásában nyilvánul meg. Különböző stressz-hatásoknak (alacsony fehérjetartalmú diéta alkalmazása, alkohol adása, infekció kiváltása) kitett terhes patkányok utódainak endokrin funkcióit vizsgálva a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely működésének fokozódását észlelték, s még a későbbi életkorban is emelkedett glucocorticoid koncentrációt mutattak ki, és az állatok glukóztoleranciájának csökkenését és hypertensio fennállását észlelték.

Az SGA-ban az újszülöttek szérumszintjét és az első trimeszter során észlelt növekedését fordítottan arányosnak találták. Minél magasabb volt a szérumszintje, annál kisebb volt a növekedés üteme. A cortisol szerepe mellett szól, hogy a cortisol csökkenti az IGFBP-3 proteolízisét, ezáltal az IGF-I bioaktivitását.

Érdekes vizsgálati eredményként értékelhető, hogy a glucocorticoid bioaktivitás SGA-ban magasabb, mint AGA fennállásakor. Az emelkedett glucocorticoid bioaktivitás emelkedett HOMA-IR index értékekkel járt együtt, ugyanakkor az adiponectin csökkent szintje is kimutatható. Az összefüggéseket úgy értékelték, hogy SGA-ban az insulin-rezisztencia kialakulásában a glucocorticoid bioaktivitás növekedése és az adiponectin szint csökkenése játszik szerepet.

Itt említendő, hogy a 11- β -hidroxisteroid-dehidrogenáz (11-B-HSD) enzimrendszer szerepét is fontosnak ítélik az SGA késői anyagcsere-eltéréseinek kialakulásában. A 11-BHSD-2 enzim hatására az aktív cortisol inaktív cortisonná alakul, míg a 11-BHSD-1 a cortison cortisolá alakítását végzi. Állatkísérletes eredmények alapján merült fel a 11-BHSD2 szerepe a programming folyamatában. Terhes patkányok cortisol-kezelése változást okoz az utódok szénhidrát-anyagcseréjében. Cortisol hatására a 11-BHSD2 enzimrendszer aktivitásának változása következik be, aminek a következménye hypertonia, insulin-rezisztencia és a glucoreguláció zavara lesz.

Humán vizsgálatban azt elemezték, hogy a fenyegető koraszülés esetén a tüdőérés fokozására alkalmazott antenatális steroid kezelés befolyásolja-e a 11-BHSD enzimrendszer működését és észlelhető-e inzulinrezisztencia és hypertensio a koraszülöttekben. A vizsgálat eredménye az volt, hogy az antenatális szteroid adás programming hatásként a volt koraszülöttekben hyperinsulinaemiát okozhat.

Egy másik vizsgálatban azt elemezték, hogy a főként a visceralis zsírszövetben aktív 11-BHSD-1 szerepet játszik-e a programmingban, s van-e szerepe a behozó növekedésben és a metabolikus változásokban. Az SGA emelkedett 11-BHSD-1 aktivitással jár, ami pedig hypercortisolaemiát vált ki, s ennek szerepe lehet a késői anyagcsere eltérések kialakulásában, és növekedési retardációval járhat együtt.

A gonádműködés és a pubertás változásai

Szólni kell még az SGA valamint a gonádműködés és a pubertás összefüggéséről. SGA fenállásakor a lányokban és a fiúkban egyaránt a pubertás és a gonádműködés számos zavarát észlelték. Az SGA lányok esetében gyakori a korai adrenarche, a pubertás korán jelentkezik, a lefolyása gyors. Az ováriumok follikulusainak száma kicsi, gyakoriak az ovuláció zavarai. A polycystás ovárium-szindróma is gyakrabban fordul elő. A végső testmagasság a korábban jelentkező és gyorsan zajló pubertás miatt kisebb. Az eltérések kialakulásában az inzulin-rezisztencia szerepét tartják meghatározónak. Ennek a jelentősége abban áll, hogy az inzulin-rezisztenciát csökkentő kezeléssel a pubertás ezen zavarai kedvezően befolyásolhatók.

Az SGA esetén a fiúkban/férfiakban észlelhető eltéréseket kevésbé tanulmányozták. Az ismert, hogy a hypospadiasis és a criptorchismus gyakoribb, a DHEAS-koncentráció nagyobb, a spermatogenesis csökkent, a testis-rák gyakoribb.

Következtetések

A fentiek egyértelműen bizonyítják, hogy SGA-ban számos endokrin eltérés mutatható ki, melyek szerepet játszanak a késői következmények kialakulásában. Az inzulinrezisztencia az SGA-val születettek esetében a megszületéstől kezdődően és a felnőttkor időszakában is kimutatható. Ez a programozott inzulinrezisztencia képezi alapját az anyagcsere- és endokrin eltéréseknek. A programozott inzulinrezisztencia hatását fokozzák a táplálás/táplálkozás, az életmód negatív hatásai valamint a serdülés; ilyenkor a programozott inzulin-rezisztencia reaktív inzulin-rezisztenciával társul. Mindez a prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet. A primer prevenció az SGA okainak megszüntetésére irányul, s ebben a terhes-gondozás körülményeként végzésének van meghatározó szerepe. A szekunder prevenció az SGA következményeinek korai felismerését és ezek időben történő kezelésének megszervezését jelenti. A tercier prevenció pedig az SGA késői következményeinek célirányos kezelését és gondozását értjük. Amíg a primer prevenció a terhes-gondozásban résztvevő védőnő, háziorvos és nőgyógyász szakorvos összehangolt együttműködését igényli, a szekunder és tercier prevencióban a gyermekorvosok szerepe a meghatározó.

A növekedési hormon kezelés aktuális kérdései

A rekombináns technológiával előállított növekedési hormon készítmények alkalmazása a nyolcvanas évek közepe óta a növekedési retardáció egyes formáiban a gyógyszeres kezelési lehetőségek részét képezi. Hazánkban ma a kezelés három betegségben lehetséges: bármilyen eredetű növekedési hormon hiány (GHD) fennállásakor, valamint a Turner-szindrómához és a krónikus veseelégtelenséghez (chronic renal failure – CRF) csatlakozó növekedési retardáció esetén. Az utóbbi időszakban szaporodtak a tapasztalatok a klasszikus indikációkban folytatott bioszintetikus GH kezeléssel kapcsolatban, emellett új indikációs területek merültek fel. Bebizonyosodott továbbá, hogy a GHD egyes formáiban a növekedés befejeződését követően is célszerű folytatni a kezelést.

A rekombináns technológiával előállított növekedési hormon kezelés előzményei

Az első növekedési hormon kezelés végzése Raben nevéhez fűződik, aki emberi hypophysis kivonattal kezelte növekedési hormon hiányos betegét. Ezt követően számosan alkalmaztak kadaver humán hypophysisből extrahált növekedési hormon készítményeket a növekedési hormon hiányos gyermekek kezelésére.

A nyolcvanas évek közepén derült fény arra, hogy az extrahált növekedési hormon készítményekkel kezelt páciensek között a Creutzfeldt-Jakob betegség kialakulása fordulhat elő az extrakciós folyamat során bekövetkező slow vírus kontamináció következtében.

A készítményeket a forgalomból kivonták.

Ugyanezen időszakra esett a humán növekedési hormon biotechnológiával történő előállításának kidolgozása. Ezek a készítmények rekombináns DNS technológiával genetikailag módosított E. Coliban vagy emlőssejtekben 191 aminosavból álló növekedési hormont tartalmaznak, amelynek aminosav-sorrendje megegyezik az emberi hypophysisből származó növekedési hormonéval. Az utóbbi évtizedekben fokozatosan bővült a biotechnológiával előállított rekombináns növekedési hormon készítmények alkalmazása.

A kezelés ún. klasszikus és újabb indikációit a 11. táblázat mutatja be

11. táblázat. A növekedési hormon kezelés indikációi

Az ún. klasszikus indikációk

Növekedési hormon hiány

Turner-szindróma

Növekedési retardáció krónikus vesebetegségben

Újabb indikációk

SGA-gyermekek növekedési retardációja

Prader-Willi-szindróma

Cystás fibrosis

Juvenilis rheumatoid arthritis

SHOX gén mutációk okozta növekedési zavar

A növekedési hormon kezelés klasszikus indikációkban

A biotechnológiával előállított növekedési hormon készítményeket először a növekedési hormon hiány különböző formáiban alkalmazták. Majd a Turner-szindrómával összefüggő és

a krónikus veseelégtelenség következtében kialakuló növekedési hormon hiánnyal bővült az indikációs kör.

A növekedési hormon kezelés GHD-ban

A növekedési hormon kezelés a GHD-ban történő alkalmazása a kezelés első indikációját jelenti. A kezelés a GHD minden formájában alkalmazható

A növekedési hormon hiányos állapotokban a *kezelés célja* a növekedési ütem normalizálása, a normális felnőttkori végmagasság elérése, emellett a normális testösszetétel, a normális csont ásványi anyag tartalom, a normális anyagcsere egyensúly és a jó életminőség biztosítása.

A biotechnológiával előállított GH *készítmények alkalmazásának kritériumai* a GHD esetén szigorúak. Amennyiben a növekedés sebessége $< P_3$, illetve 4 cm/év, vagy ennél kevesebb, a testmagasság a kornak és nemnek megfelelő átlagtól legalább -2 SDS-sel eltér, a csontkor a kronológiai korhoz képest legalább 2 éves elmaradást mutat és a GH-elválasztás két stimulációs tesztben nem érte el a 10 ng/ml-es értéket, a GHD-s gyermekek GH terápiában részesíthetők (12. táblázat).

12. táblázat. A növekedési hormon kezelés kritériumai GHD-ban

Jelentős növekedési elmaradás: > 2 SD

Nem kielégítő növekedési ütem: < 3 percentil

Jelentős csontkor elmaradás: > 2 év

Nem kielégítő GH-elválasztás: csúcérték < 10 ng/ml

(két provokációs tesztben)

A GH-készítmények ajánlott dózisa GHD-ban: 12 IU/m²/hét, illetve 0,5 IU/kg/hét, 6–7 napi adagra elosztva, lehetőleg este egyszeri sc. injekció formájában. Alkalmazása az inzulin adagolásához hasonlóan, pen segítségével történik.

A kezelés eredményei az alkalmazás első évében a legjobbak, a behozó (catch up) növekedésnek köszönhetően 8–10 cm-es évi növekedés is elérhető. A későbbiekben a növekedés üteme lassul ugyan, de a normális növekedési ráta biztosítható. Minél fiatalabb a gyermek a kezelés kezdetén, annál jobb végmagasságra számíthatunk. Az idiopathiás és az organikus GH-hiány kezelési esélyeit összehasonlítva, az előbbinél várhatunk jobb

eredményt. A kezelés megszakítása, vagy a GH-kezeléssel együtt folytatott corticosteroid-terápia rontja a hatékonyságot. A kivizsgáláskor talált vagy a kezelés során kialakult hypothyreosist L-T₄ készítménnyel szükséges kezelni. A serdülés időszakában a készítmény dózisát célszerű kissé megemelni.

A növekedési hormon kezelés krónikus veseelégtelenségben

A krónikus veseelégtelenség (CRF) renális osteodystrophia kialakulásához és növekedési retardációhoz vezet. A renális osteodystrophia kialakulásának elsődleges oka, hogy a vesebetegség az 1 α -hidroxiláció károsodásához vezet, s emiatt a 1,25-(OH)₂-cholecalciferol termelődése zavart szenved. Ez azután a Ca felszívódásának kifejezett csökkenését okozza. A csökkent glomeruláris filtráció következtében pedig foszfát-retenció alakul ki. Mindezen hatások szekunder hyperparathyreosist eredményeznek. A növekedési retardáció kialakulása háttérében számos tényező állhat. A CRF-ben a növekedési hormon tesztekben a növekedési hormon elválasztás kapacitása normális. A GH receptor működés csökkenése a GH-R expressziójának csökkenéséből és szignalizáció zavarából adódik. Az IGF-I produkció csökkent, a normális koncentrációt az IGF kötő fehérjék emelkedett szintjével magyarázzák. A kötőfehérje eltérések következtében az IGF-I bioaktivitása csökken. Végeredményben, CRF-ben egy sajátos GH rezisztens állapot alakul ki.

A CRF-ben folytatott GH kezelés esetén a GH-készítmény szükséges dózisa nagyobb, hozzávetőlegesen duplája, a GHD-ban alkalmazottnak. A kezelés eredményét számos tényező befolyásolja: az alapbetegség súlyossága, az életkor a kezelés időszakában, a készítmény dózisa, a GH kezelés mellett alkalmazott egyéb gyógyszerek.

A növekedési hormon kezelés Turner-szindrómában

Turner-szindróma alacsonynövésű, a petefészkek dysgenesisével, következményes sexuális infantilizmussal és változatos csatlakozó szimptomákkal járó tünetegyüttes, melynek kialakulásában az egyik X kromoszóma hiánya vagy az X kromoszóma különböző eltérései a meghatározók.

A leggyakrabban előforduló karyotypus a 45X0, a betegek mintegy 60%-ban észlelhető. A betegek kb. 20%-a a különböző mozaik karyotypussal rendelkezik, a további mintegy 20%-uk esetében pedig az egyik X kromoszóma strukturális eltérései mutathatók ki. Előfordul továbbá, hogy a beteg Y kromoszómával vagy ún. Y-fragmentummal rendelkezik

A Turner-szindróma klinikai megjelenése az érintettek esetében rendkívüli változatossággal észlelhető szomatikus tünetekből, a növekedési retardációból, a szindrómában előforduló

fejlődési rendellenességek tüneteiből és a gonáddysgenesis következményeképpen kialakuló sexuális infantilismus tüneteiből tevődik össze.

A növekedési elmaradás a Turner-szindrómás betegek mindegyikénél észlelhető. Kialakulását az X-kromoszómán, a pseudoautoszómális régió elhelyezkedő SHOX gén (short stature homeobox containing gene) haploinszufficienciájával hozzák összefüggésbe. A növekedési zavarra a kortársaktól való elmaradás fokozatos kialakulása, a praepubertásban a lassú növekedési ütem, a pubertás időszakában pedig a növekedési ráta fokozódásának a hiánya jellemző. A csontkor a pubertás időszakáig általában nem marad el, a későbbiekben retardált csontkor állapítható meg. A növekedés így tovább tart ugyan, azonban a végleges testmagasság átlagosan csupán 140 cm körül van, s ezt még a szülők testmagassága is befolyásolja. A növekedési zavar hátterében a GH elválasztás zavara nem meghatározó. Kialakulásában az oestrogen-hiány is szerepet játszik. Összességében mégis azt fogadják el, hogy a növekedési elmaradás a csontok érési zónájának a növekedési faktorokkal szemben fennálló inszenzitivitásából adódik.

A Turner-szindrómás beteg kezelése komplex feladatot jelent. Magában foglalja a növekedési elmaradás kezelését, a nemi hormonpótló kezelést, a szindróma részét képező vagy ahhoz csatlakozó tünetek vagy betegségek kezelését és a betegek adekvát pszichés támogatásának biztosítását.

A Turner-szindrómás lányok növekedési elmaradásának kezelése jelenleg rekombináns GH-készítmény adásával és anabolikus szteroiddal (oxandrolon) történik. A kezelés bevezetését követően indult tanulmányok bizonyították, hogy a GH-kezelés Turner-szindrómában a végmagasságot kedvezően befolyásolja. Elkezdését 5–6 éves életkorban ajánlják. A GH-készítmény dózisa a prepubertális időszakban 0,7–1,0 IU/kg/hét. A pubertás indukciója idején az adag emelésére van szükség: 1,1–1,3 IU/kg/hét. Ha a növekedési ütem a 2 cm/év érték alá esik és a csontkor a 15 évet eléri, a kezelés abbahagyható. A GH-kezelés eredménye Turner-szindrómában függ a kezelés elkezdésének idejétől, a kezelés időtartamától, az alkalmazott készítmény dózisától, az ösztrogén pótlás módjától. A Turner-szindrómások végmagassága fokozható, ha a GH-kezelést oxandrolonnal egészítjük ki. Ez az anabolikus szteroid a növekedést nagyobb ütemben gyorsítja, mint a csontérést. Adása a GH-készítmény mellett a 8 éves életkortól kezdődően 0,05 mg/kg/nap dózisban javasolt. A GH-kezelés az inzulin-szenzitivitás csökkenését eredményezi, emiatt a szénhidrát anyagcsere rendszeres ellenőrzése szükséges a kezelés alatt.

Turner-szindrómában a nemi hormonok pótlásának célja a feminizáció és pubertás biztosítása a növekedés prognózisának megzavarása nélkül, a kezelés egyúttal az osteoporosis

kialakulásának megelőzését is szolgálja. A kezelés indítását általában a 12 éves életkorban ajánlják, alacsony dózis alkalmazásával, ami egy év után emelhető. Ha áttörésszerű vérvés jelentkezik, az oestrogen adása ciklikusan folytatandó, s progesteron-készítménnyel egészítendő ki.

A csatlakozó tünetek vagy betegségek kezelése és a pszichés támogatás biztosítása is fontos feladata a gondozó orvosnak.

A Turner-szindrómás leányok komplex kezelése a végmagasságuk növekedését eredményezi és ez a társadalmi beilleszkedésük lehetőségét számottevően képes javítani.

A növekedési hormon kezelés új indikációiban

Az utóbbi időben a növekedési hormon kezelés klasszikus indikációi mellett számos tanulmány keretében vizsgálták a terápia hatását további indikációs területeken. A gesztációs idejükhöz képest kis hosszal/súllyal születettek (SGA) közül azok esetében, akik növekedési elmaradása még kisdedkorban is jelentős, a bioszintetikus GH-készítmények adása sok országban már elfogadott kezelési eljárást jelent. Ezzel szemben Prader-Willi szindrómában, cystás fibrosisban és hosszútávú glucocorticoid kezelés következtében kialakult növekedési retardációban a rekombináns növekedési hormon kezelés még nem általánosan elfogadott.

A növekedési hormon kezelés SGA-ban

A gesztációs korához kisebb újszülött esetében a születési súly és/vagy a születési hossz az adott populáció átlagértékéhez viszonyítva legalább 2 SD értékkel kisebb, vagy a gesztációs korra vonatkoztatott 3 percentiltől kisebb.

Az SGA kialakulásának okairól, az SGA esetén kimutatható endokrin eltérésekről és a késői anyagcsere-következményekről az előzőekben már volt szó, itt ezért csak a rekombináns növekedési hormon kezelés indokoltságával és gyakorlatával foglalkozunk.

Az SGA gyermekek egy hányada még a kisdedkor végére sem hozza be a növekedési elmaradását. Esetükben az GH-IGF-I tengelynek különböző funkcionális eltérései mutathatók ki. Egy részükben a GH- elválasztás zavara észlelhető: a GH elválasztás kapacitását vizsgáló provokációs tesztekben a GH koncentráció emelkedése nem kielégítő ilyenkor. A spontán GH szekréció zavarát pedig SGA-ban az alacsony pulzus-amplitudójú és gyors frekvenciájú elválasztási mintázat megfigyelése bizonyítja. Az esetek további hányadában a GH-elválasztás megtartott, s esetenként provokációt követően még fokozott válasz is mérhető lehet. A jelenség hátterében a GH-érzékenység csökkenését feltételezték. Leírták emellett az IGF-I rezisztencia előfordulását is.

A növekedési hormon kezelés célja SGA-ban hármas: a catch up growth indukciója, majd a növekedési ütem normalizálása, és ezáltal a végmagasság javítása. Az eddigi tapasztalatok szerint a kezelésben részesülő SGA gyermekek esetében a növekedési ütem fokozódása és a behozó növekedés bekövetkezte észlelhető. A testösszetétel is kedvezően alakul: a test zsírtartalom csökken, az izomtömeg nő, az izomerő fokozódik. A kezelés hatására kedvező metabolikus változások következnek be: a vérnyomás csökken, a lipoprotein-anyagcsere paraméterei kedvezően alakulnak, a csontdenzitás növekedése is kimutatható. A kezelés során a glukóz tolerancia átmeneti csökkenése mutatható ki. Kedvező pszichomentális hatásról is beszámoltak.

A növekedési hormon kezelés Prader-Willi szindrómában

A szindrómát az obesitas mellett a hypotóniás izomzat, a hypogonadismus, a mentális retardáció, valamint a típusos arc és az acromicria jellemzik. Újszülött- és korai csecsemőkorban már feltűnik az izomhypotónia, ami kifejezett mértékű is lehet. Az obesitas kisdedkortól fokozatosan alakul ki. Gyermekekben már nagyfokú elhízás lehet jelen, s rendszerint ekkorra súlyos mértékű a mentális retardáció is. Az acromicria már kisdedkortól kezdve feltűnik, s a halszerű száj, nyomott orr, mandula formájú szemek miatt jellegzetessé válik az arckifejezés. A növekedés üteme lassú. Gyakori a cryptorchismus, nyilvánvalóvá válik a fejlődéssel a hypogonadismus is. A vezető tünetekhez számos egyéb fejlődési zavar (strabismus, microdontia, zománchyoplasia társulhat). Gyakoriak a bizarr étkezési szokások; nem ritka a diabetes mellitus kialakulása, mely a felnőtt típusnak felel meg.

A tünetek és az anyagcsere-eltérések kialakulásának oka a 15 kromoszóma p11-13 régiójának különböző eltérései. Az esetek 70-75%-ában a régió paternális eredetű részének deléciói mutathatók ki, 20-25%-ában maternális disomia észlelhető, 2-5%-ban az imprinting centrum mutációi vannak jelen, 1 % körül pedig kiegyensúlyozott transzlokáció található. A betegség autoszómális domináns módon öröklődik.

A Prader-Willi szindrómában észlelhető növekedési retardáció hátterében kimutatható a GH-IGF-I tengely működészavara: a GH-elválasztás és az IGF-I szint egyaránt csökken. A rekombináns GH készítmények adásával folytatott tanulmányok eredményei szerint a GH kezelés hatására a növekedési ráta nő. A test összetétel javul: a zsírintes testtömeg nő, a test zsírtartalma csökken. A respirációs funkciók javulása is kimutatható. A kezelés kedvező hatással van a fizikai megjelenésre és a pszichoszociális funkciók alakulására is. Mellékhatásként a szénhidrát-anyagcsere zavara jelentkezhet, ezért rendszeres ellenőrzés

biztosítása szükséges. A gyors növekedés hatására a szindrómában előforduló scoliosis rosszabbodására számíthatunk.

A növekedési hormon kezelés cystás fibrosisban

A cystás fibrosis autosomalis recesszív módon öröklődő betegség. Alapját a clorid-csatorna transzmembrán regulátor (CFTR) 7 q31.2 kromoszóma régió lokalizált génjének mutációi képezik. A fehérje hiánya vagy csökkent aktivitása az elektrolit-transzport generalizált zavarához vezet, ami az exocrin mirigyek viszkózus nyák-elválasztását és obstrukcióját okozza. A betegség fő megnyilvánulási formái az exocrin pancreas-elégtelenség és a légzőszervi elváltozások, krónikus légúti obstrukcióval és következményes hypoxiával. A krónikus betegséget malnutrició, katabolizmus, a növekedés elmaradása jellemzi. A GH-IGF-I-tengely működésének vizsgálati eredményei szerint a GH-elválasztási kapacitás és az IGF-I szint is normális, szöveti szintű hatáscsökkenés fennállása valószínűsíthető.

A betegségben a rekombináns növekedési hormon kezelés legfőbb célja a katabolikus állapot befolyásolása. Az eddigi tanulmányokban a kezelés hatására a növekedés üteme fokozódik, az IGF-I szint nő, a fehérje-anyagcsere javul, dokumentálható a respirációs funkciók javulása is, az izomtömeg növekszik, s a munkavégző képesség is fokozódik. Az eddigiekben a rövid ideig tartó kezelések biztonságosnak bizonyultak, mindazonáltal további tanulmányok szükségesek a rekombináns növekedési hormon terápia helyének meghatározására a cystás fibrosis komplex kezelésében.

A növekedési hormon kezelés juvenilis rheumatoid arthritisben

A juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) krónikus gyulladásszerű betegség, melynek tünetei közé tartozik az esetenként igen kifejezett növekedési retardáció és a malnutrició. A növekedés elmaradása nem írható csupán a glucocorticoid kezelés számlájára, hiszen a jelenség már a szteroid-éra előtt is ismert volt. A GH-IGF-I tengely működésének vizsgálata azt mutatta, hogy az érintettek esetében a provokációs stimulusokra bekövetkező GH-elválasztás normális, az IGF-I szint csökkenése viszont kimutatható. Ez a konstelláció csökkent GH-hatás fennállására utal. Kialakulásában a fokozott citokin-termelés szerepét meghatározónak tartják. A kevés és relatív kis esetszámú tanulmány eredményei szerint a bioszintetikus GH-kezelés hatására a növekedés ráta nő, a testösszetétel javul, a csont ásványi anyag tartalma fokozódik. A kezelés eredménye függ a betegség súlyosságától, a szteroidterápia hosszától és az alkalmazott készítmény dózisától, valamint a növekedési elmaradás mértékétől. A kezelés

mellékhatásaként a szénhidrát-anyagcsere zavara alakulhat ki. A biológia terápia sikere a betegség kezelésében az GH-kezelés szükségességét csökkentheti.

Növekedési hormon kezelés a SHOX gén mutációi okozta növekedési zavarokban

A SHOX gén mutációi izolált alacsonynövéshez, a Leri-Weill szindróma és a Langer féle mesomeliás dysplasia részét képező növekedési zavarhoz vezetnek. A genetikai diagnosztika kidolgozása a GH-kezelés egy új indikációban történő alkalmazásához vezetett.

A növekedési hormon kezelés a növekedés befejeződését követően

A rekombináns GH-kezelés növekedés befejeződését követő alkalmazásának indokoltságát két felismerés alapozta meg. Elsőként az ún. átmeneti periódus (transition period) koncepcióját említjük. A növekedés befejeződésétől a teljes szomatikus és pszichés érés eléréséig egy viszonylag hosszú fejlődési periódus különíthető el, melyben a GH-hatás szerepe alapvető fontossággal bír. A második ismeretkör a felnőttkori növekedési hormon hiány tüneteinek és következményeinek részletes feltárása és megismerése. Az átmeneti periódusban az optimális növekedési hormon hatás biztosítása szükséges a csont normális ásványi anyag tartalmának eléréséhez, a normális testösszetétel biztosításához, az izomzat normális fejlődéséhez, a normális lipid-szintek fennmaradásához és a normális kardiovaszkuláris működéshez is. A felnőttkori GH-hiány következményeinek feltárása pedig- a fentiekkel összhangban – azt mutatta ki, hogy a megfelelő GH-hatás hiányában a test zsírtartalmának növekedése, a zsírmassza csökkenése és a csont ásványi anyag tartalmának csökkenése következik be. Inzulínrezisztencia mutatható ki, a lipid-profil az atherogen dyslipidaemia jellegzetességeit mutatja, és akcelerált atherosclerosis kialakulása következik be. A kardiális teljesítőképesség és a munkavégző képesség csökken, az életminőség romlik. Kimutatható a mortalitás emelkedése is. Mindezek miatt vált elfogadottá, hogy GHD esetén a növekedés befejeződését követően, az átmeneti periódusban, továbbá a felnőttkori GHD eseteiben szükséges a GH-pótlás biztosítása.

Azon gyermekek esetében, akik GHD miatt rekombináns növekedési hormon kezelésben részesülnek, a növekedés befejeződését követően szükséges meggyőződni arról, hogy fennáll-e, illetve milyen fokban áll fenn a növekedési hormon hiánya. A GHD újratestelésére van tehát szükség, amit a gyermek- és a felnőttkori GHD eltérő kritériumai indokolnak (gyermekkorban < 10 ng/ml, felnőttkorban <3–5 ng/ml GH csúcérték határa a GH provokációs tesztekben). A felnőttkor kezdetén akkor számíthatunk súlyos GHD fennállására, ha a GHD organikus okok vagy genetikai hibák következtében alakult ki, ha többszörös

hypophysis hormon hiány áll fenn, ha a korábbi MRI vizsgálat eredménye számottevő morfológiai eltérést mutatott ki.

Ha az újratestelés a GHD fennállását igazolja, indokolt a GH-kezelés felnőttkori kezdő dózissal történő újraindítása. A későbbiekben a készítmény dózisének emelése az IGF-I szint alapján történik. Figyelembe vehető, hogy a fiatalabbak az időseknél, a nők a férfiaknál nagyobb dózist igényelnek. A rendszeres ellenőrzés az IGF-I és az anyagcsere-paraméterek alapján történik.

A recombináns humán növekedési hormon kezelés mellékhatásai

A GH-kezelés ritka mellékhatásai általában a kezelés korai szakaszában jelentkeznek. Átmeneti lokális reakció az injekció beadása helyén, folyadékretenció, perifériás oedema, arthralgia, myalgia fordulhat elő. Észleltek antitestképződést is, ezért a kezelésre nem reagáló betegeknél az ellenanyagok kimutatására irányuló vizsgálatot ajánlott elvégezni. Előfordulhat a benignus intracranialis hypertensio kialakulása és a femurfej epiphyseolysis is.

Malignus betegségek kezelése következtében kialakult GH-hiány kezelése esetén a relapsus jeleit figyelni szükséges, bár nincs bizonyíték arra, hogy a GH-terápia a korábban agydaganat, illetve leukaemia miatt kezelésben részesült gyermekeknél növelné a relapsus valószínűségét. A GH-kezelés csökkent glükóztoleranciát és dózis-dependens izulinrezisztenciát okozhat, ezért minden GH-kezelt beteg szénhidrátháztartása rendszeresen ellenőrizendő.

Következtetések

A fentiek alapján megállapítható, hogy a bioszintetikus növekedési hormon kezelés bizonyítottan hatásos a növekedési hormon hiány különböző formáiban, a krónikus veseelégtelenségben kialakuló, a Turner-szindróma részét képező és az SGA gyermekek egy csoportjában észlelhető növekedési retardációban. Alkalmazása perspektivikusnak tekinthető további gyermekgyógyászati kórképekben is. A kezelés súlyos GH-hiány esetén szükséges a tranzíciós periódusban és a felnőttkorban is. A kezelésnek számottevő mellékhatása nincs.

PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK

A pajzsmirigy működése, vizsgálatának lehetőségei, a pajzsmirigybetegségek spektruma

A pajzsmirigyhormonok termelése és hatásai

A pajzsmirigy meghatározó szerepet játszik a jódanyagcserében és működésének fő funkciója a pajzsmirigyhormonok: a thyroxin (T_4) és a trijódthyronin (T_3) képzése. A pajzsmirigyhormonok hatása alapvető a sejtanyagcsere számos folyamatának szabályozásában, a növekedésben továbbá az idegrendszer pre- és posztnatális fejlődésében.

A pajzsmirigy hormonok képzését a hypophysis thyreotrop hormonja (TSH) és a rendelkezésre álló jódmennyiség szabályozza. A pajzsmirigy folliculáris sejtjei a bazális membránon lokalizált Na/jodid transzporter (NIS) közreműködésével, aktív transzport révén veszik fel a jódot. A sejtekben szintetizálódik a thyreoglobulin (Tg), ami exocytosis útján a folliculáris lumenbe kerül. Az apikális membránon elhelyezkedő pajzsmirigy-peroxydáz (TPO) enzim a felvett jód oxydációját, majd a Tg thyrosyl gyűrűjeihez történő kötődését (organifikáció) katalizálja. A keletkezett monojód- és dijódthyrosinok (MIT és DIT) összekapcsolódását is segíti a Tg molekulán, ami a T_4 és a T_3 képződését eredményezi. A pajzsmirigyhormonok szekréciója a raktáruól szolgáló kolloidból az ún. kolloid-endocytosis folyamata révén valósul meg: a pajzsmirigysejtbe visszakerült kolloid hidrolízisét követően szabaddá váló T_4 és a T_3 , s a MIT és a DIT is, a keringésbe kerül. A MIT és DIT dejodinációját követően a jód a pajzsmirigysejtekbe kerül vissza.

A pajzsmirigyhormon-képzés fő regulátora a hypophysis thyreotrop hormonja (TSH). A TSH molekula, mint a többi hypophysis glycoprotein hormon, közös α - és specifikus β -alegységből áll. Hatásait a thyreocyták specifikus receptoraihoz kötődve fejti ki. A TSH-receptor (TSH-R) a G-proteint kötő receptorok családjába tartozik. Hét transzmembrán egységből áll, melyeket extra- és intracelluláris kacsok kapcsolnak össze, s ezt a transzmembrán szakaszt aminoterminális extracelluláris és carboxyterminális intracelluláris szakasz egészíti ki. A G-protein az intracelluláris jelátviteli mechanizmusban játszik szerepet. A TSH a cAMP jelátviteli úton a Tg, TPO és NIS gének működésére hatva fokozza a jódfelvételt, az organifikációt, a pajzsmirigyhormon-képzést és szekréciót. Stimulálja a folliculáris sejtek proliferációját és növekedését. A TSH szekréciója a hypothalamikus thyreotrop releasing

hormon (TRH) pozitív és a pajzsmirigy hormon negatív feedback kontrollja alatt áll. A TRH fokozza a hypophysis TSH szintézisét, a pajzsmirigyhormon pedig a hypothalamus és a hypophysis szintjén hatva a TRH és a TSH szekrécióját egyaránt csökkenti.

A pajzsmirigy T_4 -t és T_3 -t egyaránt képez, a biológiailag hatékonyabb T_3 négyötöde azonban a pajzsmirigyen kívül (főleg a májban) dejodináció útján képződik a T_4 -ből. A T_3 a thyronin molekula külső gyűrűjének a dejodinációja révén keletkezik, a belső gyűrű dejodinációja pedig a hormonalisan inaktív reverse (r) T_3 képződéséhez vezet; a dejodináció az I. illetve a II. típusú dejodináz hatására következik be. Az egyes szövetek eltérő és változó dejodináz enzim-aktivitása a szükségletnek megfelelő pajzsmirigyhormon kínálat biztosítására sajátos adaptív mechanizmust jelent. A T_4 és a T_3 kötőfehérjékhez kapcsolódva jut a célsejtekhez. A pajzsmirigyhormonok kötőfehérjéi a thyroxin-kötő globulin (TBG), praealbumin és az albumin, közülük a TBG a legfontosabb kötőfehérje. A pajzsmirigyhormon-hatás a szabad hormonfrakció függvénye.

A pajzsmirigyhormon-hatás specifikus nukleáris pajzsmirigyhormon-receptor (TH-R) működése révén jut érvényre. A TH-R a nukleáris receptorok nagy családjába tartozik, a szteroid-hormon, a D-vitamin és a retinoid receptorokkal együtt. E receptorok ligand regulálható transzkripciós faktorok: kötik a ligandot és kapcsolódnak a target gének enhancer elemei DNA szakaszaihoz. A hormon-receptor kötődés ezúton a pajzsmirigyhormon dependens gének transzkripciós aktivitását befolyásolva vezet a hormonhatás kialakulásához. A pajzsmirigyhormonok fokozzák a hőtermelést, a víz és az iontranszportot, gyorsítják a szubsztrát-turnovert, az aminosav és a lipid-anyagcserét. Potenciálják a catecholamin-hatást. Csecsemő és gyermekkorban a növekedés és az idegrendszeri fejlődésben meghatározó szerepet játszanak.

A pajzsmirigy embriogenesisise és perinatális működése

A magzati pajzsmirigy szöveti szerkezete a 10–12. gesztációs hétre alakul ki, s a pajzsmirigy képessé válik a hormontermelésre. Ezt követően a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely működésének funkcionális érése következik be, ami a hormonképzés fokozódásában és a reguláció kialakulásában nyilvánul meg. A fejlődés nem autonóm módon történik, a placenta az anyai T_4 számára átjárható. A pajzsmirigyhormon-hatásra az idegrendszer fejlődéséhez már a magzati fejlődés korai szakaszában szükség van. Ezt a periódust az idegsejtek multiplikációja, migrációja és az idegrendszer strukturális organizációja jellemzi, az ehhez szükséges T_3 mennyiség az anyai T_4 forrásból származik. A késői magzati szakaszra a gliasejtek multiplikációja, migrációja és a myelinizáció folyamata jellemző, a szükséges T_3

mennyiséget ekkor már az anyai forrás mellett a magzat saját T_4 termelése is biztosítja. Az idegrendszer fejlődésének posztnatális szakaszát pedig a funkcionális érés jellemzi, az ehhez szükséges T_3 mennyiség az újszülött saját T_4 képzéséből (és addicionálisan exogen T_4 forrásból) származik. Mindez azt jelenti, hogy a magzat illetve az újszülött idegrendszeri fejlődését a magzati fejlődés korai időszakában az anyai hypothyroxinaemia, későbbi időszakában a magzati pajzsmirigyműködés különböző eredetű zavarai, a posztnatális életben pedig az újszülött nem kezelt hypothyreosisa veszélyeztethetik.

A megszületést követően az újszülött pajzsmirigyműködésében drámai változás következik be. A TSH-szint 30 percen belül az extrauterin környezet hatására jelentős mértékben megemelkedik, s ezt a T_4 -szint számottevő, mintegy 50%-os emelkedése követi. A TSH és a T_4 szint a 4–5. életnapra csökken az újszülöttkor további szakaszában észlelhető értékekre. A koraszülöttek esetében a változások iránya azonos, a mértéke azonban kevésbé kifejezett. Az újszülöttkort követően a csecsemő- és a gyermekkor folyamán a pajzsmirigyhormonszintek és a TSH-koncentráció további, de igen mérsékelt csökkenése következik be.

A pajzsmirigyműködés vizsgálatának lehetőségei

A pajzsmirigy működésének vizsgálatában a *hormonvizsgálatok* állnak az első helyen. A T_4 , a T_3 és a TSH szérumszintjét általában radioimmunoassay (RIA) vagy a telítési analízis más módszerével határozzák meg. A T_4 és a T_3 mérési módszerek az össz-pajzsmirigyhormon koncentráció meghatározására alkalmasak. Eredményeiket a pajzsmirigyhormon-kötő fehérjék koncentrációjának eltérései torzíthatják és megváltoztathatják az össz- és a szabad pajzsmirigyhormon szintek arányát. A pajzsmirigyhormonoknak anyagcsere szempontból viszont csak a szabad, kötőfehérjékhez nem kapcsolt frakciója a hatásos, ezért a szabad pajzsmirigyhormon szint ismerete nagy fontosságú. A szabad T_4 (fT_4) és a szabad T_3 (fT_3) szérumszintje közvetlenül meghatározható.

A thyreotrop releasing hormon (TRH) teszt végzése a TSH szérumszintjének TRH-készítmény adása (iv. 7 μ g/ttkg) után történő vizsgálatát jelenti. Alkalmazásának jelentősége a gyermekkorban hypothyreosis-formák differenciális diagnosztikájában van. Primer hypothyreosisban a bazális TSH szint emelkedett, a TRH adása utáni TSH válasz pedig fokozott és elhúzódó. A szekunder (hypophysis eredetű) és a terciér (hypotalamikus eredetű) hypothyreosis a bazális TSH meghatározása alapján nem különíthető el, mert mindkét formában csökkent TSH szint mérhető. A TRH-teszt végzésekor azonban szekunder hypothyreosisban számottevő TSH válasz nem következik be, míg a terciér formában a normális vagy később jelentkező válasz kimutatható. Korábban a TRH-teszt végzését a

hyperthyreosis diagnosztikájában is alkalmazták a kétes esetek bizonyítására, minthogy a TRH adására hyperthyreosisban számottevő szintemelkedés nem következik be. Ma már a teszt alkalmazását e célra a szenzitív TSH meghatározás feleslegessé teszi, mert e módszerrel a kis TSH koncentrációk is mérhetők.

A pajzsmirigy *képalkotó eljárásai* közül az ultrahangvizsgálat elsőként alkalmazandó, mert noninvazív és sugárterheléssel nem jár. Nemcsak a pajzsmirigy nagyságának megállapítását teszi lehetővé, de a szöveti szerkezet megítélését is, s felvilágosítást ad a nyaki nyirokcsomók állapotáról is. A thyreoiditisek és a göbös pajzsmirigy-eltváltozások diagnosztikájában kiemelt szereppel bír. A pajzsmirigy szcintigráfias vizsgálata ^{99m}Tc-pertechnettal a gyermekkorban is alkalmazható eljárás, a radiojóddal végzett vizsgálattal azonos képet ad, de kisebb sugárterheléssel jár. Végzése a göbös pajzsmirigy-eltváltozások diagnosztikájában fontos. A pajzsmirigy malignus eltváltozásának gyanúja esetén szükség lehet a ^{99m}Tc-MIBI szcintigráfia végzésére is.

A különböző *pajzsmirigy autoantitestek kimutatására* számos módszert dolgoztak ki. A gyakorlatban legikább a pajzsmirigy-peroxydáz (TPO) és a thyreoglobulin (Tgl) elleni autoantitestek és a pajzsmirigystimuláló immunglobulin (TSI) vizsgálatát alkalmazzák. A TPO autoantitest meghatározásának a thyreoiditisek diagnosztikájában kiemelt szerepe van, mert eredménye jól korrelál a vékonytű aspirációs cytológiai vizsgálat leletével. A kemilumineszcens immunoassay módszere rekombináns TPO-t használ, ami magas specificitást és szenzitivitást biztosít. A TSI vizsgálatára a kompetitív radioreceptor assay (TRAK) eljárást alkalmazzák.

A pajzsmirigy *vékonytű-aspirációs cytológiai vizsgálata* a gyermekkorban is alkalmazható eljárás. A vizsgálat a pajzsmirigy gyulladós betegségeinek felismerésében és a göbös pajzsmirigy-eltváltozások differenciális diagnosztikájában, a malignitás megítélésében nyújt nagy segítséget.

A pajzsmirigyműködés zavarainak áttekintése

A pajzsmirigyműködés gyermekkori zavarai számos szempont szerint, így a megjelenés időpontja, a patogenetikai tényezők és a szóba jövő patomechanizmusok, a morfológiai eltérések és a pajzsmirigyfunkciók alakulása alapján, osztályozhatók. A pajzsmirigy-betegségek manifesztációja szerint beszélhetünk újszülött- és csecsemőkori, gyermek- és serdülőkori kórformákról. Az etiológiai felosztás nagy csoportjai a jódhány, mint meghatározó jelentőségű exogen tényező miatt kifejlődő, a genetikai zavarok következtében kialakuló és az autoimmun patomechanizmus alapján létrejövő pajzsmirigybetegségek.

A funkcionális alapon történő felosztás pedig hyperthyreosis, euthyreosis és hypothyreosisal járó betegségeket különít el. Ezen beosztások bemutatása helyett a következőkben a pajzsmirigybetegségeket gyakorlati szempontból hypothyreosis, hyperthyreosis és strúmával járó kórformákra osztva ismertetjük, utalva az átfedésekre. Először a congenitalis hypothyreosis témakörét tekintjük át, majd a juvenilis lymphocytás thyreoiditist, ami a gyermekkori szerzett hypothyreosis leggyakoribb oka, mutatjuk be. Ezután a gyermekkori hyperthyreosis-formákkal foglalkozunk és a gyermekkori jóddhiányos strúma témakörét tárgyaljuk, végül a gyermekkori göbös strúma kérdését foglaljuk röviden össze.

Congenitális hypothyreosis

Definíció

A congenitális hypothyreosis gyűjtőfogalom. Ide soroljuk mindazon hypothyreosis-formákat, függetlenül a háttérben álló etiológiai és patogenetikai tényezőktől, amelyek esetében a pajzsmirigyműködés csökkenése biokémiai módszerekkel már a megszületéskor igazolható. A congenitális hypothyreosisal gyakran szinonim fogalomként használják a kretinismus kifejezést. Mások viszont megkülönböztetik a neurológiai kretinizmust és a hypothyreoid kretinizmust. Az előbbi tulajdonképpen súlyos idegrendszeri tünetekkel járó hypothyreosis. Egyesek csupán ezt az állapotot illetik a kretinismus kifejezéssel, a nem idegrendszeri formára pedig egyszerűen a congenitalis hypothyreosis megjelölést használják. Endémiás kretinismus alatt azt értik, ha a veleszületett hypothyreosis esetei a jóddhiánnyal jellemzett területen tömegesen észlelhetők. Ilyenkor egyes területeken a neurológiai kretinismus, másokon a hypothyreoid kretinismus észlelhető.

A pajzsmirigyműködés elégtelensége magának a pajzsmirigynek, ritkábban a hypophysisnek vagy a hypothalamusnak a károsodása miatt következik be, és eszerint primer, szekunder vagy terciér hypothyreosisról beszélünk.

Epidemiológia

Az újszülöttkori hypothyreosis szűrővizsgálatok eredményei szerint a congenitalis hypothyreosis gyakorisága 1:3000 – 1:5000 újszülöttre tehető. Az esetek döntő hányada primer hypothyreosisnak felel meg.

Etiológia, pathogenesis

A congenitális hypothyreosis primer, szekunder vagy terciér formái különböző *etiológiai tényezők* következtében jöhetnek létre (13. táblázat).

13. táblázat. A congenitalis hypothyreosis etiológiája

Primer formák

A pajzsmirigy dysgenesise

A hormonképzés zavarai

Transzplacentális faktorok

Szekunder formák

Hypophysis hypoplasia

A TSH csökkent elválasztása

Jódhiány

Terciér formák

Hypothalamus fejlődési zavar

A TRH termelés csökkenése

A primer formák között leggyakrabban a pajzsmirigy *fejlődési zavara* (dysgenesis) szerepel okként: a mirigy teljes vagy részleges hiánya és rendellenes elhelyezkedése (pl. a thyreoidea lingualis) egyaránt előfordul. A dysgenesis többnyire sporadikus megjelenésű, további hányada familiáris. A pajzsmirigy szöveti fejlődésének szabályozásában transzkripció faktorok (TTF-1, TTF-2, PAX-8) szerepét bizonyították. E faktorok képződésének genetikai hibái a pajzsmirigy dysgenesist okozzák. A TTF-1 génjének (gl: 14q13–21) deléciója hypothyreosist okoz, s respirációs szindrómával is együtt jár, a TTF-1 pulmonális expressziója miatt. A TTF-2 gén (gl: 9q22.3) mutációi athyreosis és pajzsmirigy ectopia kialakulásához vezet, s szájpadasadék is társulhat. A PAX-8 gén (gl: 2q12-14) mutációja pedig a pajzsmirigy hypoplasiáját, hemiagenesiáját és ectopiáját okozza, vesefejlődési rendellenesség, cryptorchismus is társulhat.

A *pajzsmirigyhormon-szintézis zavarai* hátterében is számos genetikai eltérést mutattak ki. A *natrium-jodid-symporter* (NIS) a jód aktív transzportját szabályozó fehérje. A NIS gén (gl: 19p12-13.2) több mutációja ismert, melyek a jódfelvétel (jodináció) csökkenését, strúma és hypothyreosis kialakulását okozzák. A *pajzsmirigy-peroxidáz* (TPO) haem-tartalmú

glycoprotein, a jód oxidációját és a jódthyrosinok összekapcsolását katalizálja. Génjének (gl: 2p25) mutációi az organifikáció (jodizáció) defektusához vezetnek. Az ún. *pendrin fehérje* génjének (gl: 7.q31) is számos mutációja ismert, melyek következménye az organifikációs zavar congenitalis strómával és halláscsökkenéssel (Pendred-szindróma). A *thyreoglobulin* (Tg) a pajzsmirigyhormon szintézis matrixát képezi. A Tg gén (Gl: 8q24,2–24,3) mutációi kóros thyreoglobulin-képződéshez vezetnek, s a pajzsmirigyhormon szintézis csökkenése következtében hypothyreoid strúma alakul ki. A *TSH-receptor* (TSH-R) génjének (gl: 14.q31) mutációi csökkent pajzsmirigyhormon-képzést okoznak, mert a TSH-érzékenység csökkenése következik be.

A *jódhiány szerepe* is jobban értelmezhetővé vált az anyai és magzati pajzsmirigyműködés kapcsolatára vonatkozó adatok birtokában. Bizonyították ugyanis, hogy a placenta a pajzsmirigyhormonok számára átjárható, másrészt hogy az anyai T₄ szint alakulása a magzati idegrendszer fejlődésében nagy fontossággal bír. A magzati agy fejlődésének az idegsejtek multiplikációjával, migrációjával és strukturális organizációjával jellemezhető korai fázisához elengedhetetlen a pajzsmirigyhormonok jelenléte, amit e fejlődési periódusban csak az anyai forrás biztosíthat. A magzat azonban a T₄ hasznosítására képtelen, az anyai T₄ a magzati agyban T₃-má konvertálódik. A T₃ nukleáris receptorait már a magzati pajzsmirigyműködés megindulása előtt ki lehet mutatni. Az anyai T₄ inadekvát átvitele a terhesség első szakaszában a magzati agyfejlődés számára T₃ deficienciát eredményez, és ennek következménye az ún. neurológiai kretinizmus kialakulása lesz. Ha viszont az anyai T₄ szint csökkent volta a magzati pajzsmirigyműködés beindulása előtt a kritikus szintet nem éri el, de később a jódhiány miatt a magzat pajzsmirigyműködése károsodik, congenitalis hypothyreosis alakul ki. Az agyfejlődés következő szakaszához, ami gliasejtek multiplikációval, migrációval, myelinizációval jellemezhető és a harmadik trimesztertől kezdődik, a pajzsmirigyhormon-mennyiséget az anyai és a magzati pajzsmirigyműködésnek együtt kellene biztosítaniuk. Ennek azonban az anyai hypothyroxinaemia és a magzati pajzsmirigy jódhiány miatt bekövetkezett működészavara szabhat határt, és kevésbé súlyos, részben reverzibilis idegrendszeri károsodás következhet be. A megszületéssel azonban az anyai T₄ transzfer megszűnik, s ilyenkor a központi idegrendszer fejlődéséhez még posztnatálisan is szükséges pajzsmirigyhormon nem áll rendelkezésre. – Ez a helyzet persze bármilyen eredetű magzati pajzsmirigy-károsodás esetén bekövetkezik, a korai kezelésbe vétel ezért elengedhetetlen.

Egyes *gyógyszerek* szedése a terhesség alatt, továbbá az *anyai radiojód-terápia* is congenitális hypothyreosist okozhat. Hypothyreosishoz vezet a TSH-receptort *blokkoló anyai antitestek* (TRB-Ab) transplacentalis átvitele is.

A szekunder és a terciér hypothyreosis a hypophysis vagy a hypothalamus defektusai következtében alakul ki. Mindkét típus esetében öröklött és szerzett formák egyaránt előfordulnak. A hypophysis hormonok kombinált hiánya részjelenségeként létrejövő hypothyreosis öröklött formáit a PIT-1, a PROP-1, az LHX3 és a HESX-I transzkripciósfaktorok génjeinek mutációi okozzák (l. előbb). Ezek a faktorok a hypophysis fejlődésében játszanak szerepet, s a mutációk esetén a hypophysis hormonok képződése elégtelen lesz. A TSH hiány az újszülött- és a csecsemőkorban még nem észlelhető, a gyermekkor folyamán alakul ki. A centrális congenitalis hypothyreosis a TRH-receptor génje (gl: 8.q) mutációjának következménye is lehet. A TSH-gén (gl: 1.p22) mutációja okozta forma is ismert, amit abnormalis szerkezetű β -TSH jellemez. Ezekben a formákban izolált centrális hypothyreosis áll fenn.

A congenitalis hypothyreosis sajátos formája a pajzsmirigyhormon-rezisztencia, amikor is TH-R működésének genetikai zavara következtében a hypothyreosis tünetei alakulhatnak ki, noha emelkedett pajzsmirigyhormon-szintek észlelhetők (l. később).

Tünetek, klinikai kép

Megszületéskor a betegség tünetei hiányozhatnak. A mozgásszegénység, a hypothermiára való hajlam, az etetési nehézség már az első héten feltűnhet; hasi distensio, hányás, obstipáció is jelentkezhet. A kutacsok tágak, a varratok szélesek. Elhúzódó sárgaság gyakran észlelhető. A későbbiekben bővül a tünetek köre. Jellemző a nagy alvásigény, a kevés, rekedt sírás, a feltűnő "jóság". Megtekintéskor puffadt, mimikaszegény arcot, távolülő szemeket, nyitott szájat, nagy előeső nyelvet figyelhetünk meg. Gyakran találunk köldöksérvet, hideg, száraz bőrt, lassú reflexeket. Néhány hónapos korban már a klasszikus klinikai tünetegyüttes figyelhető meg: a fentiek mellett feltűnő a szellemi elmaradás, lassú a statikai fejlődés, erősen késik a fogzás, és súlyossá válik a növekedés elmaradása.

Újszülöttkori szűrővizsgálat

Mínt hogy a betegség tünetei az első élethetekben nem specifikusak, a kezelésbe vétel ideje viszont a prognózis szempontjából meghatározó, e gyakori betegség újszülöttkori szűrése feltétlenül indokolt. Ez a 3–4. életnapon szűrőpapírra levett vérminta TSH-tartalmának meghatározásával végezhető el.

A TSH meghatározást alkalmazó szűrési módszer érzékeny és alkalmazásakor kevés a fals pozitív esetek száma. A valódi és a kompenzált primer hypothyreosis szűrésére alkalmas, a szekunder és a terciar hypothyreosis valamint az átmeneti, TSH emelkedéssel nem járó hypothyroxinaemia kimutatására nem képes. A TSH meghatározáson alapuló szűrőprogramok mégis elterjedtek, minthogy azok a hypothyreosis-formák, melyek kimutatására nem alkalmasak, az összes congenitalis hypothyreosis esetnek csupán mintegy 5%-át teszik ki, szerencsére általában nem közvetlenül a megszületést követően manifesztálódnak, nem eredményeznek kifejezett pajzsmirigyhormon-hiányt, és így súlyos mentális retardációval nem járnak.

Diagnosztika

A szűrővizsgálattal kiemelt újszülöttek esetében a hormonvizsgálatok vénás vérmintából történő elvégzése és az eredmények körültekintő értékelése szükséges. A diagnózis az alacsony pajzsmirigy hormon-szint és - primer hypothyreosis esetén - a szérumban emelkedett TSH koncentrációjának kimutatásával bizonyítható. A következő lépés az etiológia és az egyes formák megállapításához szükséges vizsgálatok elvégzése. A pajzsmirigy nagyságának és elhelyezkedésének megállapítására ⁹⁹mTc szcintigráfia illetve az ultrahang vizsgálat elvégzése szükséges. Az ultrahang vizsgálat szenzitivitása kisebb, mint a szcintigráfiaé. A thyreoglobulin emelkedett szérumban-koncentrációjának kimutatása a dyshormogenesis lehetőségét támasztja alá, a hormonképzés egyes enzimopathiái azonban csupán speciális laboratóriumi vizsgálatokkal bizonyíthatók. Ha az előzmény alapján a pajzsmirigy működését blokkoló antitestek szerepe merül fel, az anya és az újszülött antitest vizsgálata is elvégzendő. Ha a jóddhiány vagy a fokozott jódatartalom lehetősége vetődik fel, a vizelet jóddürítés vizsgálata nyújthat segítséget. Kimutatható a csontérés retardációja; e célra az élet első heteiben-hónapjaiban a femur distalis és a tibia proximalis epiphysisének vizsgálata használható. A TRH-teszt az egyes hypothyreosis-formák elkülönítésében lehet hasznos, a centrális formák diagnosztikájában pedig szükség lehet MR vizsgálat végzésére is.

Hangsúlyozni szükséges, hogy ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzése a szükséges kezelés elkezdését nem akadályozhatja.

Terápia

Az újszülötkorban kiszűrt vagy később diagnosztizált esetek kezelése szintetikus L-T₄ készítménnyel történik. A szintetikus T₄, melynek egy része a keringésben T₃-má alakul, egyenletesebb T₃ és T₄ szintet biztosít, mint a T₃ készítmény, ezért előnyösebb. Dózisa az első

hónapokban 10 µg/kg/nap, mely 3 éves korra 4–6 µg/kg/nap, 5 éves korra pedig 3–5 µg/kg/nap adagra csökkenthető. A kezelés hatásossága a fizikális jelek változásán jól lemérhető.

A csecsemő élénk lesz és aktív, étvágya javul, obstipációja megszűnik. Elveszti myxoedemáját, növekedni kezd, csontérése meggyorsul. Megváltozik az arckarakter és az egész megjelenés. A szubsztitúciós terápia a növekedés és a csontérés ütemének követésével, valamint a szérumban a pajzsmirigyhormon-szintjének és TSH koncentrációjának időnkénti meghatározásával ellenőrizhető.

Prognózis

A prognózist a központi idegrendszer pajzsmirigyhormonok hiányában kialakult károsodásának súlyossága határozza meg. Ez messzemenően a diagnózis felállításának időpontjától és az adekvát szubsztitúciós terápia indításától, majd folytatásától, azaz a gondozás minőségétől is függ. Befolyásolja azonban a pajzsmirigyműködés magzati károsodásának mértéke is.

A koraszülöttek pajzsmirigyműködésének átmeneti zavarai

A koraszülöttek pajzsmirigy-funkciói a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely éretlenségét tükrözik. A hypophysis és a pajzsmirigy hormonképzése az érett újszülötthöz viszonyítva egyaránt csökkent mértékű, s a pajzsmirigy hormonképzését szabályozó feedback mechanizmusok éretlenek. A T₄ dejodinációja relatíve kevesebb T₃ és több rT₃ képződését eredményezi, az I. típusú dejodináz rendszer éretlensége miatt. A koraszülöttek pajzsmirigye a csökkent vagy a fokozott jódkínálatra egyaránt kifejezetten érzékeny.

A koraszülöttek átmeneti hypothyroxinaemiája gyakori eltérés. A hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely éretlenségének következménye. Az alacsony T₄ szint mellett normális TSH-érték jellemzi. A második-harmadik hónapra általában megszűnik. Ellenőrzése szükséges. Kezelésének szükségessége viszont vitatott: jelenleg nem rendelkezünk kellő bizonyítékkal arról, hogy az átmeneti hypothyroxinaemia L-thyroxin kezelése az idegrendszeri fejlődés szempontjából előnnyel járna.

Az átmeneti hyperthyreotropinaemia jódhány vagy akut jódterhelés következménye. Az emelkedett TSH-szint mellett normális fT₄ érték észlelhető. Kezelést nem igényel, de a követése indokolt. Ha az ellenőrzések során a TSH szint emelkedett marad, a szubklinikus hypothyreosis oka tisztázást igényel.

Az átmeneti primer hypothyreosis háttérében jódiány, antithyreoid hatású szer, blokkoló antitest egyaránt állhat. Az alacsony fT_4 szint mellett emelkedett TSH-érték jellemzi. Pajzsmirigyhormon-kezelést igényel, és a terápia szoros ellenőrzése szükséges. A kezelés befejezhetőségének eldöntésére három éves korig gyógyszermentes periódust követően a pajzsmirigyműködés újravizsgálata indokolt.

A koraszülöttek euthyroid sick szindrómája. Kritikus betegségekre adott válaszreakció, ami súlyos újszülöttkori betegségek, infekciók, műtéti stressz, malnutríció következménye, de kialakulásához a T_4 - T_3 átalakulás éretlensége is hozzájárulhat. Jellemzője a szérumban T_3 koncentrációjának csökkenése és a metabolikusan inaktív rT_3 szintjének emelkedése (az I. típusú dejodináz elégtelensége következtében), a T_4 szint általában normális. A kiváltó tényezők kezelendők, az eltérések a hatodik-hetedik hónapra általában megszűnnek.

Pajzsmirigyhormon-rezisztencia

A pajzsmirigyhormon-hatás a specifikus pajzsmirigyhormon-receptor (TH-R) működése révén következik be. A TH-R-nak négy izoformja van. A β -izoformok génjének (gl: 3p24.2) mutációi felelősek a pajzsmirigyhormon-rezisztencia (RTH) kialakulásáért. Az RTH jellemzője az egyes szövettípusok különböző mértékű érzéketlensége a pajzsmirigyhormonokra. A generalizált rezisztencia (GRTH) esetén a pajzsmirigyhormon-rezisztencia általános, a szelektív vagy hypophyser rezisztencia (PRTH) esetén pedig a hormonhatás csak a hypophysisben nem jut érvényre.

A GRTH esetében klinikailag az érintettek többségében euthyreosis észlelhető, mert az emelkedett pajzsmirigyhormon-szint kompenzálja a hormon iránti csökkent érzékenységet. Más esetekben viszont strúma, figyelemdeficittel járó hyperaktivitás, szomatikus és növekedési retardáció, lassú csontérés fordulhat elő, magas thyroxin és normális vagy kissé emelkedett TSH szint mellett. A pajzsmirigyhormon-hatás perifériás jelzői (pl. SHBG, CPK) nem emelkedettek.

A PRTH esetében viszont hyperthyreosis észlelhető, akár már az újszülöttkorban is. Az egyértelműen magas pajzsmirigyhormon szintek mellett emelkedett TSH-koncentráció mérhető (l. a hyperthyreosisról foglalkozó fejezetet is).

Juvenilis lymphocytás thyreoiditis (JLT)

Definíció

A JLT igazi autoimmun endokrin megbetegedés. Az immunrendszer örökletes sajátossága alapján a celluláris és a humorális immunitás komplex zavara alakul ki, aminek eredőjeként a pajzsmirigy szöveti állományának lassú pusztulása következik be, és a végkimenetelt általában a hypothyreosis kialakulása jelenti. A JLT a felnőttkorban észlelhető Hashimoto thyreoiditis gyermek- és fiatalkori változatának tekinthető. Sajátossága, hogy a pajzsmirigy lymphocytás infiltrációja és a lymphoid folliculusok képződése mérsékeltebb fokú, a fibrosis kialakulása ritkán fordul elő és a mértéke akkor is csupán minimális. További jellemző, hogy az esetek egy részében a betegség viszonylag hamar, spontán kialszik, self limiting jellegű.

Patogenezis, patomechanizmus

Az autoimmun thyreoiditis az autoimmun endokrin betegségek prototípusának tekinthető. A JLT patogenezisében az immunrendszer elsődleges zavarát tartják döntőnek. A jól ismert családi halmozódás mellett bizonyított a betegségnek specifikus hystocompatibilitási antigénnel (maior hystocompatibilitási antigének – MHC antigének) való összefüggése. A betegség a HLA-B8 és a HLA-DR5 antigén hordozók között gyakori. Az immunreguláció zavara miatt károsodik a T szuppresszor/cytotoxicus sejteknek az a kontrolláló hatása, ami a B sejteknek a T helper sejtek (Th2) általi aktivációját féken tartja. Ennek következtében a plasmasejteké átalakult B sejtekben a különböző pajzsmirigy autoantigének ellen autoantitestek termelése indul meg. Emellett a T sejtek (Th1) által termelt lymphokinek a macrophagokat cytolyticus és egyben antigénprezentáló sejtekké alakítják. Mindennek következménye az autoimmun pajzsmirigygyulladás szövetdestrukciót okozó folyamata lesz, ami előrehaladva a thyreocyták és a folliculusok károsítása révén hypothyreosist eredményez. A patológiai képet a folliculusok pusztulása, a lymphocytás infiltráció és a változó mértékű fibrosis jellemzi.

Tünetek, klinikai kép

A JLT legfontosabb *klinikai tünete* a pajzsmirigy tömött, néha aszimmetrikus, legtöbbször fájdalomtalan, de kissé érzékeny megnagyobbodása. A mirigy felszíne egyenetlen tapintatú, a

gőb előfordulása nem jellemző. A strúma az esetek többségében észrevétlenül alakul ki, esetenként a kifejlődése gyors.

Az *ultrahang vizsgálat* inhomogenitást, echoszegény területeket mutat ki. A szcintigraphia során szabálytalan izotópeloszlás észlelhető. Ha sor kerül a vékonytű aspirációs cytológiai vizsgálat elvégzésére, lymphocytás és plasmasejtes beszűrődés látható, esetleg lymphoid folliculusok képződésével, és minimális mértékű fibrosis is észlelhető lehet.

A JLT-ben számos thyreoidea autoantigénnel szemben termelődött *autoantitest* mutatható ki. Gyakorlati szempontból a legnagyobb jelentősége a pajzsmirigy-peroxidáz ellen termelődött auto-antitestek (anti-TPO, korábban mikroszómális) vizsgálatának van, minthogy ezen antitestek kimutathatósága és a pajzsmirigy cytológiai lelete között szoros korreláció mutatható ki. Gyakran detektálhatók a thyreoglobulinnal szemben termelődött antitestek is, bár ezek diagnosztikai értéke kisebb. A betegek szérumában fellelhetők továbbá az ún. második kolloid antigénnel, a pajzsmirigyhormonokkal és a pajzsmirigysejtek membránjának fehérjekomponenseivel szemben termelődött autoantitestek is, ezek vizsgálatára azonban a gyakorlatban ritkán kerül sor. Gyakran kimutathatók a TSH receptor elleni autoantitestek is, melyek döntően blokkoló jellegűek, a stimuláló TSH receptor elleni autoantitestek (TRab) a kezdeti hyperthyreosisal járó JLT esetekben észlelhetők.

A *pajzsmirigyfunkciók* alakulása a betegség lefolyását tükrözi. A diagnózis felállításának időpontjában a hormonvizsgálatok leggyakrabban euthyreosist igazolnak. Előfordul azonban a gyermekkorban is, hogy a strúma észlelését követően végzett vizsgálatok során mérsékelt fokú hyperthyreosis fennállása igazolódik. Ezekben az esetekben, melyek megjelölésére a Hashitoxycosis elnevezés használatos, TSH receptor elleni stimuláló autoantitestek is kimutathatók. Lehetséges továbbá, hogy már a JLT felismerésének időpontjában hypothyreosis mutatható ki, vagy pedig a normális pajzsmirigyhormon szintek mellett észlelt kissé emelkedett TSH érték csökkent pajzsmirigyrezerv (kompenzált, szubklinikus hypothyreosis) fennállását igazolja. A patológiai folyamat előrehaladása az enyhe hyperthyreosisal kezdődő esetekben euthyreosis kialakulását eredményezi, majd pedig, az euthyreosisal kezdődő JLT esetek kórlefordulásához hasonlóan, kompenzált, szubklinikus hypothyreosis, később manifeszt hypothyreosis alakul ki. A betegség enyhe eseteiben előfordulhat az euthyreosis fennmaradása is.

Diagnosztika

A JLT diagnosztikájában az *előzményi adatok* közül a pozitív családi anamnezis és a normális jódecellátottságra utaló adat nagy fontosságú. A jellegzetes *klinikai kép* észlelése esetén

megítélésünket jelentős mértékben segítheti továbbá a pajzsmirigy *ultrahangvizsgálatának* inhomogenitást és echoszegény területeket kimutató eredménye, valamint a pajzsmirigy *autoantitestek*, különösen pedig a mikroszómális (peroxidáz) antitestek emelkedett titerét igazoló eredmény is. A diagnózis a típusos klinikai kép, jellegzetes ultrahang vizsgálati eredmény és pozitív antitest-vizsgálati eredmény alapján már felállítható. Kétes esetben segíthet a *vékonytű aspirációs vizsgálat*. Ennek elvégzése akkor is indokolt, ha a tapintás és az ultrahang-vizsgálat gőb jelenlétét mutatja ki, különösen, ha a szcintigraphia hideg gőb fennállása mellett szól. A pajzsmirigy funkcionális állapota az fT_4 és az sTSH vizsgálat elvégzésével megítélhető. A pajzsmirigy fokozott működésére utaló leletek esetén a pajzsmirigy-stimuláló autoantitestek is vizsgálandók.

A JLT *társulása egyéb autoimmun betegségekkel* nem ritka jelenség. Az autoimmun endokrin betegségek közül az 1-es típusú diabetes mellitus, az autoimmun hypadrenia, orbitopathia és ovárium-elégtelenség említhető. A JLT nem endokrin autoimmun betegségekkel történő társulása pedig az alopecia, a vitiligo, az anaemia perniciosa, a myastenia gravis, a rheumatoid arthritis, az SLE, a Sjögren-szindróma, a kevert kötőszöveti betegség és a krónikus aktív hepatitis esetében egyaránt előfordulhat.

Terápia

A JLT kezelése szintetikus pajzsmirigyhormon készítménnyel, L-thyroxin kezeléssel történik. A kezelés indítása kérdésében a vélemények megoszlanak. Az egyik felfogás szerint a kezelés hozzájárul a betegség lényegét jelentő autoimmun folyamat lefékezéséhez is. Ebből adódóan a kezelés az euthyreosis fennállása esetén a hypothyreosis kialakulásának a veszélyét csökkenti. Emiatt, az ún. isohormonális kezelés elve alapján, az L-thyroxin alkalmazása az euthyreoid JLT esetekben is indokolt és ettől az euthyreosis fennmaradása várható. A másik álláspont a betegség önkorlátozó jellegét hangsúlyozza, s a kezelés indítását csak akkor látja indokoltnak, ha a hormonvizsgálat a szubklinikus hypothyreosis egyértelmű kialakulását jelzi. Ilyenkor a szérum fT_4 szint még a normális tartományban van, az sTSH-szint viszont már mérsékelten emelkedett, 4 és 10 mE/l között van. Minthogy a rendszeres gondozás mellett a szubklinikus hypothyreosis fennállásának felismerésére időben sor kerül, ezen álláspont követése biztosíthatja a kezelés időben történő elkezdését.

A Hashitoxicosis ritka eseteiben a betegség hyperfunkcióval járó első időszakában a fokozott pajzsmirigyhormon-hatást csökkentő β -blokkoló készítménnyel célszerű a kezelést kezdeni, s pajzsmirigyhormon-képződést csökkentő készítményt (Propycil, Methoxyrin) csak akkor

alkalmazzunk, ha a β -blokkolóval nem érünk el megfelelő hatást, s akkor is azt csak kis dózisban, kellő ellenőrzés mellett és csak a feltétlenül szükséges ideig adjuk.

Az L-thyroxin kezelésben részesülő JLT betegek követésére a fizikális vizsgálat végzése mellett a pajzsmirigyfunkciók és az antitesttiter alakulását használhatjuk fel.

Prognózis

A betegség végkifejlete az esetek túlnyomó többségében a hypothyreosis, az enyhe esetekben ritkán előfordulhat az euthyreosis fennmaradása is. A JLT a szerzett hypothyreosis leggyakoribb oka.

Hyperthyreosis gyermekkorban

Definíció, osztályozás

A hyperthyreosis alatt a pajzsmirigy fokozott működését értjük. Gyermek- és serdülőkorban leggyakrabban a Graves-Basedow kór részjelenségeként észlelhető. A JLT ritka eseteiben a betegség első fázisában szintén hyperthyreosis mutatkozhat (Hashitoxicosis). A pajzsmirigy autonom adenomája ezen életszakaszban még ritkábban fordul elő. A hyperthyreosisal járó egyéb kórképek, mint a jód-indukált hyperthyreosis, az ún. non-autoimmun hyperthyreosis, a szelektív pajzsmirigyhormon rezisztencia, a TSH-t termelő hypophysis daganatok, pedig egyenesen raritás számba mennek (14. táblázat).

14. táblázat. A hyperthyreosis okai gyermekkorban

Graves – Basedow – kór

Autoimmun pajzsmirigy adenoma (Plummer-kór)

Thyreoditis hyperthyreosisal

 Szubakut thyreoditis

 Juvenilis lymphocytás thyreoiditis

TSH – indukált hyperthyreosis

 TSH-termelő hypophysis tumor

 A hypophysis szelektív pajzsmirigyhormon-rezisztenciája

(A 14. táblázat folytatása)

Újszülöttkori hyperthyreosis

Anyai Graves – Basedow – kór

Nem autoimmun hyperthyreosis

A következőkben a Graves-Basedow kór gyermek- és serdülőkori formájával, a pajzsmirigy autonom adenomájával foglalkozunk és kitérünk az ún. non-autoimmun hyperthyreosis és a szelektív pajzsmirigyhormon rezisztencia kérdésére is. Emellett ismertetjük röviden az újszülöttkori hyperthyreosis kórképét is.

A Graves-Basedow kór a gyermek- és serdülőkorban

Definíció, sajátosságok

A Graves-Basedow kór a pajzsmirigy fokozott működése, ami stimuláló antitestek hatására következik be. Gyermek- és serdülőkori formájának elkülönített tárgyalását a betegség klinikai megjelenésében, lefolyásában, kezelési gyakorlatában fellelhető sajátosságok indokolják. Ezek közül a legfontosabb, hogy a betegség teljes képéhez felnőttkorban a hyperthyreosis mellett a progresszív exophthalmus és a praetibiális myxoedema is hozzátartozik; az előző a gyermekkorban viszonylag ritka, az utóbbi pedig gyakorlatilag nem észlelhető. A további sajátosságokra a betegség ismertetése során térünk ki.

Epidemiológia

A betegség előfordulása a gyermek- és serdülőkorban meglehetősen ritka. Incidenciáját a gyermekkorban 0,1/100000/évre becsülik, a serdülőkorra az incidencia 3/100000/évre emelkedik.

Patogenezis, patomechanizmus

A Graves-Basedow kór autoimmun endokrin megbetegedés. A hyperthyreosist a pajzsmirigyhormon-képződés fokozódása váltja ki, ami a TSH receptorokhoz kötődő pajzsmirigy-stimuláló antitestek termelődése miatt alakul ki. Ezen thyreoidea-stimuláló autoantitestek (TSI) IgG természetűek, a különböző kimutatási módszerek szerint elnevezett stimuláló ellenanyagok a TSI-nek felelnek meg. A Graves- Basedow kórban – hasonlóan a JLT-hez – a pathogenetikai alapot az immunrendszer elsődleges zavara képezi. Ezt jelzi a

HLA II osztályú antigénekkal való összefüggés: a betegség a HLA-B és HLA-DR5 antigénekkal rendelkezők között gyakoribb. A kiváltó tényezők hatására az immunregulációnak a celluláris és a humorális immunitást egyaránt érintő komplex zavara alakul ki: a szuppresszor T lymphocyták funkciózavara a B sejt-működés megváltozása révén a TSI termelődéséhez vezet. A két betegség között átmeneti formák is ismertek.

Tünetek, klinikai kép

A betegség általában ingerlékenységgel, idegességgel, a hangulat labilitásával, az iskolai teljesítmény romlásával kezdődik. Súlyvesztés következik be, noha az étvágy jó. Fokozott izzadákonyság, a meleggel szembeni intolerancia, szívdobogás-érzés, hasmenésre való hajlam is szerepel a panaszok között. Feltűnik a strúma megjelenése, s kisebb-nagyobb mértékű exophthalmus is észlelhető lehet. Vizsgálatkor emellett mérsékelt fokú systolés hypertenziót, széles pulzus-amplitúdót, tachycardiát találunk. A tenyér nedves, finom hullámú tremor is látható. Az esetek egy részében kimutatható a Graefe, a Stelvag vagy a Moebius tünet: lefelé tekintéskor a bulbus mozgását a felsőszemhéj késve követi; a pillacsapások ritkák; a convergentia nem teljes. A betegség hosszabb fennállása esetén a növekedés és a csontkor is akcelerált.

Diagnosztika

A Graves-Basedow kór diagnózisának felállításában a gyermek- és serdülőkorban is mindenekelőtt az *előzményi adatokra és a fizikális vizsgálat* eredményére támaszkodhatunk. Alapvető továbbá a hyperthyreosis fennállásának bizonyítása és a thyreoidea stimuláló autoantitestek kimutatása. A *szérum fT_4 és sTSH* koncentrációjának mérése a hyperthyreosis bizonyítására és a TSH-szuppresszió mértékének megítélésére alkalmas eljárás. Az sTSH alkalmazása az enyhébb esetek megítélésében is feleslegessé teszi a korábban alkalmazott TRH-teszt végzését. Szükség lehet az fT_3 szint meghatározására is, mert egyes esetekben a T_3 szint emelkedése jelezheti először a hyperthyreosis kialakulását, másrészt az ún. T_3 -hyperthyreosis a gyermekkorban is előfordulhat. A pajzsmirigy autoantitestek közül a Graves-Basedow kór diagnosztikájában a *thyreoidea-stimuláló autoantitestek* kimutatása hyperthyreosis fennállása esetén bizonyító értékű. E célra számos módszer áll rendelkezésre, a gyakorlatban legelterjedtebb a kompetitív receptor assay (TRAK). Az egyéb pajzsmirigy autoantitestek pozitivitásának aránya a gyermek- és serdülőkori Graves-Basedow kórban is változó és a vizsgálatuk diagnosztikus értéke csekély. A JLT-ben a TPO és a thyreoglobulin elleni autoantitestek titere lényegesen magasabb, az ultrahangvizsgálat és a szcintigraphia

során inhomogenitás észlelhető; ezek segítik az elkülönítést a betegségek első időszakában. A pajzsmirigy gyermek- és serdülőkorban ritka autonom adenomája esetén a göbös strúma és a pajzsmirigy túlműködése együtt észlelhető, a szcintigraphia forró göb leletét adja, a TSI nem mutatható ki.

Terápia

A gyermek- és serdülőkori Graves-Basedow kór kezelésében rendelkezésre álló lehetőségek: a thyreostaticus kezelés, a műtéti megoldás és az izotóp terápia. A közülük történő választás kérdése jelenleg is vitatott. Az európai gyakorlat a *gyógyszeres kezelést* részesíti előnyben, mely a pajzsmirigyhormonok szintézisét csökkentő készítmény és a hormonhatás kialakulását befolyásoló β -blokkoló alkalmazását jelenti. A hazai forgalomban lévő *thyreostatikumok* a methymasol (Metothylin) és a propylthiouracil (Propycil). Az előbbi kezdő dózisa 0,5 mg/kg/nap, az utóbbié 5 mg/kg/nap, ami fenntartó adagra csökkenthető. Tekintettel a betegség előforduló self-limiting voltára és hosszú lefolyására, a hormonszintézist blokkoló készítmény alkalmazására évekig szükség lehet, a β -blokkoló adása az euthyreosis eléréséig indokolt.

A hormonképzést csökkentő gyógyszeres kezelés befejezésére vonatkozó pontos kritériumok nem állnak rendelkezésre. A fenntartó dózis alkalmazása során tartósan fennálló euthyreosis mellett a TSH szuppresszió megszűnése, valamint a pajzsmirigy-stimuláló antitestek normalizálódása, ami az autoimmun folyamat megnyugvását jelzi, segíthet a döntésben. A thyreostaticus kezelés fenntartó adagban történő folytatása során vagy akár annak körütekintő abbahagyását követően a hyperthyreotikus tünetek fellángolása következhet be, ami a terápiás dóziszra történő visszatérést teszi indokolttá. A gyógyszeres kezelést befolyásoló tényezők: a betegség természete, a hormonképzést csökkentő gyógyszerek korlátai és az együttműködés foka. A betegségre jellemző a recidivák lehetősége, másrészt bizonyos self limiting jelleg. Gyakoribb recidivára számíthatunk nagy strúma, kezdeti emelkedett pajzsmirigyhormon-szint, ophtalmopathia jelenléte esetén. A hormonképzést csökkentő gyógyszerekkel alacsony remissziós ráta érhető el, négy év alatt mintegy 50%. Mellékhatások összességében az esetek 5–14%-ában fordulnak elő, a súlyos mellékhatások (agranulocytosis, neutropaenia, illetve hepatotoxycitás) gyakorisága azonban sokkal kisebb. Itt szükséges kitérni arra, hogy a gyermek-és serdülőkori Graves-Basedow kór gyógyszeres kezelésében is korábban kétféle gyakorlat terjedt el. Ezek egyike a thyreostaticus kezelésnek pajzsmirigyhormon készítménnyel történő kiegészítése az euthyreoid státus elérését követően (*kombinált kezelés*), a másika pedig a hormonszintézist blokkoló készítménnyel folytatott monoterápia, melyben a gyógyszer fenntartó adagja az euthyreosis elérését követően a

pajzsmirigyműködés funkcionális állapotának időnkénti ellenőrzésével határozható meg (*adaptív kezelés*). A kombinált kezelés alap gondolata, hogy az euthyreosis elérését követően megemelkedő TSH szint a pajzsmirigy fokozódó stimulációja és a stimuláló immunglobulinok fokozott képződése miatt előnytelen. A két módszer eredményeit összehasonlító vizsgálatok azonban a kombinált kezelés előnyeit nem tudták megerősíteni. Az európai gyakorlat a gyermekkori Graves-Basedow kór kezelésében mindkét módszert alkalmazta. Az adaptív kezelés rendszeresebb ellenőrzést és szoros beteg-orvos kapcsolatot igényel. Az ellenőrzések során végzett hormonvizsgálatok eredményei alapján a fenntartó gyógyszeradag meghatározható, s így módon biztosítható az euthyreosis és a normális TSH stimuláció fennmaradása. Mára mindezek miatt az adaptív kezelés alkalmazása terjedt el.

A *műtéti kezelés* indikációját a gyermekkorban a thyreostaticus terápia sikertelen volta, az együttműködés hiánya, esetenként a golyva igen nagy mérete adja. Mellékhatások miatt a gyógyszeres kezelést gyermekkorban ritkán kényszerülünk abbahagyni. A műtét az esetek túlnyomó hányadában megszünteti a hyperthyreosist. Hypoparathyreosis, recurrens paresis gyakorlott sebésznél ritka szövődmények. A posztoperatív hypothyreosis azonban viszonylag gyakran bekövetkezik, de pajzsmirigyhormon-kezeléssel rendezhető.

A *radioaktív jódkezelést* Európában a gyermekkorban általában ellenzik. Alkalmazása után felnőttekben a hypothyreosis gyakorisága meghaladja a subtotalis strumectomiát követő posztoperatív hypothyreosisét. Gyermekkorban a tartózkodás oka inkább a sugárkárosodás veszélyének hangsúlyozása. Bár ennek realitását az USA-ból származó eddigi tapasztalatok nem bizonyítják, az izotópkezelést Európában csak a végső esetben ajánlják. Az utóbbi időszakban azonban egyre inkább felvetik, hogy a gyógyszeres kezelés hatástalansága vagy a recidívák esetén az eddigi gyakorlathoz viszonyítva a gyermekkorban is bátrabban kell a betegség végleges megoldását jelentő eljárásokat (sebészi vagy izotóp-kezelés) alkalmazni.

Autonom pajzsmirigy-adenoma gyermek- és serdülőkorban

Definíció

A pajzsmirigy autonom adenomájáról akkor beszélünk, ha az általában szoliter, ritkábban multiplex adenoma a TSH hatástól függetlenül működik. Az adenoma területén excesszív mennyiségű pajzsmirigyhormon termelődésére kerül sor ilyenkor (toxikus adenoma). A TSH-képződés visszaszorítása pedig azt eredményezi, hogy a környező szövet hormontermelése lényeges mértékben lecsökken. A pajzsmirigy autonom adenomája a gyermekkorban nagyon ritkán előforduló megbetegedés, a gyermekkorban előforduló hyperthyreosisnak ritka oka.

Patogenezis, patomechanizmus

A pajzsmirigy autonom adenomájának patogenezisében korábban a pajzsmirigy tartós stimulációra adott válaszreakciójának tulajdonítottak fontos szerepet, a jódhány hatását és a pajzsmirigy hyperplasia és adenoma közötti kapcsolatot hangsúlyozták. Ma a TSH receptor (TSH-R- gl: 14q31) és a TSH-hatás kifejlődésében részvevő ún. G α -protein (gén: GNAS1, gl: 20q13.3) szomatikus aktiváló mutációit tartják meghatározónak, s emellett fontos szerepet tulajdonítanak az ún. epigenetikus hatásoknak is.

A tartós stimuláció szerepe. A tartós stimulációra az endokrin sejtek sajátos válaszreakcióval reagálnak. A hormonképzés fokozása mellett hypertrophia, majd hyperplasiás átalakulás következik be. E változás során sor kerülhet olyan sejt-populáció felszaporodására, ami az autonóm működés kialakulásának alapját jelenti. Ezen sejtek új generációja az autonóm működésű sejtek megsokszorozódásához vezet. A krónikus stimulus hatására bekövetkezett hyperplasia gyakran noduláris. A hyperplasiás göb fent vázolt autonóm működésű átalakulása a pajzsmirigy autonom adenomájának kialakulását eredményezi. Újabban a szisztémás stimuláló hatás mellett lokális permisszív faktorok szerepét is felvetik, s a folyamatban a TSH és a különböző növekedési faktorok együtthatását emelik ki.

A TSH-receptor és a G α -protein mutációk szerepe. A pajzsmirigy működése és növekedése a TSH kontrollja alatt áll: hatása a sejtfelszín TSH-R-ain keresztül, a G α -protein közreműködésével, az intracelluláris cAMP-szint szabályozása révén jut érvényre. Bizonyítottá vált, hogy a TSH-R és a hormonhatás kialakulásában szerepet játszó G α -protein mutációi fontos szerepet játszanak a pajzsmirigy autonom adenomájának a kialakulásában. Először toxikus adenomás szövetben sikerült a TSH-R harmadik transzmembrán kacsában két helyen szomatikus mutációt kimutatni, majd a TSH-R további szomatikus mutációit is azonosították. A szomatikus TSH-R mutációk a receptor konformációjának a változását okozzák, ami a G α -protein α -alegységének aktivációját vonja maga után és a cAMP regulációs kaszkád működése révén az autonóm pajzsmirigy-adenoma kialakulása következik be. A szomatikus aktiváló mutációk nem csupán a TSH-R-t, hanem a G α -protein α -alegységét is érinthetik. Az autonóm pajzsmirigy-adenomák kialakulásáért hozzávetőlegesen 80%-ban a TSH-R-t, 20%-ban pedig a G α -protein α -alegységét érintő szomatikus mutációk tehetők felelőssé. A szomatikus aktiváló mutációk kialakulását a jódhány fokozza.

Az epigenetikus hatások szerepe. A pajzsmirigy-autonomia kialakulásában fontos szerepük van az epigenetikus hatásoknak is, melyek a génaktivitást mutációk nélkül is befolyásolják. Közéjük sorolható a növekedési faktorok paracrin szintézisének már említett szerepe is.

Az apoptosishoz, a programozott sejthalálhoz az epigenetikus hatását is kimutatták, pajzsmirigy-sejtkultúrán az apoptosishoz üteme a jód-koncentrációval függött össze.

Tünetek, diagnosztika, terápia

A pajzsmirigy autonóm adenómája esetén a gyermekkorban nagyon ritkán előforduló megbetegedés, a gyermekkorban észlelhető hyperthyreosisnak ritka oka. Fizikális vizsgálat során göbös strúma és a hyperthyreosis tünetei észlelhetők, szembetűnőek nélkül. Az ultrahangvizsgálat a göbös elváltozást, a hormonvizsgálatok a hyperthyreosis fennállását igazolják. Autoimmunitást bizonyító adatok nem nyerhetők. Az autonóm adenoma lehetőségének felmerülése esetén szcintigráfia végzendő. Az adenoma excesszív hormontermelése miatt az adenoma izotópfelvétele fokozott, ún. forró göb mutatható ki. A környező pajzsmirigy szövet hormontermelése a visszaszorított TSH-szint miatt kifejezetten csökkent, ami izotópfelvétel csökkenésében nyilvánul meg. Az autonóm pajzsmirigy-adenoma kezelése a gyermekkorban műtéti, ami a forró göb enukleációját jelenti.

Az ún. non-autoimmun hyperthyreosis

A TSH-R mutációinak tanulmányozása vezetett a már korábban leírt ún. non-autoimmun hyperthyreosis genetikai hátterének felismeréséhez. Ezen hyperthyreosisal, diffúz strómával és az autoimmunitás teljes hiányával járó autoszómális domináns öröklődésű betegség változó életkorban manifesztálódhat. Egy érintett család tagjainak vizsgálata során a TSH-R ugyanazon germinális mutációját sikerült kimutatni, más érintett családnál más germline-mutáció előfordulását igazolták. Fény derült továbbá az ún. sporadikus congenitalis hyperthyreosis mibenlétére is, minthogy ezekben az esetekben a TSH-R germinális aktiváló neomutációját mutatták ki.

Hyperthyreosis a pajzsmirigyhormon rezisztencia szelektív formája miatt

A pajzsmirigyhormon-rezisztencia lényege, hogy a T_3 TR α és TR β magreceptora nem képes a hormonszűrésre: A szelektív formában a T_3 a hypophysisben nem tudja gátló hatását kifejteni. Ennek oka a TR β magreceptor génjének (THRB, gl: 3p24.2) mutációja; következménye a TSH szint emelkedése és hyperthyreosis lesz. A betegség már újszülöttkorban manifesztálódhat.

Újszülöttkori hyperthyreosis

Definíció, osztályozás

Újszülöttkori hyperthyreosison a gyakorlatban az anyai Graves-Basedow kór következtében az újszülöttben kialakuló hyperthyreosist értjük. Emellett azonban már újszülöttkorban hyperthyreosis észlelhető az ún. non-autoimmun hyperthyreosis eseteiben és a pajzsmirigyhormon rezisztencia szelektív formájában is, amelyben a hypophysisben a T_3 negatív feed-back hatása nem juthat érvényre.

Epidemiológia

Az újszülöttkori hyperthyreosis ritkán fordul elő. A terhesek között a Graves-Basedow kór előfordulása egy ezrelékre tehető, és mintegy 70 anyai megbetegedés esetén számolhatunk egy újszülöttkori hyperthyreosissal. A hyperthyreosis ún. non-autoimmun formája még ennél is ritkább, a háttérben álló mutációt eddig csak néhány család esetében sikerült kimutatni. A pajzsmirigyhormon rezisztencia is nagyon ritka kórkép, a világon összesen mintegy háromszáz érintett család ismert. A szelektív forma pedig lényegesen ritkább, mint a generalizált forma.

Újszülöttkori hyperthyreosis az anyai Graves-Basedow kór következtében

Definíció, patogenesis

A betegség lényege, hogy az anyai TSH receptor ellenes stimuláló ellenanyagok a placentán átjutva a magzatba kerülnek, és az újszülött pajzsmirigyének hyperthyreosis kialakulásában megnyilvánuló átmeneti működészavarát okozzák annak autoimmun megbetegedése nélkül.

A betegség kialakulására nem csak azon terhesek esetében lehet számítani, akik az adott terhességük során részesültek Graves-Basedow kór miatt kezelésben. Azon anyák újszülöttjei esetében is bekövetkezhet a hyperthyreosis kialakulása, akiknek az előzményében korábban a Graves-Basedow kór sikeres gyógyszeres, radiojód vagy műtéti kezelése szerepel.

Kórlefolyás, tünetek

Az érintett újszülöttekben a hyperthyreosis kialakulása eltérő időpontokban következhet be.

Az újszülött hyperthyreosisának tünetei már az élet első óráiban észlelhetők lehetnek, ha az TSH receptorok működését stimuláló anyai autoantitestek a magzati életben jelentős

mennyiségben jutottak át a placentán, s érvényesül az újszülött pajzsmirigyére kifejtett stimuláló hatás.

Abban az esetben, ha az anya a terhesség során thyreostatikus kezelésben részesült, a placentán átjutó thyreostatikum a magzati pajzsmirigy hormonképzésére is blokkoló hatást fejt ki. A megszületés után ez a hatás tovább már nem érvényesül, és ha a TSH receptort stimuláló anyai autoantitestek számottevő mennyiségben jutottak át, a thyreostatikus hatás alól felszabadult újszülött pajzsmirigy túlműködése általában a 3-5 életnapon bekövetkezik. Ismeretes azonban, hogy a placentán nem csak a TSH receptorokat stimuláló, hanem az azok működését blokkoló autoantitestek is átjuthatnak a Graves-Basedow kórban szenvedő anya magzatába. A megszületést követően az újszülött pajzsmirigy működése a stimuláló és a gátló antitestek hatása eredőjeként alakul. Ha a gátló antitestek aránya számottevő, előfordulhat, hogy a stimuláló antitestek hatása csak később jut érvényre, és a hyperthyreosis tünetei csak az első élethetekben jelentkeznek.

Az újszülöttkori hyperthyreosis súlyos betegség. Az érintett újszülött nyugtalan, szív működése tachycard, gyakran arrythmiás, légzésvisszavarral küszködik. Bőre meleg, kipirult. Exophthalmusa, strúmája lehet. Az első időszakban a keringési elégtelenség kialakulásának veszélye áll fenn. Emiatt gyors diagnózis és célzott, intenzív kezelés szükséges.

Diagnosztika

Az előzmények pontos tisztázása nagy fontosságú. Az anyai Graves-Basedow kór előzményi adata már a terhesgondozás során komolyan értékelendő, és ilyenkor fel kell készülni az újszülött hyperthyreosisának a lehetőségére. Az ún. non-autoimmun hyperthyreosis és a szelektív pajzsmirigyhormon rezisztencia autoszómális domináns módon öröklődő kórképek, így a családi anamnézis ezen nagyon ritka esetekben diagnosztikus jelentőségű. Az újszülött fizikális vizsgálata és a gyors hormonvizsgálat biztosíthatja a diagnózist, még ha a pajzsmirigy-stimuláló autoantitest bizonyító eredménye általában nem is áll azonnal rendelkezésre.

Kezelés

Az újszülöttkori hyperthyreosis kezelésében első lépés a fokozott pajzsmirigyhormon-hatást mérséklő β -blokkoló terápia haladéktalan elkezdése. E célra általában a propranolol 2 mg/kg/nap dózisát ajánlják. Emellett a pajzsmirigyhormonok elválasztása jódkezelés bevezetésével csökkenthető. Az újszülött pajzsmirigy kifejezetten érzékeny a jód pajzsmirigyhormon-szintézist blokkoló hatása iránt, emiatt az fT_4 és fT_3 szintek monitorozása szükséges a

jódkezelés során. Azon enyhébb esetekben, akiknél a bevezetett β -blokkoló kezelés mellett a hormonszintézis rapid csökkentése nem feltétlenül indokolt, inkább a biztonságosabbnak tartott kisadagú methimasol (Metothylin) kezelést ajánlják (0,5–1,0 mg/kg/nap). A pajzsmirigy-stimuláló autoantitestek szintjének csökkentésére immunglobulin készítmény iv. adásával is próbálkoztak. A pajzsmirigy-stimuláló autoantitestek mennyiségének fokozatos csökkenésével párhuzamosan a kezelés fokozatosan elhagyhatóvá válik.

A non-autoimmun hyperthyreosis újszülöttkori formája

A non-autoimmun hyperthyreosis, ami a TSH-receptor germinális mutációja következtében kialakuló autoszómális domináns öröklődésű betegség, már újszülöttkorban manifesztálódhat, és permanens lehet. Kezelésének lényege a pajzsmirigyhormon-képzés és hatás csökkentése.

Újszülöttkori hyperthyreosis a pajzsmirigyhormon rezisztencia szelektív formája miatt

Amint fentebb leírtuk, a pajzsmirigyhormon-rezisztencia szelektív formája miatt kialakuló hyperthyreosis már az újszülöttkorban manifesztálódhat. Kezelése trijodothyroacetiacid (TRIAC) adásával történhet.

Gyermekkori jódhiányos strúma

Definíció, osztályozás

A *strúma* vagy *golyva* a pajzsmirigy megnagyobbodását jelenti csupán, ami már a gyermekkorban is észlelhető lehet. Nagyságának megítélése a WHO beosztása szerint történik. Eszerint 1. fokú strómáról beszélünk tapintható pajzsmirigy esetén: 1/a fokozatról akkor van szó, ha a strúma hátrahajtott fejjel sem látható, 1/b fokozat fennállásakor a tapintható pajzsmirigy hátrahajtott fejjel már látható, de normális fejtartás mellett nem. A 2. fokozatú strúma jól látható normális fejtartás esetén is. Az ennél nagyobb strómát a 3. fokozatba soroljuk.

A *gyermekkori strúma* számos szempont szerint: a megjelenés időpontja, a patogenetikai tényezők és a patomechanizmusok, a pajzsmirigy-funkciók alakulása alapján egyaránt osztályozható. Gyakorlati szempontból a gyermekkori strúmaformák közül a pajzsmirigy hormonszintézisének veleszületett zavarai, a gyermekkori jódhiányos strúma, a juvenilis

lymphocytás thyreoiditis, a Graves-Basedow betegség gyermekkori formája és a nodosus strúma gyermekkori esetei emelhetők ki.

A *jódhiányos strúma* a pajzsmirigynek a nem kielégítő jódbevitel következményeként kialakuló megnagyobbodását jelenti az euthyreoid státus megmaradása mellett. A jódhiányos euthyreoid strúma a jódhiánybetegség egyik megnyilvánulási formája. Ha a jódbevitel a szükséglettől rendszeresen elmarad, már a gyermekkorban jódhiányos strúma alakul ki.

Epidemiológia

Jódhiányos területeken, ahol a talaj és az ivóvíz jódszegénysége folytán a jódfelvétel elégtelen, a jódhiányos strúma megjelenése endémiás mértékű. Az elégtelen jódbevitel a WHO adatai szerint a leggyakoribb hiányállapotok közé tartozik, s a jódhiányos strúmások száma százmilliókra tehető. A gyermekkori jódhiányos strúma az elégtelen jódbevittel jellemezhető területeken az euthyreoid strúma leggyakoribb formája. Lányok esetében gyakrabban észlelhető, mint a fiúk esetében, gyakorisága az iskolás korban kezd emelkedni, a pubertáskorban pedig lényegesen megnő. A *connatális* forma súlyos jódhiány esetén látható.

Patogenezis, patomechanizmus

A jódhiányos strúma adaptációs betegségnek tekinthető: az elégtelen jódbevitel (vagy a jópanyagcsere zavarát okozó egyéb tényező) következtében kialakuló válaszreakció. A hormonszintézishez rendelkezésre álló jódmennyiség csökkenése a pajzsmirigy működésének jelentős változását idézi elő, ami a csökkent jódkínálat ellenére a kielégítő pajzsmirigyhormon-szintézis biztosítását szolgálja. Az adaptáció az exogen jódbevitel mind nagyobb hányadának akkumulációját eredményezi, másrészt hathatósabban történik pajzsmirigyhormonok degradációjából származó jódmennyiség reutilizációja is. A jódhiányhoz történő adaptáció folyamatában számos mechanizmus igazolható. A pajzsmirigy TSH által bekövetkező stimulációja mellett szerepet játszik a pajzsmirigy TSH iránti érzékenységének fokozódása is. Bizonyított emellett a jódhiányhoz autonomiával történő adaptáció jelensége is, s az utóbbi időben a pajzsmirigy hyperplasiájának kialakulásában fontos szerepet tulajdonítanak a növekedési faktoroknak is. Ismeretes továbbá, hogy a hyperplasia kialakulásának folyamatát a jódhiány mellett örökletes és egyéb környezeti tényezők is módosíthatják.

A TSH-stimuláció szerepe. A jódhiányhoz történő adaptáció fő tényezőjének általában a pajzsmirigy TSH iránti fokozott stimulációját tartják. Jódhiányos területeken a szérum TSH

szintjének emelkedését észlelték. A TSH pajzsmirigyműködésére kifejtett hatása, hogy fokozza a jóanyagcsere minden fázisát, s az adaptáció lényege éppen ebben jelölhető meg.

A pajzsmirigy autoregulációjának szerepe. A pajzsmirigy jódtartalmának csökkenése autoregulációs mechanizmust indít be. A jódhiányos pajzsmirigy TSH iránti érzékenysége fokozódik, ami fokozza a TSH stimulációt. A T₄-képződéshez viszonyítva a T₃-képződés preferenciája következik be, s növekszik a pajzsmirigy volumene.

Autonomiával történő adaptáció a jódhiányhoz. A jódhiányos strúma egyes eseteiben multifokális autonóm sejtproliferáció alakulhat ki. Ezen mikroszkopikus, szcintigráfiával ki nem mutatható autonóm területek mellett szólnak, hogy a strúma fennmaradása a TSH-tól független autonóm működés révén is bekövetkezhet. Ezen adaptációs forma kialakulása hosszabb időt igényel, lehetőségével azonban már a gyermekkori golyvaesetek egy részében is számolhatunk.

Növekedési faktorok és egyéb lokális tényezők szerepe. Az utóbbi időszakban növekedési faktorok és más peptidek szerepét is intenzíven tanulmányozzák a golyvaképződés folyamatában. Az insulin like growth factor (IGF-I), az epidermal growth factor (EGF) és a fibroblast growth factor (FGF) szerepe a pajzsmirigy follicularis hyperplasiájának kialakulásában bizonyítottan tekinthető. Kiderült, hogy ezen faktorok hatásai egyrészt összefüggenek a pajzsmirigy jódtartalmának alakulásával, másrészt modulálják a TSH pajzsmirigysejtek növekedését fokozó hatását.

Környezeti és örökletes tényezők szerepe a jódhiányos strúma kialakulásában. A pajzsmirigyhormonok képződésére és elválasztására a jódhiányon kívül számos környezeti tényező is befolyással van. Ezek a tényezők önmagukban is golyvaképződéshez vezethetnek, vagy a jódhiánnyal együtt additív módon hatnak. Ezek az ágensek kémiaiilag a legkülönbözőbb természetűek lehetnek (thiocyanát, isothiocyanát, thiooxazolidon, flavonoidok, phenol-derivátumok, polyhydroxyphenolok, pyridinek, phtalátészterek). A jódhiányos strúma kialakulásában örökletes tényezők is szerepet játszanak. A golyvaképződés genetikus predispozíciójáért a pajzsmirigyhormonok képződésében szerepet játszó fehérjék mutációi tehetők felelőssé. Az eddigiekben a nátrium-jód transzporter (NIS), a thyreoglobulin (Tg), a thyreoperoxidáz (TPO) és a TSH-receptor mutációinak ez irányú szerepét mutatták ki.

Tünetek, klinikai kép

A gyermekkori jódhiányos strómát a pajzsmirigy mindkét lebenyének általában szimmetrikus, fájdalomtalan megnagyobbodása jellemzi. A tapintás során egyenetlenség vagy göb általában nem észlelhető. Az ultrahangvizsgálat homogén szerkezetet és a normális méretet meghaladó

pajzsmirigyvolument mutat. Klinikailag és a pajzsmirigyműködés laboratóriumi vizsgálata során euthyreosis igazolható. Az euthyreosisra jellemző határokon belül, a T_3 képződésnek a jódhiány miatt kialakuló preferenciájának következtében, az össz- és a szabad T_4 koncentráció csökkenése, az össz- és a szabad T_3 szint növekedése, kissé emelkedett TSH szinttel kimutatható lehet. A vizelet jód-koncentráció mérése csökkent jódürítést igazol.

Diagnosztika

A diagnózis a jódhiány lehetőségét felvető anamnesztikus adat, a jellemző tapintási és ultrahangos lelet, az euthyreosis fennállását és a T_3 -képződés preferenciáját igazoló pajzsmirigyhormon vizsgálati eredmények, valamint a csökkent jódürítés bizonyítása alapján állítható fel. Az ugyancsak euthyreoid strómával járó juvenilis lymphocytas thyreoiditis esetében a pajzsmirigy felszíne egyenetlen lehet, tapintáskor érzékenység észlelhető, az ultrahang-vizsgálat inhomogenitást, a pajzsmirigy autoantitestek vizsgálata pedig emelkedett antitest-szintet vagy titerértéket mutat. Az ún. pubertáskori strúma nem jódhiányos területen is észlelhető. A klinikai kép a jódhiányos strúma eseteihez hasonló, azonban a kordependens megjelenés, a kisméretű strúma és a jódhiányt meg nem erősítő adatok rendszerint útba igazítanak.

Terápia

A jódhiányos strúma terápiáját a gyermekkorban is a csökkent jódbevitelt kiegészítő jódkezelés vagy az L-thyroxyn adása, esetleg a kettő kombinálása jelenti. A rendelkezésre álló hazai jódkészítmény (Jodid 100, 200) KJ-t tartalmaz, gyermekkorban 50–100 $\mu\text{g}/\text{nap}$ dózisban alkalmazható. A pajzsmirigyhormon készítmény nemcsak a hormonszükséglet biztosítását szolgálja, a TSH-szint csökkentésével a golyvaképződés csökkentéséhez járul hozzá. A szintetikus L-thyroxin készítmények széles köre érhető el, az alkalmazandó dózis 25-100 $\mu\text{g}/\text{nap}$. A jód és a pajzsmirigyhormon készítmény kombinálása a gyermekkorban is lehetséges.

Megelőzés

Mérsékelt jódhiány esetén ugyan a pajzsmirigy a strómával történő adaptáció révén általában biztosítani tudja az euthyreosist, a golyvaképződés prevenciója mégis fontos feladat. Jódhiányos területen 10–20 mg KJ 1 kg konyhasóhoz történő adása lényegesen csökkenti a

golvafrekvenciát. A primer prevenciónak egyéb módszerei is ismeretesek (pl. a kenyér és az ivóvíz jódozása). Az iskoláskorban végzett golyvaszűrő vizsgálat és a strúmás gyermekek kezelésbe-gondozásba vétele a szekunder prevenció hatékony módszerét jelenti.

Göbös strúma. Pajzsmirigy-tumороk.

Göbös strúma képét okozó elváltozások

A pajzsmirigyben tapintható göbös elváltozás a gyermek- és serdülőkorban nagyon ritkán észlelhető. Ha mégis előfordul, igen különböző természetű lehet (15. táblázat).

Göbös strúma képében észlelhetjük a pajzsmirigy dysgenesisét, abscessusát, szubakut vagy krónikus gyulladós folyamatát. Göbös tapintatot adhatnak pajzsmirigy cystái, továbbá a multinodularis strúmak, s a hyperthyreosis tüneteit okozó aktív funkcionáló göbök (Plummer-kór). Göbös strúmaként jelentkeznek a különböző (follicularis, embryonalis, foetalis és Hürtle-sejtes) benignus adenomák. A pajzsmirigy göbös elváltozásának többségét a follicularis adenomák és a kolloid cysták teszik ki. Gyermek és serdülőkorban is előfordulhatnak azonban a pajzsmirigy malignus tumorai, amelyek papillaris, follicularis és medullaris carcinomák egyaránt lehetnek. Utóbbi forma a parafollicularis vagy C sejtekből indul ki, s az autoszomális domináns öröklődésű multiplex endokrin neoplasia (MEN) szindróma IIA és IIB típusának egyik összetevőjeként észlelhető.

15. táblázat. Göbös strúmával járó pajzsmirigybetegségek gyermekkorban

Pajzsmirigy-dysgenesis

Abscessus

Szubakut vagy krónikus thyreoiditis

Cysta

Multinodularis strúma

Autonom adenoma

Benignus adenomák

Papillaris, follicularis carcinoma

Medullaris carcinoma

Diagnosztika

A pajzsmirigy göbös elváltozása természetének tisztázása nagy fontosságú, mert az adekvát kezelés alapja csak a korrekt diagnózis lehet. Segíthet az anamnesis: a nyaki régió előzetes besugárzása, medullaris carcinoma vagy pheochromocytoma a családban; mucosalis neuromák észlelése. Fontos a fizikális vizsgálat lelete is. A göb tapintata: a benignus adenomák tapintata puhább, mint a malignusoké; a környezethez rögzült terime metastasisra gyanús elváltozás, a pajzsmirigy göb gyors növekedése malignus tumor mellett szól. A laboratóriumi vizsgálatok közül elsőként az fT_4 és a TSH szint meghatározását és a thyreoidea autoantitestek vizsgálatát szükséges elvégezni. Informatív lehet a szérumban thyreoglobulin és calcitonin szintjének mérésére is. Az ultrahangvizsgálat elkülöníti a cysticus és szolid elváltozásokat. A szcintigrammon az adenomák és a carcinomák hideg, a funkcionáló csomók meleg göbként ábrázolódnak. Hasznos információt nyújt a vékonytű-aspirációs citológiai vizsgálat is, negatív eredménye azonban nem zárja ki a malignitást. Hyperthyreosis és a meleg göb észlelés esetén a göbös elváltozás dekompenzált volta a T_3 -szuppresszió hiányával igazolható. A medullaris carcinoma gyanúja esetén a calcitonin szint meghatározása mellett a RET-oncogen mutációjának vizsgálata is segíthet (l. később a MEN2 szindrómát).

Terápia

A kezelést a vizsgálati leletek határozzák meg. Cysticus elváltozás leszívással esetleg meg is oldódik. Szklerotizáló eljárás is alkalmazható. Ismételt feltelődés esetén a műtét nem kerülhető el. A cystonodosus elváltozás műtét utáni kiújulása előfordul. Benignus adenomára gyanús göb elsőként L- T_4 -gyel kezelendő. A dekompenzált funkcionáló adenoma (Plummer-kór) is műtéti megoldást kíván. Soliter hideg göb tumorra gyanús egyéb adattal műtétet indokol; ennek kiterjedtségét az intraoperatív diagnózis szabja meg. Malignus pajzsmirigy-tumor esetében általában a pajzsmirigy-szövet total vagy near total eltávolítását javasolják. Egyesek azonban az 1 cm-nél kisebbátmérőjű, nyirokcsomó nélküli cc. esetében csak lebonyeltávolítást végeznek, és a nyaki nyirokszövetek radikális eltávolítását is elkerülhetőnek tartják ilyen esetekben. A differenciált pajzsmirigy-rákok műtétét követően a gyermekkorban is körültekintő utókezelésre van szükség. Ez magában foglalja radiojód-scan és szükség esetén az ablatív radiojód kezelés elvégzését, valamint az ún. szuppresszív L- T_4 -terápia indítását. A szérumban Tg-szint segít a szövetmaradvány megítélésében. Az L- T_4 kezelés sTSH vizsgálattal ellenőrzendő, az érték 0,05–0,1 mU/l legyen. Fontos a fizikális és UH

ellenőrzés is. Egyesek fél év múlva ajánlják a teljes-test scan elvégzését. A MEN-2 szindróma által érintett család tagjaiban a medullaris pajzsmirigycarcinoma veszélyére utaló lelet (emelkedett szérum calcitonin szint vagy RET-oncogen mutáció) esetén teljes pajzsmirigy-eltávolítás szükséges, aminek elvégzése már öt éves kor körül ajánlott.

DUPress

A NEMI DIFFERENCIÁLÓDÁS ÉS ZAVARAI

A nemi differenciálódás zavarai

Definíció

A *normális nemi differenciálódás* a normális nemi jelleg kialakulásának alapfeltétele, genetikus meghatározottságú folyamat, mely magában foglalja a normális gonádfejlődést és a külső nemi szervek gonádoknak megfelelő kialakulását. A fentiekből adódóan a nemi differenciálódásnak az egyén nemiségét meghatározó szintjei: a kromoszómális nem (a genetikai nem), a gonadális nem (az ivarmirigyek jellege) és a fenotípusos nem (az ún. duktális és a genitális nem). A fentiekre épül a pszichoszomatikus nem (a nemi identitás), a jogi értelemben vett nem (anyakönyvi nem) pedig a társadalom viszonyulását jelenti.

Ha a normális nemi differenciálódás folyamata valamely tényező következtében zavart szenved, a *kóros nemi differenciálódás* eredményeként az egyén genetikai, gonadális és fenotípusos nemének harmóniája megbomlik és inkongruencia alakul ki közöttük. Ezen állapotok a tágabb értelemben használt *intersexualitas* fogalomkörébe tartoznak. Szűkebb értelemben akkor beszélünk intersexualitásról, ha az egyén külső nemi szervei átmeneti jelleget mutatnak.

A normális nemi differenciálódás szakaszai és tényezői

A nemi fejlődés kiindulópontja a nemi kromoszómák összetétele, ami XY vagy XX lehet. A *genetikai nem kialakulása* a megtermékenyítés során megtörténik.

A *differenciálatlan gonád kialakulása* az urogenitális redőből történik. A folyamatban három gén biztosan rész vesz, a szerepük azonban még nem ismert teljesen. Közülük a WT-1-gén (Wilms-tumor-1-gén, gl: 11p13) által kódolt protein szuppressziós hatású transzkripciós faktor. A gén mutációi felelősek a Wilms-tumor, a WAGR-tünetegyüttes, a Denys-Drash-szindróma és a Frasier-szindróma kialakulásáért. A WT-1 protein fontos szerepet játszik azonban az urogenitális redő differenciálatlan gonáddá alakulásában is. A LIM1-gén ún. homeobox gén (gl: 11p12-13) által kódolt transzkripciós faktor a protein-protein interakcióban vesz részt, jelenléte az indifferens gonád kialakulásához is szükséges. Az SF-1 (steroidogenic factor-1) fehérje (gén: NR5A1, gl: 9q33.3) szerepet játszik a differenciálatlan gonád kialakulásában, részvétele a here fejlődésében is meghatározó.

A koncepcióval kialakuló genetikai nem határozza meg a belső medulláris és külső kortikális állományból álló *primitív gonád további differenciálódását*. Az XY nemi kromoszómák jelenléte esetén a medulláris állományból *a testisek* fejlődnek ki, s a kortikális állomány regressziója következik be. Az XX nemi kromoszómák jelenléte esetén pedig a medulláris állomány regrediál és a kortikális fejlődik ováriummá. Ebben a folyamatban az Y kromoszóma szerepe a meghatározó. Az Y kromoszóma p11.3 régióján lokalizált 35 kilobázis hosszúságú régió (sex determining region of the Y – SRY) által kódolt faktor (testis determining factor – TDF) felelős ugyanis a gonádtelep hereszövétté alakulásáért. A TDF, más néven SRY-fehérje, 80 aminosavból felépülő transzkripciós faktor. Hiányában a gonádtelep ovárium szövétté fejlődik. Az utóbbi időszakban bebizonyosodott, hogy az SRY génen kívül más gének is szerepet játszanak a nemi differenciálódásban. Közülük az autoszómális kromoszómákon lévő gének közé tartozik a SOX-9 gén és a SF-1 gén. A SOX-9 gén (SRY-like HMG-box) lokalizációja: 17q23-25. Mutációjának következménye a camptomeliás dysplasia, amihez XY magzatban a nemi differenciálódás zavara társul. A SOX-9-protein, mint az SRY is, HMG-boxszal rendelkező transzkripciós faktor, mely a here fejlődésében játszik szerepet. Az SF-1 génnek, amint láttuk, a differenciálatlan gonád kialakulásában is szerepe van. A nukleáris hormon-receptor szupercsaládba tartozó egy transzkripciós faktort kódol, ami a gonádokban és a mellékvesében a szteroid bioszintézist szabályozza (a gén neve innen ered). Fő szerepe azonban a here fejlődésében van, mégpedig a Sertoli és a Leydig sejtek kialakulásában. A gén mutációja esetén nem fejlődnek ki a gonádok és a mellékvesék.

Az *ováriumok* kialakulásához szükséges génekről ismereteink hiányosak. Bizonyosnak tűnik azonban, hogy az X kromoszóma is rész vesz a nemi differenciálódásban. A DAX-1 gén (DSS-AHC critical region on the X chromosome, gene 1) nevét onnan kapta, hogy az X kromoszóma ugyanazon területén (Xp21) található az ún. dosage sensitive sex reversal locus – DSS és az adrenalis hypoplasia congenita locus – AHC. A gén produktuma a nukleáris hormon-receptor szupercsalád tagja. Ha a gén duplán van jelen, a differens gonádból petefészek alakul ki, még 46XY kariotípus vagyis az SRY jelenléte esetén is. A génproduktum megakadályozza az SF-1 aktivációját és antagonizálja az SF-1 és a WT-1 gének szinergizmusát. Nélkülözhetetlen továbbá a mellékvesekéreg fejlődéséhez is.

Mindezek alapján mondható, hogy a gonádfejlődést a gének kaszkádja irányítja. A mesodermából fejlődő differenciálatlan gonád kialakulásához a WT-1, az SF-1 és a LIM1 gének produktumai szükségesek. Az XY nemi kromoszómák jelenléte esetén az SRY gén a SOX-9 és SF-1 génekkel együtt hatva a here differenciálódását indítja el. Az XX nemi

kromoszómák jelenléte esetén az SRY hiányzik, a SOX-9 és az SF-1 fehérjék az ovárium fejlődésekor már nem detektálhatók, miközben a DAX-1 génproduktum termelődése fennmarad. Az eddigi megfigyelések ennek az ovárium fejlődésére gyakorolt direkt hatását valószínűsítik.

A belső és külső nemi szervek fejlődése a két nemben a gonadális differenciálódás függvénye. Az embrionális here Sertoli sejtjei által termelt glikoprotein faktor (müllerian inhibiting substance – MIS) a Müller-csövek regresszióját okozza. A MIS-gén a 19p13.3-13.2 kromoszóma-régióban lokalizált; a MIS termelődésének beindításában az SRY játszik meghatározó szerepet. A MIS receptor génje a 12q13 kromoszóma-régióban helyezkedik el. Az embrionális here Leydig sejtjeiben termelődő testoszon hatására a Wolff-csőből a mellékhere, az ondóvezeték és az ondóhólyag fejlődik ki. TDF hiányában a Sertoli és a Leydig sejtek nem alakulnak ki. Ezen hatások hiányában a Müller-cső derivátumai indulnak fejlődésnek, s kialakulnak a petevezetők, az uterus és a vagina felső kétharmada, leáll a Wolff-cső fejlődése.

A külső nemi szervek fejlődésében is a hím nemi hormonoknak van szerepük. A testoszon aktív metabolitja az 5- α -dihydrotestoszon (DHT), az 5- α -reduktáz enzim (gén: SRD5A2, gl: 2p23) hatására keletkezik. A DHT hatására a genitális tuberculumból a glans, a dudorokból és a redőkből a penis és a scrotum alakul ki, a genitális nyílás elzárul, a testoszon pedig biztosítja a herék leszállását. Az aktív testoszon metabolit hiánya (az SRD5A2 gén mutációi) következtében a redők fúziója elmarad, a dudorokból és a redőkből a nagyajkak és a kisajkak képződnek, a genitális tuberculum clitorissá alakul, a genitális nyílásból a vulva fejlődik ki.

A normális nemi jelleg kialakulása a fenotípusos nem kialakulásával nem fejeződik be. A serdülés folyamán a másodlagos nemi jelleg kibontakozása teszi teljessé a nemi fejlődést.

Osztályozás, a nemi differenciálódás zavarainak klinikai formái

Az intersexualitás fogalmkörébe tartozó kórképek osztályozása korábban a gonadális nem figyelembevételével történt. Ez az osztályozás a nemi differenciálódás zavarait az ovotesticuláris, a testiculáris és az ovariális intersexualitás valamint a gonadysgenesisek csoportjaiba sorolja (16. táblázat).

A betegségcsoport megjelölésére 2006-ban az Európai (ESPE) és az Amerikai (LWPE) Gyermekendokrinológiai Társaság a nemi fejlődés zavarai (disorders of sex development – DSD) elnevezést ajánlotta. Egyben új osztályozást javasolt, melyben az egyes DSD alcsoportok elkülönítése a kromoszóma vizsgálat eredménye szerint történik.

Megkülönböztethető a nemi kromoszómák eltérései mellett észlelhető DSD csoport, a 46 XY esetén észlelhető DSD csoport és a 46XX esetén észlelhető DSD csoport (17. táblázat).

A vonatkozó irodalomban jelenleg még mindkét beosztás fellelhető. Emiatt az ide tartozó kórképeket először a korábbi, a gonadális nemre alapozott felosztás szerint tekintjük át, majd pedig a kromoszóma vizsgálat eredményein alapuló osztályozás szerint részletesen tárgyaljuk azokat.

A nemi differenciálódás zavarainak áttekintése a gonadális nem alapján

A nemi differenciálódás zavarainak beosztását a gonadális nem alapján a 16. táblázat mutatja. Az *ovotesticularis intersexualitas* esetén a primitív gonád medulláris és kortikális állománya is differenciálódik, testiculáris és ovariális szövet egyaránt kialakul. Az állapotot valódi hermaphroditismusnak is nevezik. A karyotypus az esetek mintegy 80%-ában 46,XX, 15%-ában 46,XY, vagy XX/XY mozaicizmus (5%). Az állapot genetikai háttere csak részben tisztázott, az SRY gén csak az esetek 10–30%-ában mutatható ki. Klinikailag az e csoportba tartozó betegek az átmeneti külső nemi szervek mellett döntően férfias kinézetűek, de ritkán nőiesek mérsékelt virilizációval.

A *testicularis intersexualitas* körébe azok az állapotok tartoznak, melyek esetében normális vagy dysgeneticus hereszövet van jelen ováriumszövet nélkül és a fenotípus nem tisztán férfi, hanem nőies. A *pseudohermaphroditismus masculinus* esetében a kromoszóma-összetétel 46XY. Az elégtelen virilizáció az androgen-termelés vagy hatás elégtelensége miatt következik be. A háttérben a here dysgenesisei, az androgen bioszintézis defektusai és a szövetek androgen rezisztenciája egyaránt állhatnak. Ez a felosztás a testicularis intersexualitás körébe sorolja a Klinefelter-szindróma és a kevert gonád-dysgenesis eseteit is.

Az *ovariális intersexualitas* csoportjába tartozó állapotok esetében a szabályos ovárium szövet jelenléte (és a hereszövet hiánya) ellenére androgen hormonhatásra kialakuló változó mértékű virilisatio észlelhető. A *pseudohermaphroditismus femininus* esetén a kromoszóma-összetétel 46XX. Ép petefészkek mutathatók ki, a külső nemi szervek változó mértékű virilizációja észlelhető. Az állapot háttérében leggyakrabban az androgen hormonok túlprodukciója áll, ami a mellékvesekéreg enzimdefektusai (congenitalis adrenalis hyperplasia – CAH) következtében jön létre. Az androgenforrás a mellékvesén kívüli is lehet: az anyának adott androgének vagy az androgént termelő arrhenoblastoma virilizálhatja a magzatot.

Az ovariális intersexualitás csoportba sorolt *X-polysomiák* esetében a kromoszóma-összetétel 47XXX, 48XXXX, 49XXXXX lehet. A petefészkek a polysomia fokával párhuzamosan hypoplasiásak lehetnek, a nőiesség pedig ezzel együtt változik.

A beosztás a *gonaddysgenesisek* külön csoportjába sorolja az intersexualitással járó kórképeket, melyek közös jellemzője a dysgeneticus gonádszövet jelenléte

16. táblázat. A nemi differenciálódás zavarai a gonadális nem alapján

Ovotesticularis intersexualitas

Testicularis intersexualitas

Pseudohermaphroditismus masculinus

A heredifferenciálódás zavarai

A testicularis hormonok termelődésének zavarai

Az androgen hatás zavarai

Klinefelter-szindróma

Kevert gonad-dysgenesis

Ovarialis intersexualitas

Pseudohermaphroditismus femininus

Congenitalis adrenalis hyperplasia

Exogen androgen-hatás

Androgentermelő tumor

X-polysomiák

Gonad-dysgenesisek

Turner-szindróma (45,XO és egyéb variációk)

Teljes gonad-dysgenesis (46,XX vagy 46,XY)

Részleges gonad-dysgenesis (45,XO, 46,XY)

Kevert gonad-dysgenesis

Kétoldali részleges gonad-dysgenesis

Elsőként a *Turner-szindróma* említhető, melyet X monosomia, X isokromoszóma vagy változatos mozaicizmus, gonád-dysgenesis, következményes sexualis infantilismus, jellegzetes megjelenés, változatos fejlődési rendellenességek és növekedési retardáció jellemeznek. E csoportba tartozik még a *teljes gonáddysgenesis* és *részleges gonáddysgenesis* két formája: a kevert gonáddysgenesis és a kétoldali részleges gonáddysgenesis. A *Klinefelter-szindróma* a here primer tubularis dysgenesis, a férfi hypogonadismus leggyakoribb oka, amit

a 47XXY vagy 46XY/47XXY kromoszómakép jellemez, viszont a testicularis intersexualitás csoportjában szerepel (a kevert gonáddysgenesis pedig ebben is).

A nemi fejlődés zavarai az ESE és a LWPE beosztása szerint

A nemi fejlődés zavarait az ESE és a LWPE beosztása szerint a 17. táblázat mutatja be.

17.táblázat. A nemi fejlődés zavarai az ESE és a LWPE beosztása szerint

Nemi kromoszómák eltéréssel járó DSD

45 X0 Turner-szindróma és variánsai

47 XXY Klinefelter-szindróma és variánsai

45 X/46 XY Kevert gonád-dysgenesis, ovotesticularis DSD

46 XY esetén észlelhető DSD, férfi pseudohermaphroditismus

A here fejlődésének rendellenességei

Az androgen-szintézis zavarai

Az androgen-hatás zavarai

Egyéb formák

46 XX esetén észlelhető DSD, női pseudohermaphroditismus

A petefészek fejlődésének zavarai

Fokozott androgen-hatás

Egyéb formák

A következőkben a 46 XY esetén észlelhető, a férfi pseudohermaphroditismus csoportjába, majd a 46 XX esetén észlelhető, a női pseudohermaphroditismus csoportjába, végül a nemi kromoszómák eltéréssel járó, a gonáddysgenesisek csoportjába tartozó nemi fejlődési zavarokat (DSD) mutatjuk be.

46XY DSD – Férfi pseudohermaphroditismus

Definíció

A csoportba tartozó zavarok esetében a kromoszóma-összetétel 46XY. A herék normálisak vagy csökevényesek lehetnek, esetleg hiányozhatnak is. Az alapvető patológiai ok az androgen-termelés vagy androgen-hatás elégtelensége, ami a here dysgenesisei, az androgen-bioszintézis zavarai és a szövetek androgen-rezisztenciája miatt egyaránt bekövetkezhet. A külső nemi szervek átmenetiek lehetnek, az elégtelen virilizáció jelei változó súlyossággal észlelhetők.

Klinikai formák

A pseudohermaphroditismus masculinus első csoportjába *a here differenciálódásának zavarai* következtében kialakult kórformák tartoznak, amelyek esetében a magzati testis hormonok termelődésének csökkenése vagy hiánya okozza a kóros nemi differenciálódást. Kialakulásukban a testis-fejlődés kaszkádjában bekövetkezett zavarok játszhatnak szerepet.

A második csoportot *a tesztoszteron bioszintézisének zavarai* képezik. Az idetartozó betegségek a bioszintézisben közreműködő enzimek, illetve transzportfehérje autoszóm recesszív módon öröklődő enzimdefektusai. A génhiba az enzimek/transzportfehérje aktivitásának csökkenését vagy megszűnését okozza, ami a bioszintézis károsodását vonja maga után.

A harmadik csoportot *az androgen-inszenzitivitás kórképei* jelentik, melyek esetében a szövetek receptorális eredetű androgen rezisztenciája miatt a pseudo-hermaphroditismus változó súlyosságú formái alakulnak ki.

A here differenciálódásának zavarai

Az *embryonalis hereregresszió* esetében a már kialakult hereszövet valamilyen okból visszafejlődik. A genitális nem a heredegeneráció időpontjától függ. Ha a 8. hét előtt következik be a károsodás, a Swyer-szinrómának megfelelő kép alakul ki, amit csíkgonád és infantilis női fenotípus jellemez. Ha a károsodás ideje a 9–12. hétre tehető, az érvényre jutott MIS hatás miatt uterus nem alakul ki, a külső nemi szerv átmeneti vagy – a rövid ideig ható tesztoszteron hatás miatt - inkább női jellegű lesz. A 14–20 héten ható károsodás rudimentális testis szindrómát okoz normális férfi nemi szervekkel és uterus nélkül, mert a terhesség első időszakában érvényesült a magzati testis-hormonok hatása.

A *bilateralis testis dysgenesist* a Leydig és a Sertoli sejtek működésének kombinált zavara jellemzi 46XY kariotípusú egyénben. A klinikai képet átmeneti külső nemi szervek, inguinalisan tapintható gonádok, valamint uterus jelenléte adhatja.

A *Leydig-sejt aplasia* a tesztoszteron termelés kiesését okozza. Hátterében az LH-R-gén (luteinizáló hormon receptor génje) mutációja áll. A Sertoli sejtek működése azonban nem károsodik, így a MIS hatás érvényesülni tud és nem alakul ki uterus, bár női külső nemi szervekkel jár.

A *perzisztáló Müller-cső szindróma* (persistent Mullerian duct syndrome - PMDS) vagy a MIS izolált hiánya vagy pedig a receptorának defektusa miatt alakul ki normálisan virilizált férfiban. Gyakran cryptorchismus vagy inguinalis hernia műtete során kerül felismerésre.

A tesztoszteron bioszintézisének veleszületett enzimdefektusai

A *congenitális adrenális lipoid hyperplasia* kialakulásáért a StAR-gén (gl: 8p11.23) mutációja felelős. E gén produktumának (steroidogenic acute regulatory protein) szerepe a szteroid bioszintézishez szükséges koleszterinnek a sejten kívüli térből a mitokondriumokba való juttatása. Génjének mutációja miatt ez a folyamat zavart szenved, és ez az összes szteroid hormon elégtelen képződését okozza. A kórkép mellékvese elégtelenséggel, sóvesztéssel, fiúmagzatban elégtelen maszkulinizációval járó igen súlyos állapot. A diagnózis az összes gonadális és adrenális szteroidhormon hiánya alapján állítható fel.

A *3- β -hidroxisteroid-dehidrogenáz defektus* az enzim génjének mutációi miatt következik be. Az enzim 2. típusa a gonádokban és a mellékvesekéregben expresszálódik, a génje (HSD3B2) az 1p11-13 kromoszómaregióban helyezkedik el. A mutációk okozta enzimaktivitás-csökkenés következtében a Δ 4-szteroidok csökkent mennyiségben, az Δ 5-szteroidok pedig fokozott mennyiségben képződnek mind a mellékvesekéregben, mind a gonádokban. A genetikailag fiú újszülöttben átmeneti külső nemi szervek észlelhetők. Sóvesztés is kialakulhat. A tesztoszteron szint alacsony, a dehydroepiandrosteron és a 17-OH-pregnenolon szint emelkedett. A diagnosztikában a 17-OH-pregnenolon/17-OH-progesteron arány emelkedése értékes adat.

A *17- α -hidroxyláz defektus* az enzim génjének számos mutációja miatt bekövetkezhet. A gén (CYP17) a 10q24 kromoszóma-regióban lelhető fel. 17- α -hidroxyláz enzim aktivitásának csökkenése mutációk miatt elégtelen adrenális és gonadális androgen és oestrogen termelést okoz, ugyanakkor a desoxycorticosteron és a corticosteron termelés fokozódik. Mindezek következtében a genetikailag fiúknál a súlyos változat női genitális fenotípust, az enyhe változat átmeneti külső nemi szerveket eredményez. A serdülés nem következik be.

Hypertonia és hypokalaemia a gyermekkorban észlelhető. A diagnózist a klinikai kép, az emelkedett DOC és corticosteron szint, valamint a hypertensio észlelése biztosítja.

A *17- β -hidroxisteroid-dehidrogenáz* a HSD17B3 gén produktuma, a here Leydig sejtjeiben az androstendion-testoszon átalakulást serkenti. A gén a 9q22 kromoszóma-régióban helyezkedik el. Az enzim mutációkra visszavezethető aktivitás-csökkenése a genetikailag fiú magzat elégtelen virilizációját okozza. Az *5- α -reduktáz* enzimet az SRD5A2 gén kódolja, mely a 2p23 kromoszóma-régióban lokalizált; az enzim a testoszon-dihydrotestoszon átalakulást katalizálja. A gén több mutációját leírták, melyek a ritkán előforduló *5- α -reduktáz* defektust okozzák. A defektus a genetikusan fiú magzatok elégtelen virilizációját eredményezi. Kezelése dihydrotestoszon adásával lehetséges.

Androgen-inszenzitivitás szindróma (AIS)

Definíció. Az AIS klinikai tünetegyüttes, mely az androgenek specifikus receptorainak genetikailag meghatározott hibájából adódóan az androgenek részbeni vagy teljes hatástalansága következtében alakul ki. A betegséget az androgen-receptor gén mutációi okozzák és az androgen-hatás részbeni vagy teljes hiánya széles klinikai spektrumot eredményez, ami enyhe, közepesúlyos vagy súlyos fokban elégtelen intrauterin maszkulinizációban és pubertális virilizációban nyilvánul meg. A tünetegyüttes megjelölésére használják a testikuláris feminizáció kifejezést is, azonban ez nem tekinthető az AIS szinonimájának, minthogy a testikuláris feminizáció (Morris-szindróma) szűkebb fogalom, az elnevezés az AIS komplett formáját jelenti csupán (l. később).

Epidemiológia. Az AIS gyakoriságáról csak becslések állnak rendelkezésre. A jellegzetes tünetekkel járó komplett forma (l. később) becsült gyakorisága 1:60000 fiú újszülött, az enyhébb formák gyakorisága lényegesen magasabb lehet.

Patogenezis, patomechanizmus. Az AIS patogenezisének lényege az androgen-receptor (AR) genetikusan determinált hibája, ami miatt az androgén nem képes biológiai hatását kifejteni.

Az androgén-hatás kialakulásának első lépése a periférián a testoszonból az *5- α -reduktáz* enzim hatására keletkező dihydrotestoszon (DHT) bejutása a célsejtekbe. Itt aztán a DHT az AR-hoz kötődik, s a hormon-receptor kötődés a receptor aktiválódását eredményezi. Az aktiválódott AR fehérje DNS-hez kötődve transzkripciós faktorként fejti ki hatását. A DNS-hez való kötődés további gének aktiválását váltja ki, ami fehérjék szintézisének beindításával a biológiai hatás létrejöttéhez vezet.

Az AR 919 aminosavból felépült fehérje, melynek molekulásúlya 98500 kD. Struktúráisan négy része különböztethető meg: az aminoterminális transzkripciós aktivációs domén, a DNS-

kötődést biztosító domén, a nukleáris szignált tartalmazó régió és a karboxiterminális ligandot kötő domén.

Az AR génje az Xq11-12 kromoszóma régióban lokalizált. A 8 exonból álló génnek eddig több mint 300 mutációját írták le, amelyek következtében zavart szenved a DHT biológiai hatásának kialakulása. A különböző mutációk az AR működését eltérő módon és mértékben változtatják meg, emiatt hatásukra az androgen-érzékenység is eltérően alakul, ami magyarázatot ad a klinikai megjelenés változatosságára.

Az AIS öröklődése X-kromoszómához kötött recesszív.

Tünetek

A 46XY DSD egyes csoportjaiba tartozó kórképek esetében az elégtelen virilizáció tünetei sajátos tünetekkel egészülnek ki.

A *testis-fejlődési zavarok* esetében a herék hiányozhatnak, a hasüregben helyezkedhetnek el, csökevényesek lehetnek.

A *testoszteron bioszintézisének zavarai* esetében a csatlakozó tünetek az enzimdefektus okozta blokk helyének függvényében alakulnak. Gyakorlati jelentőségű, hogy a bioszintézis proximális blokkjai esetében a mellékvesében az aldosteron és a cortisol képződés is csökken, és sóvesztéssel járó súlyos állapot alakulhat ki. Lentebbi blokk esetében az androgen- és a cortisol képződés együttesen csökken, a mineralocorticoid túltermelés pedig hipertenziót okoz. Distális enzimblokk csak az androgenhiány tüneteivel jár.

Az *AIS eseteiben* a genetikai nem férfi, a kromoszóma-összetétel 46,XY. A gonadális nem is férfinak felel meg, a herék mindkét oldalon normálisan differenciálódtak. A testisek hormontermelése (a testoszteron és a MIS képződése) zavartalan, a DHT képződés is normálisan alakul. A klinikai megjelenés az androgen-rezisztencia mértékétől függően változatos és széles spektrumot felölelő fenotípusokban nyilvánul meg.

A gyakorlat számára a változatos fenotípusok három csoportra oszthatók:

- Döntően férfi fenotípus. Az AIS mérsékelt formájának felel meg (MAIS). A virilizáció zavara enyhe, döntően férfias fenotípus van jelen (Reifenstein-szindróma). Hypospadiasis, microphallus, cryorchismus, pubertas tarda, azoospermia észlelhető. Fertilitás és infertilitás egyaránt előfordul.
- Átmeneti fenotípus. Az AIS részleges formájának felel meg (PAIS). A virilizáció zavara kifejezettebb, a külső nemi szervek a fiúra és a lányra jellemző között vannak. Perineoscrotalis hypospadiasis, microphallus, a sinus urogenitalisból nyúló, vakon

végződő hüvely fordulhat elő. A serdüléskor a virilizáció gyenge. Az infertilitás a jellemző.

- Döntően vagy teljesen női fenotípus. Az AIS súlyos formája, amin belül inkomplett és a komplett AIS különböztethető meg (IAIS és CAIS). Az IAIS forma esetén változó mértékű clitoromegalia, részleges labiális fúzió fordul elő, a húgycső és a hüvelynyílás elkülönül. Női serdülési jelek észlelhetők, gyér nemi szőrzettel. A CAIS a testicularis feminisatio vagy a Morris-szindróma neveken ismert kórképnek felel meg. A megjelenés típusosan női, az emlőfejlődés zavartalan. A szemérem- és a hónaljsszőrzet csekély vagy teljesen hiányzik (hairless woman). A hüvely vakon végződik, uterus nincs; a herék intraabdominálisan vagy kétoldali inguinális sérvben találhatóak.

Az AIS klinikai megjelenésében észlelhető folyamatos spektrum miatt több, akár tíz, fokozatot alkalmazó beosztások is ismertek. Az ismertetett fokozatok azonban a klinikai gyakorlat igényeit kielégítik.

Diagnosztika

A 46XY DSD csoportba tartozó zavarok lehetősége akkor merül fel, ha az átmeneti jellegű külső nemi szervek esetében végzett kromoszóma-vizsgálat 46XY karyotípus eredményét adja. A diagnosztika további lépését a hCG-nal végzett gonádstimulációs teszt elvégzése jelenti. E két vizsgálat elvégzésére minél korábban sort kell keríteni. A hCG tesztben kapott megfelelő testoszteron válasz arra utal, hogy csak részleges testis-fejlődési zavar lehet a tökéletlen virilisatio oka. A testoszteron szint emelkedésének hiánya viszont súlyosabb testis-fejlődési zavarnak vagy az androgen bioszintézis zavarának lehetőségét veti fel. Az androgen inszenzitivitás esetében a testoszteron szint stimulációt megelőzően is emelkedett. A diagnózis felállításához szükség van továbbá a gonadális és adrenális szteroid hormon-metabolitok vizsgálatára, beleértve a MIS és a dihydrotestoszteron meghatározását is. Az androgen-rezisztencia bizonyítására genitális bőrminta vagy fibroblast-sejtek androgen-kötésének vizsgálata is felhasználható. A képalkotó eljárások (inguinális és kismedencei ultrahangvizsgálat, genitographia, CT, MR) a gonádok és a belső nemi szervek megítélésében nyújtanak hasznos segítséget. A végső diagnózist a genetikus háttérű formákban a molekuláris genetikai módszerekkel végzett mutáció-analízis biztosíthatja.

Terápia

A 46XY DSD eseteiben a külső nemi szervek megjelenése és a sebészeti kilátás mérlegelése alapján döntünk a felnevelési nem kérdésében; a kromoszómális nem, a gonádok és a belső nemi szervek állapota ehhez képest másodlagosnak tekinthető. A fiúként történő felnevelést ugyanis a phallus nagysága nem mindig teszi lehetővé. Szerencsés, ha a micropenis androgenstimulációra jól reagál. Ha a lányként történő felnevelés mellett döntünk, a phallus eltávolítására korán, lehetőleg az első életévben kerüljön sor. Lehetőleg ugyanekkor történjék meg a testis vagy dysgeneticus here eltávolítása is. Az oestrogen szubsztitúciót a pubestásnak megfelelő életkorban kell elkezdni. Ha a beteget fiúként kívánjuk felnevelni, a phallus korrekciójának ideje a sebészi lehetőségektől függ. A scrotumba lehozható testis műtétét minél hamarabb szükséges elvégezni. A pubertás kibontakoztatása testosteron kezelést igényel. A testosteron bioszintézisének zavaraiiban is hormon szubsztitúció szükséges. A congenitális adrenális lipoid hyperplasia esetén glucocorticoid, mineralocorticoid és nemi-hormon pótlásra egyaránt szükség van; a 3- β -hydroxysteroid-dehydrogenáz defektusban a hormonkezelést a nemi-hormon és szükség esetén a mineralocorticoid pótlás jelenti; a 17- α -hydroxyláz defektus fennállásakor a glucocorticoid és a nemi hormonok pótlása szükséges; 17- β -hydroxysteroid-dehydrogenáz kezelése pedig testosteron adásával történik. Az 5- α -reduktáz defektusa esetében a kezelés csak dihydrotestosteron adásával lehetséges.

Az androgén inszenzitivitás kezelése komplex feladat. Enyhe esetekben (MAIS) a férfiként való felnevelés jön szóba, súlyos esetekben (IAIS és CAIS) pedig a nőként történő felnevelés mellett kell állást foglalnunk. A döntés a közepsúlyos esetekben (PAIS) a legnehezebb. PAIS beteg fiúként történő felnevelése esetén testosteron készítmény adása megkísérelendő. A hasüregben elhelyezkedő heréket legkésőbb 15 éves korig vagy el kell távolítani, vagy orchidopexiával lehozni. A lányként történő felnevelés esetében az inkuinálisan elhelyezkedő testisek eltávolításával a szekunder nemi jellegek kialakulásáig célszerű várni. Ha korábban sor került a gonadectomiára, lányként történő felnevelés esetén a serdülésnek megfelelő életkorban oestrogen-kezelés indítandó.

Prognózis

A pseudohermaphroditismus masculinus korai felismerése, a nem helyes megválasztása, a korrekciós műtétek sikere, a hormonális eltérések adekvát kezelése és a helyes pszichés vezetés együttese optimális esetben elfogatható életminőséget biztosíthat.

46XX DSD – Női pseudohermaphroditismus

Definíció

A csoportba tartozó zavarok esetében a kromoszóma-összetétel 46XX. A petefészkek gyakorlatilag épek. Az idetartozó kórképek esetében az alapvető patogenetikai ok az androgen-hormonok túlprodukciója vagy exogén androgen hormonhatás érvényre jutása, aminek következtében változó mértékű virilizáció következik be.

Etiológia

Az androgen-túlprodukció leggyakrabban a mellékvesekéreg enzimdefektusai (congenitalis adrenalis hyperplasia – CAH) következtében jön létre, s az érintett leányok virilizálódása következtében a pseudohermaphroditismus femininus alakul ki. Hasonló képet okozhatnak az anya androgen-túlprodukciójával járó megbetegedései, mint a mellékvesekéreg vagy az ovárium androgentermelő tumora, illetve a terhesség során alkalmazott androgen aktivitással bíró gyógyszerek is. A 46 DSD leggyakoribb okát mindezek közül a CAH virilizáló formái képezik.

Congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH)

Definíció, patomechanizmus

A congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) betegségcsoportja a szteroid-bioszintézis genetikailag meghatározott zavarait foglalja magában, melyek elégtelen cortisol- és esetenként elégtelen aldosteron-képzéshez vezetnek. A génhiba a szteroid bioszintézisben résztvevő enzimek aktivitásának csökkenését vagy hiányát okozza. Az egyes formák közös jellemzője, hogy a cortisol-szintézis csökkenése következtében az ACTH elválasztás fokozódik, a mellékvesék megnagyobbodnak. Az enzimblokk miatt az adrenális és a gonadális szteroidképzés komplex zavara következik be. A blokk előtti szteroidok termelése jelentősen fokozódik, míg a blokk utáni szteroidoké csökken. A csoportba tartozó betegségek öröklődése autoszómális recesszív.

Osztályozás, típusok

A pseudohermaphroditismus képe a szteroid-bioszintézis azon enzimopathiái esetében észlelhetők, amelyekben az ACTH túltermelés az androgenek fokozott termelését váltja ki. Ezek a 21-hidroxiláz defektus és a 11- β -hidroxiláz defektus, a szteroid-bioszintézis két leggyakoribb enzimopathiája. A következőkben e betegségek ismertetésére kerül sor (a CAH egyéb formáit a pseudohermaphroditismus masculinus tárgyalása során ismertetjük).

A 21-hidroxiláz defektusa

A 21-hidroxiláz defektus *jellemzője* a glucocorticoid képzés csökkenése, az androgen képzés következményes fokozódása és esetenként a mineralocorticoid képzés csökkenése is. A 21-hidroxiláz enzim (P450c21) génje (CYP21) a 6p21 kromoszóma-régióban lokalizált. A betegség hátterében a gén pontmutációi, géndelációk és génkonverziók állnak. A 21-hidroxiláz defektus a CAH esetek 95%-ában fordul elő. Hazai gyakorisága 1:14000.

A betegség *klinikai manifesztációja* változatos. A leánymagzatok intrauterin maszkulinizációját és az átmeneti külső nemi szervek kialakulását a klasszikus 21-hidroxiláz defektus sóvesztő virilizáló és egyszerű virilizáló formái egyaránt létrehozzák. Az esetek mintegy háromnegyede sóvesztő. A sóvesztő szindróma 2–4 hetes korban hányás és perifériás keringési elégtelenség képében jelentkezik. A hyponatraemia kialakulásával párhuzamosan a szérum K szintjének emelkedése következik be. A sóvesztő krízis életveszélyes állapotot jelenthet. Mind a két megjelenési formában lányoknál már a születés után feltűnhet a nagyobb clitoris. A kisajkak hiányozhatnak, a nagyajkak scrotum-szerűen összenőhetnek. A külső nemi szervek így cryptorchismusos, hypospadiasisos fiú nemi szerveinek benyomását keltik. A virilizáció mértékének megállapítása Pader osztályozása alapján történhet: az eltérés a kisfokú clitoris hypertrophiától (Prader I. fokozat) egészen a teljes maszkulin típusú külső genitáléig (Prader V. fokozat) terjedhet. Kezelés nélkül (amennyiben nem sóvesztő formáról van szó vagy a sóvesztés nem volt végzetes) a továbbiakban fokozódó maszkulinizáció következik be: korai pubarche, illetve férfitípusú szőrzet jelenik meg. A termet alacsony marad, a testalkat férfias lesz.

Diagnosztika. Az átmeneti külső nemi szervek észlelése esetén az első feladat a genetikai nem megállapítása. Ha a karyotypus 46XX, a női pseudo-hermaphroditismus lehetősége merül fel. Az anamnesis az anyának adott androgének hatását vagy a virilizációval járó anyai betegségeket felfedheti. A valódi hermaphroditismus ritka, a gyanú felvetésében a gonádok vizsgálata segíthet. A női pseudohermaphroditismus leggyakoribb oka a CAH 21-hidroxiláz defektusának egyszerű vagy sóvesztő virilizáló formája. A 21-hidroxiláz defektusa esetén a

szérum 17-OH-progeszteron koncentrációja emelkedett, s e vizsgálat szűrőpapírra levett vérmintából is elvégezhető. A szérum cortisol-szintje csökkent, a vizeletben a 17-OHP-metabolitok (pregnantriol) ürítése mutatható ki. A sóvesztésre a jellemző klinikai tünetek, a szérum csökkent Na és emelkedett K szintje hívja fel a figyelmet. A heterozigóták és az enyhe tüneteket mutató betegek azonosításában segíthet a vizelet szteroid-profil vizsgálat, illetve hasznos a mutáció-analízis elvégzése. A ritkább 11- β -hidroxiláz defektus elkülönítésében a szérum desoxycorticosteroid (DOC) szintjének vizsgálata nyújthat segítséget (l. később).

Terápia. A 21-hidroxiláz defektusban állandó szubsztitúciós kezelés szükséges. A glucocorticoid adása nemcsak hormonpótlást jelent, visszaszorítja az ACTH szekréciót és csökkenti az androgen elválasztást. Hydrocortison készítmény alkalmazása javasolt, 10–15–20 mg/m²/nap dózisban. A sóvesztő formában szükség van mineralocorticoid készítmény rendszeres adására is. A fludrocortison javasolt dózisa 0,05 – 0,1 mg/nap. A sóvesztő krízis intenzív kezelést igényel, a hormonkészítmények i.v. adásával, a folyadék-, elektrolit- és sav-bázis háztartás zavarának rendezésével. Stressz-helyzetekben, lázas infekciók esetén a glucocorticoid készítmény adagja megduplázandó. A kezelés helyességét a 17-OH-progeszteron koncentrációjának vizsgálatával, a növekedés és a csontérés követésével, a másodlagos nemi jelek megfigyelésével ellenőrizhetjük.

A gyógyszeres kezelés mellett a nem megválasztása is fontos. A női pseudohermaphroditismus esetén a beteget lányként kell felnevelni, hiszen ovárium, belső női nemi szervei vannak, vaginája normális vagy műtéttel korrigálható. A külső nemi szervek korrekcióját korán kell elkezdeni, a clitoris-resectio már 3–6 hónapos korban indokolt. A vagina-plastica a serdülés után végzendő el.

A prenatális diagnosztika és terápia. A 21-hidroxiláz defektus ismétlődésének valószínűsége a beteg testvérében 25%. A beteg leánymagzatok kóros masculinizációja a terhesség 5–6 hetétől indított dexamethason kezeléssel kivédhető. Emiatt a kezelés elkezdését követően intrauterin diagnosztikai vizsgálatra van szükség kariotipizálás és DNS analízis elvégzésével. Ha a leánymagzat érintett, a kezelés folytatása indokolt. Ha az egyik szülő a beteg, a házastárs mutáció-analízise szükséges. Intrauterin kezelés akkor indítható, ha a magzatban a 21-hydroxyláz defektus lehetséges.

A 11- β -hidroxiláz defektusa

A 11- β -hidroxiláz defektus *jellemzője* a csökkent glucocorticoid-képzés és emellett a fokozott androgen és mineralocorticoid hormontermelés. A 11- β -hydroxyláz enzim (P450c11) génje (CYP11b1) a 8q21-22 kromoszóma-régióon lokalizált. Az enzim aktivitásának

csökkenését génmutációk okozzák. A fokozott androgen-produkció következtében virilizáció, a fokozott desoxycorticosteron termelés miatt pedig hypertonia alakul ki. *Prezentációs tünetek* az átmeneti külső nemi szervek, a korai pubarche és a hirsutismus. A hypertenzió később jelentkezik. *Diagnosztikájában* a szérum desoxycorticosteron szintjének vizsgálata jelentős. Glucocorticoid *kezeléssel* a kóros virilisatio megállítható és a hypertonia, valamint a csökkent aldosteron termelés miatt jelen lévő hypokalaemia is rendezhető.

Prognózis

A CAH 21-hidroxiláz defektusára visszavezethető leggyakoribb formájában a sóvesztő esetekben kialakuló metabolikus zavar esetenként krízisállapot jelenthet, azonban mióta a 17-OH-P meghatározásán alapuló célzott szűrővizsgálat elérhető, a betegség gyanújának felmerültekor a mintavételt követően az elektrolit terápia mellett a glucocorticoid és mineralocorticoid szubsztitúció elindítható. Ez a lehetőség a sóvesztő esetek prognózisát lényegesen javította. A későbbiekben folytatott adekvát glucocorticoid és (szükség esetén) mineralocorticoid kezelés mellett a betegek növekedése és serdülése, pszichés fejlődése általában zavartalanul alakul. A gyógyszeres kezelés mellett a jó orvos-beteg kapcsolat és a körültekintő pszichés vezetés megfelelő életminőséget biztosíthat. A 11- β -hidroxiláz defektusban szenvedő betegek prognózisa hasonlóan jónak mondható.

DSD nemi kromoszóma-eltéréssel – gonaddysgenesisek

A gonaddysgenesisek csoportjába tartozó zavarok közül Turner- és a Klinefelter-szindrómát tekintjük át, foglalkozunk a kevert gonaddysgenesis formáival és megemlítjük a tiszta gonaddysgenesist is.

Turner-szindróma

Definíció

A Turner-szindróma a petefészkek dysgenesisével, következményes sexuális infantilismussal, alacsonynövésű és változatos csatlakozó szimptomákkal járó tünetegyüttes, melynek kialakulásában az egyik X kromoszóma hiánya vagy az X kromoszóma különböző eltérései a meghatározók.

Etiológia, kromoszóma-eltérések

A Turner-szindróma tünetegyüttese a női nemi kromoszóma eltérései következtében alakul ki. A leggyakrabban előforduló karyotypus a 45X, a betegek mintegy 60 százalékában észlelhető. A betegek kb. 20 százaléka különböző mozaik karyotypussal rendelkezik. A 45X/46XX, a 45X/47XXX, a 45X/48XXXX mozaicizmus egyaránt előfordul. A betegek további kb.20%-a esetében az egyik X kromoszóma strukturális eltérései mutathatók ki. Ezek között szerepelhetnek izokromoszómák, 46Xi(q) vagy 46Xi(p), az X kromoszóma rövid vagy hosszú karjának a deléciója, 46Xdel(Xp), 46Xdel(Xq), továbbá gyűrűkromoszóma kialakulása, 46Xr(X). Előfordul továbbá, hogy a beteg Y kromoszómával vagy ún. Y-fragmentummal rendelkezik

Epidemiológia

A Turner-szindróma gyakori nemi kromoszóma rendellenesség. Gyakorisága a nemzetközi irodalmi adatok szerint 1:2000 – 1:2500 leány. A hazai gyakoriságra vonatkozó becslések ettől lényegesen elmaradnak. Várható, hogy a cytogenetikai vizsgálatok kiterjedtebb alkalmazásával a hazai gyakorisági adatok megközelítik a külföldi incidenci arányokat.

Tünetek, klinikai kép

A Turner-szindróma klinikai megjelenése az érintettek esetében rendkívüli változatossággal észlelhető szomatikus tünetekből, a szindrómában előforduló fejlődési rendellenességek és az átlagpopulációhoz viszonyítva gyakrabban észlelhető betegségek tüneteiből, a növekedési retardációból és a gonáddysgenesis következményeképpen kialakuló sexuális infantilismus tüneteiből tevődik össze.

A szomatikus tünetek nagy változatosságot mutatnak. A Turner-szindrómára jellegzetes a sphynx-szerű arc, nyaki pterigium lehet jelen, a nyak rövid, a hajzat mélyen lenőtt. A fülek mélyen állnak, nagyobbak és elállóak lehetnek. Esetenként epicantus, a szemhéjak ptosis, antimongoloid szemrész fordul elő. Gótikus szájpad, micrognathia is észlelhető lehet. A mellkas széles, pajzsszerű, az emlőbimbók távol állnak, esetenként pectus excavatum is észlelhető. Előfordulhat cubitus valgus, a csukló Madelung-deformitása (bajonett-állása), rövid metacarpusok, clinodactylia is. Jellegzetes az újszülöttkorban észlelhető lábhati oedema. *A fejlődési rendellenességek* előfordulása Turner-szindrómában gyakori. Szív fejlődési rendellenesség az esetek 17–47%-ában fordul elő. Legtípusosabb az aorta isthmus stenosis és a bicuspidalis aorta billentyű. Szív fejlődési rendellenességgel gyakran vesefejlődési rendellenesség és pterygium colli együtt fordul elő. A vesefejlődési rendellenességek közül a

pyelon kettőzöttsége, a patkóvese és a forgási rendellenességek gyakoriak. A csontrendszeri rendellenességek közé tartozik a már említett (és fizikális vizsgálattal is észlelhető) elváltozások mellett, az epiphysis dysplasia és az első nyaki csigolya (atlas) hypoplasiája is.

A Turner-szindrómában a *gyakran észlelhető megbetegedések* is változatosak. Az érzékszervi betegségek között az Eustach-kürt anatómiai elváltozása miatt gyakori középfül-gyulladás és a következményeként kialakuló vezetékes típusú halláscsökkenés, valamint a gyakran előforduló kancsalság, amblyopia, myopia, ptosis említhető. Az orthopaediai megbetegedések közül a Turner-szindrómában gyakran észlelhető a csípőízületi dysplasia, a későbbi életkorban pedig a scoliosis. Gyakoriak az autoimmun endocrinopathiák és egyéb autoimmun betegségek is: a Graves-Basedow kór és a juvenilis lymphocytás thyreoiditis és a hypadrenia mellett az alopecia és a rheumatoid arthritis emelhető ki. Turner-szindrómában a glukóztolerancia csökkenése gyakoribb és az életkor előrehaladásával a gyakorisága nő is. Itt említhető továbbá, hogy a Turner-szindrómások között a szív és a vese fejlődési rendellenességei hiányában is gyakrabban észlelhető hypertonia.

A *növekedési elmaradás* a Turner-szindrómás betegek mindegyikénél észlelhető. Kialakulását az X-kromoszómán, a pseudoautosomális régióban) elhelyezkedő SHOX gén (short stature homeobox containing gene) haploinsufficienciájával hozzák összefüggésbe. A növekedési zavarra a kortársaktól való elmaradás fokozatos kialakulása, a praepubertásban a lassú növekedési ütem, a pubertás időszakában pedig a növekedési ráta fokozódásának a hiánya jellemző. A csontkor a pubertás időszakáig nem marad el, a későbbiekben retardált csontkor állapítható meg. A növekedés így tovább tart ugyan, azonban a végleges testmagasság átlagosan csupán 140 cm körül van, s ezt a szülők testmagassága is befolyásolja. A növekedési zavar hátterében a növekedési hormon (GH) – inzulin-szerű növekedési faktor (IGF-I) – tengely működészavara nem valószínű. A GH elválasztás a különböző stimulációs tesztekben és a spontán szekréció is, különösen a pubertás várható időszakában, ugyan gyakran elmarad a normálistól és kissé alacsonyabb IGF-I szintek is mérhetők. Az eltérések azonban az oestrogen-hiánnyal függenek össze, mert oestrogen-kezelésre az említett értékek normalizálódása következik be. Feltételezik, hogy a növekedési elmaradás a csontok érési zónájának a növekedési faktorokkal szemben fennálló inszenzitivitásából adódik.

A *gonád-fejlődési zavar* (a petefészkeknek megfelelően kétoldali csíkgonád alakul ki, ami sem hormontermelő sejtet, sem ivarsejtet nem tartalmaz) *disszociált sexuális infantilismus* kialakulásához vezet. Az emlő, a kisajkak, a hüvely és a méh az oestrogen-hatás hiányában infantilisek maradnak, a mellékvese androgének hatására a nagyajkak kifejlődnek, a hónalj és a fanszörzet is kialakulhat. A nem kielégítő szekréció mellett a bazális és a GnRH-val

stimulált LH és az FSH hormon-szintek a 8 éves életkort követően emelkedettek. A feed-back mechanizmus ép, a hormonpótló kezelésre a gonadotrophormon szintek normalizálódnak.

Diagnosztika

Bár a Turner-szindróma diagnózisát a cytogenetikai vizsgálat biztosítja, a betegségre jellemző szomatikus tünetek észlelése, ami a cytogenetikai vizsgálat indikációját jelenti, rendkívül nagy fontossággal bír. A betegség felismerését nehezíti ugyanis, hogy a jellegzetes tünetek nagymértékben variálódhatnak, és gyakori a tünete szegény eset is. Emiatt gyakran csak a gyermekkorban nyilvánvalóvá váló növekedési elmaradás, majd később a pubertás bekövetkeztének hiánya, extrém esetben a primer amenorrhoea miatt indított kivizsgálás veti fel a betegség lehetőségét. A korai diagnózis biztosítása pedig a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek igénybevétele és a káros pszichés következmények megelőzését szolgáló életvezetés megszervezése szempontjából meghatározó jelentőségű.

A cytogenetikai vizsgálat konvencionális módszerének végzése mellett egyéb technikák alkalmazására is szükség lehet. Minor deléciók kimutatása pl. az ún. banding technikával vagy DNA próbákkal történhet. Az Y kromoszóma-fragmentumok kimutatása pedig a FISH módszerrel lehetséges.

Terápia

A Turner-szindrómás beteg kezelése komplex feladatot jelent. A diagnózis felállításától kezdődően a kezelést-gondozást végző orvosnak szoros kapcsolatot kell tartania a gyermekkel, a szülővel és a beteg gondozása során az adott esetben szükséges mértékben támaszkodnia kell a specialisták együttműködésére is. A kezelés-gondozás feladatai négy területet ölelnek fel: a növekedési elmaradás kezelését, a nemi hormonpótló kezelést, a szindróma részét képező vagy ahhoz csatlakozó tünetek vagy betegségek kezelését és a betegek adekvát pszichés támogatásának biztosítását.

A növekedési elmaradás kezelése. A Turner-szindrómás lányok növekedési elmaradásának kezelése jelenleg bioszintetikus GH-készítmény adásával és anabolikus szteroiddal (oxandrolon) történik. A GH bioszintetikus előállítását követően indult tanulmányok bizonyították, hogy a GH-kezelés Turner-szindrómában a végmagasságot kedvezően befolyásolja. A kezelés elkezdését 5–6 éves életkorban ajánlják. A GH-készítmény dózisa a praepubertalis időszakban 0,7 – 1,0 E/kg/hét. A pubertás indukciója idején az adag emelésére van szükség: 1,1 – 1,3 E/kg/hét. Ha a növekedési ütem a 2 cm/év érték alá esik és a csontkor a 15 évet eléri, a kezelés abbahagyható. A Turner-szindrómások végmagassága fokozható, ha a

GH-kezelést oxandrolonnal egészítjük ki. Ez az anabolikus szteroid a növekedést nagyobb ütemben gyorsítja, mint a csontérest. Adása a GH-készítmény mellett a 8 éves életkortól kezdődően 0,05mg/kg/nap dózisban javasolt. A GH-kezelés az inzulin-szenzitivitás csökkenését eredményezi, emiatt a szénhidrát anyagcsere rendszeres ellenőrzése szükséges a kezelés alatt.

A nemi hormonpótló kezelés. Turner-szindrómában a nemi hormonok pótlásának célja a feminizáció és pubertás biztosítása a növekedés prognózisának megzavarása nélkül, a kezelés egyúttal az osteoporosis kialakulásának megelőzését is jelenti. A kezelés indítását általában a 12 éves életkorban ajánlják, alacsony dózis alkalmazásával, ami egy év után emelhető. A kezelésre 17- β -oestradiol (5 μ g/kg/nap kezdő dózisban) vagy ethinyl-oestradiol (60 ng/kg/nap kezdő dózisban) egyaránt alkalmazható. Egy év után az alkalmazott adagok megduplázhatók, majd még további emelés lehetséges úgy, hogy a feminizációs folyamat zavartalan legyen és 2–3 év múlva fejeződjön be. Ha áttörésszerű vérzés jelentkezik, az oestrogen adása ciklikusan folytatandó: 3 héten át adva, majd egy hét után újra kezdve. Az oestrogen adását a ciklus 12–21 napja között progeszteron-készítménnyel szükséges kiegészíteni. Medroxyprogeszteronból 2,5–5,0 mg-t, norethisteronból 0,1–1,0 mg adható naponta. A pubetas indukciójának a befejezése után a Turner-szindrómás nőnek további hormonpótló kezelésre van szüksége az oestrogénhiány következményeinek megelőzésére.

A csatlakozó tünetek vagy betegségek kezelése is fontos feladata a gondozó orvosnak. A betegség klinikai megjelenésének nagyfokú változatosságából adódik, hogy e kiegészítő kezelési-gondozási teendőket egyénre szabottan szükséges meghatározni (szív és vesefejlődési rendellenességek ellenőrzése, visszatérő otitisek kezelése, szomatikus, csontrendszeri, szemészeti eltérések korrigálása, társult betegségek kezelése és gondozása).

A pszichés támogatás biztosítása is a gondozás integráns részét képezi. A Turner-szindrómások nem egy esetben előnytelen megjelenése, a kortársakhoz viszonyított növekedési elmaradása, a későbbiekben a serdülés kibontakozásának hiánya, illetve annak késése a folytatott kezelés ellenére is, illetve a várható infertilitás tényével való szembesülés a Turner-szindrómás leány kisebbségi érzéséhez, önértékelésének és önbizalmának csökkenéséhez vezet, s mindezt a szülőnek is nehéz feldolgoznia. A gondozó orvos empátikus és körültekintő pszichés támogatása biztosíthatja az ezekkel a problémákkal való eredményes megküzdést.

Prognózis

A Turner-szindrómás leányok komplex kezelési lehetőségének rendelkezésre állása a végmagasságuk növekedését eredményezte és ez a társadalmi beilleszkedésük lehetőségét számottevően javította. Az ovárium működés hiányára visszavezethető infertilitás mellett a Turner-szindrómás nők normális méhfejlődése lehetővé teszi, hogy a férjük ivarsejtjével megtermékenyített petesejt embriót kihordják és szülhessenek.

Klinefelter szindróma

Definíció

A Klinefelter-szindróma a here primer tubularis dysgenesise, a férfi hypogonadismus leggyakoribb oka. Jellemzője a gynecomastia, az infertilitás a hisztológiailag normális Leydig sejtek jelenléte mellett, a normális-alacsony tesztosztéron és az emelkedett FSH szint, valamint a jellegzetes klinikum.

Etiológia, kromoszóma-eltérések

A szindrómában észlelhető kromoszóma-eltérések az X kromoszóma disjunkciója zavara (nondisjunkciója) miatt alakulnak ki, döntően az első vagy a második meiotikus osztódás során. A paternális nondisjunkció valamivel gyakoribb, mint a maternális nondisjunkció. A maternális nondisjunkció gyakorisága az anyai életkorral párhuzamosan növekszik, az apai életkor viszont nem befolyásolja a paternális nondisjunkció gyakoriságát. A leggyakoribb kromoszóma-eltérés a 47XXY kariotípus. Emellett számos más forma is előfordul: a 48XXXXY és a különböző mozaik-formák, mint a 47XXY/46XY, a 46XXY/46XX, és a polyX. A mozaik-formák klinikai és testikuláris hisztológiai jelei enyhébbek, mint a 47XXY kariotípusú formáé.

Epidemiológia

A szindróma meglehetősen gyakori: minden 300–1000 fiú születésére esik egy eset.

Tünetek, klinikum

A pubertást megelőzően a cryptorchismus lehet észlelhető, micropenis, hypospadiasis fordulhat elő, mentális retardáció, tanulási nehézség, viselkedési zavar tűnhet fel.

A pubertásban általában spontán szexuális fejlődés következik be, közel normális nemi szőrrel, bár késői pubertást is leírtak. Testisek azonban kicsik a pubertást megelőzően, és a pubertás során is kicsik maradnak. A testarányokra az alsó szegment túlsúlya jellemző (eunochoid alkat), az esetek többségében gynecomastia is észlelhető. Mentális retardáció az esetek mintegy felében fordul elő.

Felnőttkorban a legtöbb érintett steril, bár néhány esetben fertilitást leírtak. A herebiopsia a spermatogenesis hiányát és a seminiferus tubulusok hialinizációját mutatja. A hormonvizsgálat rendszerint a normális-alacsony tesztoszteron- és az emelkedett FSH-szint eredményét adja.

Diagnosztika

A betegség gyanúja a klinikum alapján merül fel. A diagnózis megállapítását segíti a hormonvizsgálat eredménye, a csökkent tesztoszteron-szint, az emelkedett FSH-szint kimutatása, valamint az LHRH tesztben a fokozott FSH és LH válasz regisztrálása. Döntő a kromoszóma vizsgálat és a here biopsia lelete.

Terápia

A pubertás időszakában tesztoszteron kezelés ajánlott a Leydig-sejt produkció fokozására. Egyes kromoszóma-eltérések (kettő vagy több X kimutathatósága) esetében a kezelést felnőttkorban is folytatni szükséges, a 47XXY karyotípussal rendelkezők viszont általában felnőttkorban endokrin kezelést nem igényelnek. A gyermek- és serdülőkorban a gyakori magatartászavar kezelése szükséges, a tanulási nehézség és a mentális retardáció sajátos oktatási-nevelési szükségletet jelent.

Egyéb gonáddysgenesisek

A részleges és a teljes gonád-dysgenesis formái tartoznak ide.

Részleges gonád-dysgenesis (partial gonadal dysgenesis – PGD)

Két formája különböztethető meg.

A *kevert gonád-dysgenesis* (mixed gonadal dysgenesis – MGD) esetében az egyik oldali, csökkent működésű dysgenetikus here mellett csíkgonád észlelhető.

A *kétoldali részleges gonáddysgenesis* (dysgenetic male pseudhermaphroditismus – DMPsH) esetében pedig mindkét oldalon dysgenetikus here található. Ezen esetekben a külső nemi szerv megjelenése a teljes spektrumot felölelheti, a normális nőtől a clitoris megnagyobbodással vagy hátsó labiális fúzióval, hypospadiasissal jellemezhetőn át a normál

fiúnak megfelelőig. A jellegzetes prezentációs tünet az újszülöttkorban az átmeneti külső nemi szerv lehet, később leány esetében a növekedési retardáció, a primer amenorrhoea, a pubertas tarda, esetleg férfi sterilitása lehet a vizsgálatok kiinduló pontja. A kariotípus többnyire a 45X/46XY mozaicizmus vagy a 46XY. – A gonád-dysgenesisek estében az Y kromoszóma jelenléte a malignus elfajulás (gonadoblastoma, dysgerminoma) magasabb kockázatát jelenti.

Teljes gonáddysgenesis (complete gonadal dysgenesis – CGD)

Tiszta gonád-dysgenesisnek is nevezik. A kromoszóma összetétel többnyire 46XY, ritkán 46XX. Külső női genitális fenotípus mellett mindkét oldalon csíkgonád, uterus, tubák észlelhetők. Az emlőfejlődés hiánya, primer amenorrhoea jellemzi. Turner-stigmák nincsenek, a növekedési retardáció nem mutatható ki.

A PUBERTÁS ÉS ZAVARAI

A pubertás zavarai

A pubertás definíciója

A serdülőkor átmenetet képez a gyermekkor és a felnőttkor között. Ezen életszakaszban jelentős szomatikus és pszichés változások következnek be, melyek kialakulásában a neuroendocrin rendszer változásai meghatározó szerepet játszanak. A pubertás szaka a másodlagos nemi jelleg fejlődésével kezdődik és az ovuláció, illetve a spermiogenezis megjelenésével zárul le. Az adolescencia kora a pubertástól a növekedés befejezéséig tart. A pubertás összetevőinek megjelenési ideje egyénenként jelentősen különbözhet, s hasonlóképpen jelentős különbségek lehetnek a serdülés ütemében, így a szomatikus fejlődés befejeződésének időpontjában is.

Hormonális változások a pubertásban

A pubertásban észlelhető szomatikus változások hormonális hatásokra következnek be. Pontosan ma sem tudjuk, hogy a pubertás háttérében álló hatalmas hormonális változásokat mi indítja el, de az események sorrendje jól ismert. Prepubertásban a gonadotropinok és a gonádhormonok szérumszintje alacsony, amit a hypothalamus, hypophysis szintjén érvényesülő negatív feed-back mechanizmus biztosít. A pubertás kezdetével egyrészt a hypothalamus válaszkészsége az alvással összefüggő idegi hatásokra növekszik (a Gn-RH pulzusgenerátor érése következik be), másrészt a negatív feed-back érzékenysége a gonádhormonokkal szemben csökken. A Gn-RH neuronok aktiválódásáért a kisspeptinek tehetők felelőssé. E peptidek képződését a Kiss1 gén (gl: 1q32.1) kódolja, hatásukat a GPR54 receptoron fejtik ki. Működésük a Gn-RH szekréciójának pulzatilissá válását, az FSH és LH szintézisének és tárolásának növekedését eredményezi. A gonadotrop hormonok stimulálják a gonádok anatómiai és funkcionális fejlődését; ugyanakkor a gonádok pedig érzékenyebbé válnak e hatások iránt. A gonádhormonok szekréciója fokozódik, s hatásukra kifejlődnek a szekunder nemi jelek. Végezetül a hormonális szabályozás fejlődése az oestrogen pozitív feed-back hatásának kialakulásával egészül ki, ami az ovuláció jelentkezésében és a ciklus megjelenésében tükröződik. A leírt változások a pubertás folyamán az FSH, LH szérumszintjében is megfigyelhetők.

szintjének növekedésében, a T és E₂ koncentrációjának emelkedésében, illetve a ciklusnak megfelelő hormonszintek kialakulásában nyilvánulnak meg.

Szomatikus változások a pubertásban

A testi változások első jeleként mindkét nemből a zsírpárna vastagsága a bőr alatt, s ezt követően indul meg a hatalmas prepubertásos növekedési gyorsulás és súlygyarapodás (growth spurt). Lányokban az első jelek közt van a medence-méret növekedése, majd az emlők indulnak fejlődésnek és a szőrzet jelenik meg, először a nemi szervek körül, majd a hónaljban. Az emlők fejlődésének kezdete után kb. 2 évvel (átlagosan 13 éves korban) megjelenik az első vérzés. Fiúknál először a herék és a penis indulnak növekedésnek, majd a nemi szerveken megindul a szőrnövekedés. Ezt a hónalj-szőrzet megjelenése követi. Az arcon acnék láthatók, és a bajusz-szakáll is jelentkezik. Fokozatosan mutál a hang. Az első pollutio 14–16 év között következik be.

Az 18. és a 19. táblázat a pubertás Tanner-féle fejlődési stádiumait mutatja be vázlatosan.

18. táblázat. A genitáliák (G) és pubes (P) serdülőkori kialakulásának stádiumai (fiú) /Tanner után)

- | | |
|------------|---|
| G 1 | Prepubertásban a kisgyermekekre jellemző formájú és méretű genitáliák |
| G 2 | Elkezdődik a testisek és scrotum növekedése, de a penisé még nem: a scrotum bőre vékonyabb és lazább lesz |
| G 3 | A testisek és a scrotum tovább növekednek, a penis is kezd fejlődni: hosszabb lesz |
| G 4 | A genitáliák tovább fejlődnek, kialakul a glans penis kontúrja, a scrotum sötétebb lesz |
| G 5 | Felnőtt küllemű genitáliák |
| P 1 | Prepubertásban nincs fanszőrzet |
| P 2 | Főleg a penis tövéénél jelentkező ritka, hosszúszerű, alig pigmentált pubes jelenik meg |
| P 3 | Erősebb szálú, sötétebb és göndörebb, de kis kiterjedésű fanszőrzet |
| P 4 | Növekvő méretű, felnőttre jellemző, de kis kiterjedésű fanszőrzet |
| P 5 | Felnőtt típusú és mennyiségű fanszőrzet, horizontális felső határral, mely áterjedhet a combokra |

19. táblázat. Az emlő (B) és pubes (P) serdülőkori kialakulásának stádiumai (leány) (Tanner után)

- B 1** Prepubertásban mirigyszövet nem tapintható
- B 2** Növekvő bimbóudvar, kissé kiemelkedő, mirigyes tapintatú emlő
- B 3** Felnöttes emlőforma, de az emlő és areola kontúrja nem különül el
- B 4** Kialakul az areola és papilla előre emelkedő kontúrja
- B 5** Teljesen kifejlődött emlő és annak kontúrjába visszahúzódó bimbóudvar
- P 1** Prepubertásban nincs fanszörzet
- P 2** Ritka, hosszúszőrű, alig pigmentált nemi szörzet a labia majoron
- P 3** Erősebb szálú, sötétebb és göndörebb, de kis kiterjedésű pubes
- P 4** Felnöttre jellemző, növekvő méretű fanszörzet, mely a combokra nem terjed át
- P 5** Felnőtt típusú, a combokra is átterjedő pubes

Osztályozás: a pubertás zavarainak felosztása

A nemi érés zavarai a pubertás korai és késői megjelenésében, valamint a pubertás-tünetek egy részének kialakulásában, vagy pedig egyes jelek izolált észlelhetőségében nyilvánulnak meg. A nemi érés zavarainak egyes formáit a különböző beosztások eltérő módon csoportosítják. A 20. táblázaton bemutatott klasszifikáció egyszerű, s kielégíti az orvosi gyakorlat követelményeit. A korai nemi érésnek a valódi és az ál (pseudo) alapformáit különíti el. Szerepelteti a komplett és inkomplett, a gonadotrop dependens és independens, valamint az isosexuális és heterosexuális megjelöléseket is. A valódi, komplett pubertás praecoxban a hypothalamus-hypophysis gonád tengely korai aktiválódása miatt fokozott gonadotropin elválasztás vezet a korai nemi éréshez. A gonadotropint termelő tumorok (ritka) eseteiben is a pubertás praecox képe alakul ki, itt azonban nem a hypothalamus-hypophysis-gonád-tengely aktiválódásának, hanem a gonadotrop-hormon excesszív termelődésének következtében. Ezek tehát gonadotrop-dependens formák. Előfordul, hogy nem a gonadotrop hormon hatására következik be a gonádhormonok fokozott termelése, hanem az LH-receptor génjének, vagy a gonadotrop hormonhatás kialakulásában szerepet játszó Gs-protein α -alegysége génjének a mutációi következtében. A pubertás praecox ezen esetekben gonadotrop-independens. A korai nemi érés mindezen formái isosexuálisak, és a másodlagos nemi jelleg komplett kialakulását eredményezik.

20. táblázat. A pubertás zavarainak felosztása

Korai nemi érés (pubertas praecox)

Valódi, isosexualis, komplett pubertas praecox

Gonadotropin dependens (szűkebb értelemben vett), valódi pubertas praecox

Gonadotropin independens pubertas praecox

Testotoxicosis

McCune-Albright-szindróma

Gonadotropint termelő tumorok okozta pubertas praecox

Pseudo-, incomplett pubertas praecox

Feminizáció

Isosexuális

Heterosexuális

Virilizáció

Isosexuális

Heterosexuális

A pubertás variációi (parciális pubertas praecox)

Korai telarche

Korai pubarche

Pubertalis gynaecomastia

Késői nemi érés (pubertas tarda)

A serdülés konstitucionális késése

Hypogonadotrop hypogonadismus

Hypergonadotrop hypogonadismus

A pseudo korai pubertás csoportba tartozó virilizáció és feminizáció esetén vagy androgen vagy pedig oestrogen hatás érvényesül. Ezek a hatások inkomplett pubertást hoznak létre, mindkét nemet érinthetik, így az isosexuális vagy a heterosexuális megjelenés egyaránt lehetséges. A pubertás variációi esetén csupán egy-egy pubertás tünet izolált megjelenéséről, csak parciális korai pubertásról van szó. A pubertás késése gyakran konstitucionális. A hypogonadismus tüneteiben megnyilvánuló pubertas tarda két formája két formája különíthető el: a gonádokat érintő és a hypothalamus vagy hypophysis működészavarára

visszavezethető forma. Az előzőt hypergonadotrop hypogonadismusnak, az utóbbit pedig hypogonadotrop hypogonadismusnak is nevezik.

Etiológia, patogenezis, tünetek, diagnosztika, terápia

A pubertás zavarai körébe sorolt fontosabb kórképek etiológiáját, patogenezisét, tüneteit, diagnosztikáját és kezelését a pubertas praecox és a pubertas tarda címek alatt ismertetjük.

Pubertas praecox

Definíció és osztályozás

Ha a másodlagos nemi jelek a lányok esetében a 8, a fiúk esetében pedig a 9 éves kor előtt jelennek meg, pubertas praecoxról beszélünk. Az egyes formákat a 20. táblázat ismertetésénél leírtak szerint értelmezzük. Itt említjük meg azonban, hogy a valódi pubertas praecox kifejezéssel gyakran szinonim módon használják a komplett pubertas praecox kifejezést, hasonlóan a pseudopubertas praecox és az inkomplett pubertas praecox megjelölések használatához. A bemutatott beosztás abból indul ki, hogy a valódi pubertas praecox gonadotropin dependens és independens lehet, s mindkét csoport komplett és isosexuális korai serdülést jelent. A pseudopubertas praecox csoportba tartozó virilizációra és feminizációra pedig, ami isoszexuális és heteroszexuális egyaránt lehet, joggal használható az inkomplett kifejezés. A pubertás variációi esetén csak parciális pubertásról van szó, így ezek az esetek is joggal sorolhatók a pseudopubertas praecox csoportba.

Valódi isosexuális, komplett pubertas praecox

A betegségnek az utóbbi időszakban két formáját különítik el: a gonadotropin dependens, valódi pubertas praecoxot és a gonadotropin independens pubertas praecoxot. E csoportba sorolható a gonadotropint termelő tumorok következtében kifejlődő pubertas praecox is.

Gonadotropin dependens vagy valódi pubertas praecox

Definíció, osztályozás

A betegség lényege, hogy a gonádhormonok fokozott elválasztását a hypothalamus-hypophysis-gonád tengely korai aktiválódása váltja ki. Pontos gyakorisága nem ismeretes. A kiseddkorban jelentkező formák lányokban gyakrabban láthatók. Két alapvető formája van: az organikus okok következtében kialakuló és az ún. idiopathiás valódi pubertas praecox.

Etiológia

A gonadotropin dependens vagy valódi pubertas praecox kialakulásának szerteágazó okait a 21. táblázat mutatja be.

21. táblázat. A gonadotrop dependens valódi pubertas praecox okai

Organikus okok

Kongenitális malformációk

Hydrocephalis

Aquaeductus Sylvii stenosis

Porencephalia

Microcephalia

Craniostenosis

Gyulladásos folyamatok

Meningitis

Encephalitis

Abscessus cerebri

Toxoplasmosis

Intracranialis tumorok

Hypothalamus tumorok

Dysgerminoma

Astrocytoma

Ganglioneurinoma

Ependinoma

III. agykamrai cysták

A hypophysis tumorai

(A 21. táblázat folytatása)

Teratoma

Dysgerminoma

Pinealoma és tuber cinereum tumorok

Hamartoma

A nervus opticus gliomája

Agyi és kisagyi tumorok

Astrocytoma

Traumák

Egyéb okok

Recklinghausen neurofibromatosis

Hypothyreosis

Idiopathias formák

Sporadikus

Familiáris

Az organikus elváltozások talaján kialakult esetek jelentős hányadában a központi idegrendszer fejlődési rendellenességei (pl. hydrocephalus), gyulladásos megbetegedései (pl. meningitis tbc.) és különböző tumorai (pl. a pinealoma és a hypothalamikus tumorok) mutathatók ki. Az egyéb okok között a Recklinghausen-féle neurofibromatosis és a hypothyreosis említhető. Utóbbi esetben a TSH emelkedés mellett fokozott gonadotrop hormonelválasztás következik be. Az ún. idiopathiás megjelenés lányokban a valódi pubertas praecox 90–95%-át teszi ki, fiúkban csak 40–45%-át.

Tünetek, klinikai kép

A klinikai megjelenés a másodlagos nemi jelek korai észleléséből és a kiváltó tényezők specifikus tüneteiből adódik össze. Központi idegrendszeri elváltozások, tumor-tünetek, diabetes insipidus fordulhatnak elő. A csontérés felgyorsul. A korai nemi fejlődés lányokban általában nem jár a szexuális magatartás megváltozásával, fiúkban nem ritkán agresszív megnyilvánulások figyelhetők meg.

Diagnosztika

A diagnózisban a fizikális vizsgálat és a csontkor meghatározása mellett neurológiai és neuroradiológiai (sella rtg., CT, MR), szemészeti vizsgálatok segítenek. A gonadotrop és gonadális hormonok szérumszintje a pubertás stádiumának felel meg. A GnRH-tesztben centrális pubertas praecox esetében az LH csúcérték meghaladja a 7 IU/l csúcértékét, az LH-csúcs és az FSH-csúcs hányadosa pedig $> 1,5$, típusosan 2–6. A HCG túlprodukción és a hypothyreosis lehetősége is kizárandó vagy megerősítendő. Elvégzendő a kismedence ultrahang-vizsgálata is.

Terápia

A valódi pubertas praecox *gyógyszeres kezelésének* célja a gonadotropin elválasztás és/vagy hatás csökkentése. Elkezde lányoknál akkor indokolt, ha a pubertás tünetek a 8 éves kort megelőzően jelentek meg, a csontkor 13 évesnél alacsonyabb és a menstruáció jelentkezett. Fiúknál pedig akkor, ha a pubertás tünetek a 9 éves kort megelőzően jelentek meg, a csontkor 15 évesnél alacsonyabb és a szérumszint tesztoszteron koncentrációja 1 ng/ml-nél magasabb. Mindeddig három gyógyszeres csoport alkalmazására került sor.

A medroxyprogesteron-acetát (MPA) elsősorban a gonadotropin elválasztás gátlása révén csökkenti a gonadális szteroidok képződését. Az antiandrogen hatású vegyületek közül elterjedt cyproteron-acetát elsősorban az androgen-receptorokon fejt ki hatását, de gátolja a gonadotropin elválasztását is. Mindkét készítmény lassítja a pubertás-jelek fejlődését, nem mérséklék azonban kellően a növekedést és a csontérelést. E gyógyszerek alkalmazhatóságának korlátai miatt lényeges előrelépést eredményezett az idiopathiás pubertas praecox kezelésében a Gn-RH analógok bevezetése.

Az előzményt az a felismerés képezte, hogy a természetes Gn-RH folyamatos adása átmeneti serkentés után - feltehetően a hypophysis deszenzibilizációja útján - gátolja a gonadotropin elválasztást, és így a gonádműködés teljes felfüggesztése érhető el. A hatás reverzibilis kémiai gonadectomiának felel meg, s ez az elhúzódó és erősebb hatású Gn-RH agonista analógok időnkénti nagy dózisú injekciójával, vagy nazális alkalmazásával is elérhető. A Gn-RH analógokkal végzett kezelés hatására csökken a gonadotrop és gonád hormonok koncentrációja, a pubertás-jelek progresszív fejlődése lelassul, majd leáll és számottevő visszafejlődés is bekövetkezhet. Lányokban felfüggesztődik a menstruáció, és regisztrálható az uterus és petefészkek méretének csökkenése is. Fiúkban csökken a herék mérete, az éjszakai merevedések elmúlnak és változik az agresszív magatartás is. Az eddigi tapasztalatok alapján ez az eljárás a gonádokat nem károsítja, és a kezelés beszüntetése után az endokrin

szabályozás helyreáll. További előnye, hogy a csontérés fékezésével, az epiphysis porclemezek korai elcsontosodásának megakadályozásával lehetővé teszi a normális testmagasság elérését.

A valódi pubertas praecox idiopathiás formájától elkülönítendőnek tartják az ún. *konstitucionális korai serdülést*. Ha a kissé korábban jelentkező és gyorsan kibontakozó serdülés együtt jár a csontkor akcelerációjával, a végmagasság alacsonyabb lesz. Ilyen esetekben a GnRH analóg alkalmazásával lassítható a csontérés és kedvezőbb végmagasság érhető el.

Gonadotropint termelő tumorok okozta pubertas praecox

A gonadotropint szekretáló tumorok is pubertas praecox kialakulását okozzák. Számos szervet érinthetnek (agyban, májban, gonádokban mutathatók ki leginkább). A leggyakoribb gonadotropint termelő tumor a chorioepithelioma, általában magas malignitású. A teratomák gyakran benignusak. Kezelésük sebészi és onkológiai módszerekkel történik.

Gonadotropin independens pubertas praecox

A gonadotropin independens pubertas praecox fiúkban és lányokban egyaránt előfordul. A *testotoxicosis* a fiúk, a *McCune-Albright-szindróma* a lányok betegsége.

Testotoxicosis

Tünetek, klinikai kép. Klinikumának jellemzője, hogy nagyméretű testisek észlelése mellett a pubertas praecox tünetei észlelhetők. A testosteron szint a pubertásnak megfelelő értéket éri el. Az LH és az FSH szintek viszont a praepubertásra jellemzők. A GnRH teszt során lényeges mértékű emelkedés a gonadotrophormon szintekben nem következik be. *Etiológia.* A betegség hátterében az LH-receptor génjének (LHCGR, gl: 2p16,3) és a Gs-protein α -alegysége génjének (GNAS1 – gl: 20q13.3) működést fokozó mutációi állnak. *Terápia.* Kezelésében a GnRH analógok nem bizonyultak hatásosnak. A medroxyprogesteron acetát, a cyproteron acetát és a spironolacton alkalmazásával érhető el eredmények.

McCune-Albright-szindróma

Tünetek, klinikai kép. A korai pubertás mellett a csontok polyostoticus fibrosus dysplasiaja és a testszerte megjelenő barna pigmentfoltok (cafe au lait) jellemzik. A csontelváltozások a hosszú csöves csontokon és a koponyán észlelhetők leggyakrabban. A pubertas praecox mellett acromegalia, hyperthyreosis, Cushing-szindróma is a betegség részét képezheti.

A hormonvizsgálatok során az oestrogen-szint emelkedése detektálható, az LH és az FSH szintek a praepubertás értékeinek felelnek meg. GnRH tesztben emelkedésük a pubertásra jellemző mértékben nem következik be. GnRH pulzáció nem mutatható ki. *Etiológia.* Az utóbbi időszakban bizonyították, hogy a szindróma kialakulása a Gs-protein α -alegysége génjének (GNAS1 gl: 20q13.3) működést fokozó mutációival függ össze. *Terápia.* A GnRH analógok a kezelésben hatástalanok. A medroxyprogesteron acetát és a cyproteron acetát alkalmazható.

Pseudo- vagy inkomplett pubertas praecox

Osztályozás, klinikai formák, etiológia

A feminizáció, a virilizáció és a pubertás variációi tartoznak ide. A klinikai formákat és a háttérben álló okokat a 22. táblázaton foglaljuk össze.

Feminizáció

Definíció, etiológia. A feminizációban a korai nemi fejlődést egyedül az oestrogenhatás okozza; androgen okozta változás nincs, a gonádok éretlenek. Oestrogen forrás az exogén bevitel, ovárium tumor (granulosa-, theca-sejtes tumor, ovariális cysta) vagy pedig oestrogent elválasztó mellékvese daganat (adenoma, carcinoma) lehet.

Tünetek, klinikai kép. Mindkét nemben emlőfejlődés, gyorsult növekedés és csontérés jelentkezik. Lányokban a külső és belső nemi szervek is fejlődésnek indulnak. A genitális és az axilláris szőrzet ritkán jelenik meg. Az emelkedett oestradiol szint, visszaszorított LH és FSH koncentrációval kimutatható. A testosteron szint a prepubertásnak felel meg.

Diagnosztika, terápia. A diagnózis az anamnesisen, a fizikális jelek észlelésén, a hormonszintek mérésén és az oestrogenforrás kimutatásán alapul. Erre a hasi ultrahangvizsgálat, az urographia, CT, MR vizsgálat, esetleg angiographia vehető igénybe. A kezelést az okot képező oestrogenforrás kiiktatása jelenti.

Virilizáció

Definíció, etiológia. Virilizációban a korai nemi fejlődés egyedül az androgén-hatásra vezethető vissza; oestrogen okozta változás nincs, a gonádok éretlenek. Exogén forrást a kritikátlan androgen terápia jelenthet, de a testis, az ovárium és a mellékvese androgen termelő tumorai is lehetnek a háttérben (Leydig sejt-adenoma, arrhenoblastoma, adrenalis adenoma vagy carcinoma). A virilizáció leggyakoribb oka azonban a CAH.

22. táblázat. Pseudo- vagy inkomplett pubertas praecox

A feminizáció okai

- Exogen oestrogen hatás
- Ovárium cysták
- Ovárium tumorok
 - Granulosa sejtes tumor
 - Theca sejtes tumor
 - Teratoma
- Mellékvese tumorok

A virilizáció okai

- Exogen androgen hatás
- Testikuláris androgen hatás
 - Leydig sejtes adenoma
 - Mellékvese eredetű testis tumorok
- Ovariális androgen termelés
 - Arrhenoblastoma
- Adrenális androgen termelés
 - Congenitalis adrenalis hyperplasia
 - Mellékvese adenoma
 - Mellékvese carcinoma

A pubertás variációi

- Korai telarche
 - Korai pubarche
 - Pubertalis gynecomastia
-

Tünetek, klinikai kép. A CAH újszülött leányokban átmeneti külső nemi szervekben nyilvánulhat meg. A virilizációban a későbbiekben mindkét nemben gyorsult növekedés és csontérés észlelhető, s a phallus gyors növekedése tűnik fel. Korán jelenik meg a nemi és a hónalj-szőrzet. Fiúknál a penis növekedése mellett, hacsak nem heretumor az ok, a testisek nagysága a praepubertásnak felel meg. CAH-ban a virilizáció mellett a sóvesztés tünetei is jelentkezhetnek.

Diagnosztika, terápia. A diagnózist az androgenforrás felfedése jelenti. A CAH diagnosztikai lehetőségeit már tárgyaltuk. A virilizáló gonád és mellékvese tumorok az androgenek szérumszintjének meghatározásával és a dexamethason-szuppresszió elvégzésével vizsgálhatók. Ultrahang vizsgálat, urographia, CT, MR, esetleg angiographia végzésére is szükség lehet. A virilizáció terápiáját a CAH kezelése és az androgenforrás kiiktatása adja.

A pubertás variációi vagy parciális pubertas praecox

Definíció, osztályozás

A pubertástünetek izoláltan a várható életkornak megfelelőnél lényegesen korábban is jelentkezhetnek. Ilyen elváltozások: a korai telarche, a korai pubarche és a pubertális gynecomastia.

Korai telarche

Definíció, tünetek, klinikai kép. A 8 évesnél fiatalabb kislányok féloldali vagy szimmetrikus emlőduzzanata a pubertásra utaló egyéb jelek nélkül. Leggyakrabban az 1-3 év közötti életkorban észlelhető. Az egyik emlő növekedése hónapokkal megelőzheti a másikat. Szövete mirigyesen duzzadt, de az areola és az emlőbimbó fejletlen. A növekedés és a csontérés nem gyorsult, az uterus infantilis. Izolált follicularis cysta az ováriumban UH-val kimutatható lehet, a hormoncytológiában esetenként enyhe oestrogenhatásra utaló jelek észlelhetők.

Patomechanismus. A betegség kialakulásában a kimutatható FSH:LH egyensúlyzavar szerepe lényeges lehet: az FSH pulzatis elválasztása néhány folliculus kifejlődéséhez, oestrogen szekrécióhoz vezet, s ezáltal emlőfejlődést okoz.

Diagnosztika, gondozás. Nagy gondossággal ki kell zárni minden más szóba jöhető kóreredetet, csak ezután mondható ki a diagnózis. Gondozásba vétel és a lefolyás követése indokolt. Az elváltozás általában fél-2 év alatt visszafejlődik. Korai nemi érésre utaló jel esetén szükséges a részletes kivizsgálás.

Korai pubarche

A genitális szőrzet izolált korai megjelenése, mindkét nemben bekövetkezhet. Nem egységes kórállapot. Gyakran korai adrenarche áll a háttérben, ami az androgen szekréció korai fokozódását jelenti csupán. A növekedés és a csontfejlődés kissé gyorsult lehet, de virilizáció nem észlelhető. Korai pubarcheival járnak a szteroid-bioszintézis zavarai is, leginkább a 21-hydroxyláz defektus ún. late onset formája. Hasonló képet okozhat még a cortisol-

rezisztencia: a feed-back mechanizmus felborulása ACTH túlprodukciónhoz vezethet. Végül a virilizáló mellékvese, illetve ritkábban ovariális tumoroknak is tünete lehet a korai pubarche.

Pubertalis gynaecomastia

A gynecomastia a praepubertásban is jelentkezhet, gyakrabban azonban a pubertás időszakában alakul ki. A 13–14 év közötti életkorban észlelhető leginkább. Az elváltozás a legtöbb esetben igen enyhe, átmeneti és csak alapos fizikális vizsgálattal fedezhető fel. A súlyosabb gynaecomastia ritka, és a legtöbb esetben obesitas is kíséri.

Kialakulásában valószínűleg az oestrogen-testoszteron arány eltolódása játszik szerepet. Az FSH, LH és testoszteron értékek normálisak. Az idiopathiás formán kívül okként szerepelhetnek oestrogent termelő here vagy mellékvese tumorok, májbetegségek, gonadotropint termelő tumorok, egyes gyógyszerek szedése. A gynaecomastia megítélése emiatt nagyfokú körültekintést igényel.

Az esetek többségében 5–2 év alatt visszafejlődik. Az elhúzódó formák kezelésben androgének, antiösztrógenek, aromatázgátlók adásával próbálkoztak. Az idiopathiás formában, normális hormonvizsgálati eredmények esetében a pubertást követően sebészeti megoldás indokolt.

Pubertas tarda

Definíció

Késői pubertásról akkor beszélünk, ha a serdülés jelei még az adott populációban észlelt átlagos megjelenési időtől számított két SD-értékkel későbbi időpontban sem észlelhetők. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy ha a fiúk esetében a 14 éves korig a herevolumen nem éri el a 4 ml-es értéket, vagy ha a lányok esetében az emlőfejlődés megindulása 13 éves korban még nem észlelhető, a pubertás késése megállapítható.

Osztályozás, etiológia, klinikai formák

A gyakorlat szempontjából célszerű a pubertás késésének és a kialakulása zavarának megkülönböztetése. A *pubertás késése* konstitucionális vagy idiopathiás késés lehet, vagy krónikus betegségek következtében észlelhetjük a késői pubertást. A pubertás kialakulásának *hypogonadismus* képében megnyilvánuló zavarait pedig centrális: hypothalamus vagy

hypophysis eredetű hypogonadotrop hypogonadismusra és a gonádfejlődés zavaraira visszavezethető hypergonadotrop hypogonadismusra oszthatjuk (23. táblázat).

A fontosabb klinikai formákat az alábbiakban foglaljuk össze.

23. táblázat. A pubertás késésének/zavarainak formái/okai

A pubertás késése

A pubertás constitucionális késése

A pubertás késése krónikus betegségek miatt

A pubertás kialakulásának zavarai – hypogonadismusok

Hypogonadotrop hypogonadismus

Congenitalis formák

Kallmann-szindróma

Prader-Willi-szindróma

Laurence-Moon-Biedl-szindróma

Alström-szindróma

Carpenter-szindróma

Cohen-szindróma

Septo-opticus-dysplasia

FSH-, LH-deficiencia

Panhypopituitarismus

Szerzett formák

Tumorok

Histiocytosis X

Sarcoidosis

Infectiók

Traumák

Cranialis radioterápia

Fröhlich-szindróma

Hypergonadotrop hypogonadismus

Congenitalis formák

Fiúknál

(A 23. táblázat folytatása)

Klinefelter-szindróma (47,XYY)

Gonad-dysgenesis (45,XO/46,XY)

Androgen bioszintézis zavar

Részleges androgen inszenzitivitas (MAIS, PAIS)

Anorchia-szindróma

Lányokban

Turner-szindróma (45,XO és egyéb)

Gonad-dysgenesis (45,XO/46,XY)

Gonad-dysgenesis (46,XX)

Komplett androgen inszenzitivitas (CAIS)

(csak a fenotípus női)

Szerzett formák

Fiúokban

Gyulladásos, traumás, sebészi és kemoterápia

következtében kialakuló gonád károsodás

Lányokban

Korai idiopathias ovárium-betegség

Gyulladásos, traumás, sebészi, kemoterápia és

galactosaemia következtében kialakuló gonád károsodás

A pubertás konstitucionális késése

A pubertás az érintettek esetében később következik be ugyan, de komplett formában zajlik le. A családi anamnézis az esetek többségében az egyik vagy mindkét szülőre vonatkozóan pozitív. A nemi szervek a pubertás várható időszakában még a prepubertásnak felelnek meg, a gonadotrop és a gonád-hormonok szérum szintje alacsony. A kép háttérében a növekedési hormon (GH) elválasztásának átmeneti deficitje állhat, ami az IGF-I - gonadotrop interakció zavarát okozhatja. A hypogonadotrop hypogonadismus formáitól való elkülönítés és a kezelés kérdésében való döntés nehéz feladatot jelent.

A pubertás késése krónikus betegségek következtében

Gyakorlatilag a súlyos krónikus betegségek mindegyike negatívan befolyásolhatja a serdülés folyamatát. Ha a betegség a prepubertás időszakában kezdődik, nem jelentkezik a növekedési

felgyorsulás és késik a serdülés. Ha a pubertás időszakában, akkor lassul a növekedés és leáll esetleg regrediál a serdülés. A krónikus betegségek a pubertás késését különböző mechanizmusok révén késleltetik, melyek eltérő pontokon befolyásolják a hypothalamus-hypophysis-gonád tengely aktivitását.

Hypogonadotrop hypogonadismus

A hypogonadotrop hypogonadismus veleszületett és szerzett formákra osztható. A *veleszületett* formák közé tartozó Kallmann-szindróma esetében a GnRH hiányra visszavezethető hypogonadismus áll fenn. Az ún. KAL gén az Xp22.3 locuson helyezkedik el, számos deleciót, mutációt, illetve promoter régió mutációt mutáltak ki. Az ún. öröklött hypothalamicus szindrómákban a hypogonadismus obesitással és jellemző szomatikus rendellenességekkel együtt fordul elő. Az autoszómális domináns öröklődésű Prader-Willi-szindróma esetében a 15-ös kromoszóma q11-13 régiójának különböző genetikai eltérései mutathatók ki. Idetartoznak még a Bardet-Biedl, az Alström, a Carpenter és a Cohen szindrómák is, melyek öröklődése autoszómális recesszív. Az ún. mid-line defektusok is késői pubertással járnak. A septo-opticus dysplasiát a 3p14.3 kromoszóma-régió elhelyezkedő HESX1 gén mutációi okozzák. Az FSH és az LH β -alegysége génjeinek (FSHB gén és LHB gén, gl: 11p14.1 és 19q 13.3) mutációi is késői pubertást okoznak. A PROP1 gén (l. előbb) mutációi és deleciói nemcsak GH-hiányt, hanem TSH, prolactin, valamint FSH és LH hiányt is okoznak, utóbbiak késői pubertást eredményeznek. A *szerzett* formák is változatosok. Késői pubertással járhat a craniopharyngeoma, glioma, hypophysis adenoma, a histiocytosis X, a Hand-Schüller-Christian betegség, sarcoidosis, tuberculosis, traumák és a cranialis radioterápia is. A Fröhlich-szindróma (dystrophia adiposogenitalis) hátterében számos hypothalamus károsodást kiváltó ok állhat (tumor, gyulladás, demyelinisatio), de másodlagosan hypophysis daganat is okozhatja.

Hypergonadotrop hypogonadismus

A gonadális steroidok csökkent termelése a gonadotrop hormonok szérumszintjének emelkedését eredményezi. Ebbe a csoportba a gonádfejlődés genetikai zavarai és szerzett testicularis és ovarialis dysfunctiók tartoznak. A *veleszületett formák* közé a fiúk esetében a Klinefelter-szindróma, az X0/XY gonáddysgenesis, az androgen-hormonok bioszintézisének zavarai, a részleges androgen inszenzitivitás, az anorchia szindróma tartoznak. A lányok esetében a Turner-szindróma emelhető ki, említhető továbbá az X0/XY és az XX gonáddysgenesis, valamint az androgen inszenzitivitás formái is. A *szerzett formák* közül a fiúk

esetében a here gyulladással, sebészi, traumás és kemoterápia okozta kasztrációja fordul elő, a lányok esetében pedig a sebészi, traumás, kemoterápia és galactosaemia okozta károsodások mellett a korai idiopathiás ováriumbetegség emelhető ki.

Tünetek, klinikai kép

A késői pubertás említett formáinak klinikai megjelenésében természetesen közös vonás, hogy a pubertás várható időszakában a serdülés jelei még nem észlelhetők, illetve a későbbiekben a serdülés stádiumai az életkorhoz viszonyítva elmaradást mutatnak. A szerteágazó etiológiai tényezők következtében az egyes formák emellett változatos csatlakozó tünetekben nyilvánulnak meg. A pubertás konstitucionális késése rendszerint a növekedés késését is jelenti. A Kallmann-szindróma esetében a hypogonadismus anosmiával jár együtt. A hypogonadisszal járó szindrómák változatos tüneteit az elhízással foglalkozó témakör keretében részletezzük. A septoopticus dysplasiát a hypogonadismus mellett a nervus opticus hypoplasiája, midline abnormalitások (corpus callosum agenesia, a septum pellucidum hiánya) jellemzi. Ha a gonadotrop hormon hiány más hypophysis hormon csökkent elválasztásával jár együtt, növekedési zavar, hypothyreosis vagy hypoglycaemia is észlelhető lehet. Tumorok esetén neurológiai, szemészeti eltérések mutathatók ki. A Klinefelter- és a Turner-szindróma, valamint az androgen bioszintézis és hormonhatás zavarainak jellegzetes tünetcsoportjait külön ismertetjük.

Diagnosztika

A fizikális vizsgálat során a pubertás stádiumait, a korhoz viszonyított eltérést és a csontérés állapotát kell rögzíteni. A hormon vizsgálatok (FSH, LH, gonád hormonok, Gn-RH-teszt) segítenek az egyes formák elkülönítésében: a gonád hormonok alacsony szérumszintje mellett a hypothalamus vagy hypophysa eredetű késői pubertásban csökkent, a gonád működés primer zavara esetén pedig emelkedett a gonadotropinok koncentrációja. A hypothalamus működési hibájából eredő és a konstitucionális késői nemi érés azonban a Gn-RH tesztel sem különíthető el. Hypogonadotrop hypogonadismus esetén szükség van neurológiai, radiológiai, szemészeti vizsgálatokra és egyéb trophormon meghatározásokra. A Klinefelter- és Turner-szindróma bizonyítására kromoszóma vizsgálat végzendő. Az androgen bioszintézis és hormonhatás diagnosztikájának kérdéseit a nemi differenciálódás zavarainál érintettük. A késői pubertással járó ritka esetek diagnosztizálása molekuláris genetikai módszerek alkalmazását igényli.

Terápia

A kezelés a hypothalamikus, hypophysaer és gonadális formákban egyaránt gonádhormonok adásával történik.

Fiúknál a kezelésre a testosteront és származékait használják. A testosteron észtereit im. 50 mg-ról emelve 100–200 mg/hó dózisban adják. Hazai készítmény a testosteron undeconeat, mely a chylomicronokba beépülő zsírsavas észter és per os adható. A kezelést 12–13 éves csontkor elérése után célszerű elkezdni. A pubertás konstitucionális késése esetén, ha kezelés szükséges, néhány kisebb adag testosteron-észter is eredményes lehet. Ez esetben használatos az anabol-szteroidok csoportjába tartozó oxandrolon (0,1 mg/tskg/nap), vagy fluoxi-mesteron (5–10 mg/nap) is.

Leányoknál oestrogen adásával kezdődik a terápia, majd progesteron beépítésével kialakítható a ciklus. A pubertás indukciójának első lépése oestrogen készítmény emelkedő dózisban történő folyamatos adása, pl. ethinyloestradiol, 4 µg-tól 20 µg napi adagig, vagy oestradiol valerat, 0,1–2,0 mg napi adagig. Ha áttörésszerű vérzés jelentkezik, a készítmény adása ciklusosan folytatandó (3 héten át adva, majd egy hét után újra kezdve) és a kezelés a 12–21 napjain a progeszteron készítménnyel való kombinálása szükséges (pl. medroxyprogesteron 2,5–5 mg).

A pubertás késésének fiziológias kezelési formája a Gn-RH készítményekkel folytatott kezelés. Lényege az, hogy a Gn-RH pulsatilis elválasztásának az utánzására alacsony dózisú éjszakai Gn-RH pulzusok adását biztosítják alkalmas pumpa segítségével. A kezelést a másodlagos nemi jelek kialakulásának biztosításához néhány hónapon keresztül feltétlenül szükséges folytatni. Jelenleg a tapasztalatok összegzésének stádiumában van ez a kezelési eljárás.

A CA- ÉS P-ANYAGCSERE ZAVARAI, A CSONTEREDSZER BETEGSÉGEI

A Ca- és P-anyagcsere, a csontszövet anyagcseréje, vizsgálatuk lehetőségei

A szervezet kalcium (Ca) és foszfát (P) készletének, valamint a vér Ca- és P-koncentrációjának állandóságát hormonális reguláció biztosítja, ami három hormonnak: a parathyreoideákban termelődő parathormonnak (PTH), a vesében létrejövő 1,25-(OH)₂-cholecalciferolnak és a pajzsmirigy C-sejtjei által elválasztott kalcitoninnak az együttműködése révén valósul meg. A fejlődő szervezet csontanyagcseréjét jelentős funkcionális változások jellemzik. A Ca-homeostasis nemcsak a szérumban ionizált Ca tartalmának pontos kontrollálását, hanem a csontrendszer integritásának hosszú távú fenntartását is szolgálja. A szabályozás különböző eredetű zavarai egyaránt okozhatják a Ca és P anyagcsere és a csontanyagcsere betegségeit.

A Ca- és P-anyagcsere hormonális szabályozása

A szervezet Ca-készletének mintegy 99%-a a csontokban helyezkedik el, foszfát és hydroxyl ionokhoz kötve, hydroxyapatit formájában. Ez a vegyület tartalmazza a szervezet foszfát készletének 85%-át. A Ca-tartalom további 1%-a pedig az extracelluláris térben és a sejtekben található. A szérumban a kalciumnak mintegy fele ionizált formában, több mint harmada fehérjéhez kötve, kis hányada pedig komplex só formájában van jelen. Az ionizált Ca számos élettani folyamatban játszik meghatározó szerepet, pl. az ingerületvezetésben, az izomkontrakcióban, a véralvadásban és enzimek működésében. A fehérjéhez kötött Ca jelentős hányada albuminhoz kötve van jelen, így a kötött és ez által az összes Ca mennyiségére az albumin koncentráció befolyással van. A citráthoz, szulfáthoz, stb kötött Ca jelentősége nem számottevő.

A szérumban Ca-koncentrációjának állandóságát biztosító szabályozás a benne szerepet játszó hormonok hatásainak eredőjeként, továbbá a csont, a bél és a vese működésének a változása révén valósul meg.

A *parathormon* a mellékpajzsmirigyek fő sejtjeiben termelődő, 84 aminosavból álló polipeptid hormon. Génje a 11 p15.3 kromoszóma-régióon helyezkedik el. Szintézise során először a 115 aminosavból felépülő pre-pro-PTH keletkezik, ami a 23 aminosavval rövidebb pro-PTH-ná, majd érett PTH-ná alakul. A PTH a fő sejtek szekréciós granulumában tárolódik, s a

hypocalcaemia hatására választódik a keringésbe. A hypocalcaemiát a fősejtek falában lévő ún. Ca-érzékelő receptor (calcium sensing receptor – CaSR) érzékeli. A CaSR (gl: 3q13.3) a G-proteinnel kapcsolt receptorok családjába tartozik, melynek tagjai extracelluláris N-terminális, hét egységet tartalmazó transzmembrán és C-terminális intracelluláris szakaszból állnak. A keringésben többféle PTH-fragmens található, melyek metabolizmusa és biológiai hatása különböző. A PTH biológiai hatása a kalciumion-szint növelése, ami a PTH molekula N-terminális végének 34 aminosavához kötött. A PTH a hatását specifikus receptorokhoz (PTH-receptor – PTH-R) kötődve fejt ki. A PTH-R (gl: 3p21.3) is a G-proteinnel kapcsolt receptorok családjába tartozik. A PTH fő célszervei a csont és a vese. A PTH a csontokból Ca-t mobilizál. A vesében a distális tubulusban fokozza a Ca-reabszorpciót, ezáltal csökken a Ca-kiválasztás; a P-reabszorpciót viszont a proximális tubulusban csökkenti, s emiatt a P-ürítés fokozódik. A PTH fokozza az 1,25-(OH)₂-cholecalciferol renális képződését (e szempontból a PTH a D-vitamin trophormonjának is tekinthető), s ezúton közvetve növeli az intestinális Ca-felszívódást.

Az 1,25-(OH)₂-cholecalciferol szteroid-hormon. Prohormonjai a D₂-vitamin (ergocalciferol), ami növényekben szintetizálódik, és a D₃-vitamin (cholecalciferol), ami a bőrben ultraibolya sugarak (UV-B) hatására a 7-dehydrocholesterinből képződik. A cholecalciferolt a májban a microsomal 25-hidroxiáz enzim 25-hidroxi-cholecalciferollá alakítja. Majd a vesében további hydroxyláció következik be: a proximális tubulus mitochondriális 1- α -hidroxiláz enzime hatására létrejön az élettanilag aktív 1,25-dihidroxi-cholecalciferol (1,25-dihidroxi-D-vitamin). Képződését a hypocalcaemia, a PTH és a hypophosphataemia stimulálja. Az 1,25-dihidroxi-D-vitamin hatását specifikus intracelluláris receptorhoz (vitamin D receptor – VDR) kötődve fejt ki. A VDR (gl: 12q13.11) ugyanazon receptor családba tartozik, mint a szteroidhormonok, a pajzsmirigyhormon és a retinsav receptorai. E receptorok hormonkötő, DNA-kötő és N-terminális szakaszból állnak. A hormon-receptor kötődést követően a komplex a cytoplasmából a nucleusba kerül, itt más gének promotor régióinak D-vitamin responsív elemeihez kapcsolódik. A kapcsolódás géntranszkripcióhoz vezet, s különböző fehérjék termelése indul be. Az 1,25-dihidroxi-D-vitamin receptorai a bél, a csont és a vese sejteiben, de egyéb sejtekben is kimutathatók. Az aktív D-vitamin fő hatása az intestinális Ca-felszívódás fokozása, növelve a Ca-kötő fehérje (calbindin) képződését. Növeli emellett a P felszívódását is. A vesében (a PTH-hoz hasonlóan) fokozza a Ca-reabszorpciót és (a PTH-tól eltérően) a P-reabszorpciót is. Direkt hatásként a csont mineralizált matrixából Ca-t és P-t mobilizál, s hozzájárul ezzel az extracelluláris Ca és P koncentráció növeléséhez. A legfontosabb szerepe azonban az indirekt csonthatása: a szükséges Ca és P mennyiség

biztosításával lehetővé teszi a csontszövet normális mineralizációját, és ez által megvédi a szervezetet a rachitisre vagy osteomalaciára jellemző változások kialakulásától.

A *calcitonin* a pajzsmirigy parafollicularis vagy C sejtei által termelt polypeptid hormon. Génje a 11p15.2 kromoszóma-régióon helyezkedik el. A calcitonin 32 aminosavból álló polypeptid, a molekula aminoterminális részén az 1–7 diszulfid-híd gyűrűt képez. A hormon képződése a preprocalcitoninon és a procalcitoninon át történik. Szekrécióját a Ca, emellett gastrointestinalis hormonok (gastrin, cholecystokinin, glucagon) stimulálják. Hatását az osteoclastok és a renális tubuláris sejtek specifikus receptorain fejtik ki. A vér Ca-koncentrációját csökkenti; hatásának lényege a csont reszorpcióinak, az osteoclastok aktivitásának gátlása, emellett a Ca és P excretionak a fokozása. Mindazonáltal a Ca és P anyagcsere szabályozásában meghatározó szereppel nem rendelkezik.

A vér Ca-tartalmának csökkenése (hypocalcaemia) a PTH-elválasztás fokozódásához vezet. A szérumban ionizált Ca-koncentrációját a parathyreoidea-sejtek CaSR-ai érzékelik, s hatásukra növekszik a PTH szekréció. A PTH a csontreszorpció révén Ca-t mobilizál, csökkenti a Ca-kiválasztást, s – az 1,25-(OH)₂-cholecalciferol elválasztásának fokozása révén – növeli a Ca felszívódását. Ezzel egyidejűleg a P-kiválasztás, a visszaszívás csökkenése miatt, a PTH hatására fokozódik; ehhez viszonyítva a csontokból történő P-mobilizáció nem jelentős. A vér Ca-tartalmának fokozódása (hypercalcaemia) esetén ellenkező irányú változások következnek be.

A Ca- és P-anyagcsere vizsgálatának lehetőségei

A Ca- és P-anyagcsere vizsgálata során alkalmazható fontosabb módszereket a 24. táblázaton mutatjuk be.

A szérumban Ca- és P-koncentrációjának valamint alkalikus foszfatáz enzim aktivitásának a meghatározása jelenti az alapvető vizsgálati módszereket. Ha a szérumban fehérjék (különösen az albumin) koncentrációja normális, az össz. Ca-koncentráció jó tükrözője a szérumban ionizált Ca-koncentrációjának. Megbízhatóbb az ionizált Ca-koncentráció direkt mérése. A normális összes szérumban Ca-koncentráció 2,2–2,6 mmol/l, az ionizált Ca-koncentráció 1,05–1,25 mmol/l. A normális szérumban P-koncentráció a csecsemőkortól a pubertáskorig 1,3–2,3 mmol/l-ről 0,8–1,5 mmol/l-re csökken. Az alkalikus foszfatáz aktivitása kifejezetten korfüggő.

A Ca és a P vizelettel ürített mennyiségének meghatározása is az alapvizsgálatok közé tartozik. A gyermekkorban a vizelettel történt Ca és P ürítés a napi ürített mennyiség mellett a testtömeg-egységre vonatkoztatva is megadható. A Ca ürítést emellett a kreatinin ürítéshez viszonyítva is célszerű megadni (mmol Ca/mmol kreatinin). A P ürítés pedig a tubuláris

visszaszívás arányával jellemezhető: $TRP = \frac{\text{vizelet-P} \times \text{szérum-kreatinin}}{\text{vizelet-kreatinin} \times \text{szérum-P}}$ (normál érték: 76–92%).

24. táblázat. A Ca- és P- anyagcsere vizsgálatának módszerei

Szérum vizsgálatok

Az össz Ca-koncentráció mérése

Az ionizált Ca-koncentráció mérése

A P-koncentráció mérése

Az alkalikus foszfatáz aktivitásának meghatározása

Ca- és P-ürítés a vizelettel

Napi Ca-ürítés

Ca/creatinin hányados

Napi P-ürítés

Tubularis P-reabszorpció

Hormonvizsgálatok

PTH

25 (OH) D₃-vitamin

1–25 (OH)₂-D₃-vitamin

Calcitonin

A PTH szérum koncentrációjának meghatározása direkt méréssel történik, radioimmunoassay, immunradiometria vagy kemilumineszcencia módszerével. A nehézséget a vérben keringő számos PTH fragmentum jelenti: az N-terminális fragmentumok biológiailag aktívak, gyorsan lebomlanak, a C-terminalis fragmentumoknak nincs biológiai hatásuk, lassan bomlanak le. Emiatt a parathyreoidea működést az intakt PTH kimutatására alkalmas módszer eredménye tükrözi. A szérum 25-OH-D₃ mérése terjedőben van. D-vitamin hiányállapról beszélünk, ha a szérum 25-OH-D₃ szintje ≤ 20 ng/ml, elégtelen az ellátottság a 20-30 ng/ml tartomány esetén, ha a szérum 25-OH-D₃ szintje > 30 ng/ml, optimális D-vitamin ellátottság áll fenn. Az 1,25-(OH)₂-D₃ koncentráció mérése csak kevés helyen érhető el. A szérum calcitonin meghatározás is ritkán alkalmazott eljárás a csontanyagcsere vizsgálatában.

A csontszövet anyagcseréje

A csontszövetben zajló csont-képződés és reszorpció folyamatában az osteoblastok és az osteoclastok szerepe meghatározó. Az *osteoblastok* mesenchimális praecursor sejtekből alakulnak ki. A csontszövet organikus matrixát képezik, amibe a Ca és a P hydroxyapatit formájában deponálódik. Az osteoblastok osteocytákká alakulnak, a folyamatot transzkripciós faktorok (Runx 2, Osterix) fokozzák. Az *osteoclastok* multinukleáris óriássejtek, melyek mononukleáris haemopoetikus őssejtekből képződnek, s a csontszövet osteoid mátrixának reszorpciójára képesek. A folyamat résztvevői az osteoclastok kappa B nukleáris aktivátor faktor receptora (RANK), ennek osteoblast eredetű ligandja (RANKL) és az ugyancsak osteoblast termék osteoprotegerin (OPG): együttműködésük a csontreszorpciót, majd ennek leállítását eredményezi.

A hosszú csontok növekedése az *enchondrális csontképződés* révén következik be. A növekedési zóna chondrocytái proliferálódnak, oszlopokba rendeződnek, majd hypertrophizálódnak és fehérjéket szintetizálva extracellularis matrixot képeznek. A porcos matrix kalcifikálódik, miközben a chondrocyták apoptosisa következik be. A pusztuló chondrocyták angiogen faktora éréképződést indukál, és az osteoblastok megjelenését váltja ki. Az osteoblastok osteoid szövetet képeznek. Ennek kalcifikációja révén jön létre a primer spongiosa, ami a mineralizált porc- és az azt körülvevő mineralizált osteoid állományból áll.

A csontok vastagságbeli növekedése a *modelling* folyamata révén következik be, az adott csont két oldalán elhelyezkedő osteoblastok és osteoclastok működésének eredménye. A csont cortexének külső felszínén az osteoblastok csont-matrixot képeznek, majd mineralizálják azt. Ugyanakkor az endocorticalis felszínen az osteoclastok reszorbeálják a csontállományt. A folyamat során rendszerint kevesebb csontállományt reszorbeálnak az osteoclastok, mint amennyit képeznek az osteoblastok, s ezáltal növekszik a csontszövet mennyisége.

A régi csont reszorpciója és az új csont képződése folytonos folyamat, amit *csontszöveti remodelling* névvel illetnek. Négy fázisa van: az aktiváció, a csont-reszorpció, a visszafordulás és a csontképződés. Az aktiváció fázisában a nyugvó csontfelszínen az osteoclastok inváziója következik be, aminek eredménye a csont-reszorpció fázisa. A visszafordulás fázisában a csont-reszorpció területén osteoblastok jelennek meg, melyek a csontképzés fázisában osteoid matrixot termelnek, ami azután mineralizálódik.

Az osteoblastok és az osteoclastok működésében, a *csontanyagcsere szabályozásában* szisztémás hormonhatások és lokális tényezők együttesen játszanak szerepet. A szisztémás hormonok egy része az extracellularis Ca koncentráció szabályozásában vesz részt, más részük pedig a csontsejtek működésére van befolyással, a Ca homeostasis szabályozásában

nincs szerepük. Az első csoportba tartozó PTH, 1,25-dihydroxy-D-vitamin és a calcitonin szerepét már vázoltuk. A második csoportba a növekedési hormon (GH), a glucocortikoidok, a nemi hormonok és a pajzsmirigyhormonok tartoznak. A GH a csontok hossznövekedésének fontos stimulátora, a csontképződést az osteoblastok 1-es típusú procollagén szintézisének növelése révén fokozza. A GH hatását a somatomedin hypothesis szerint a májban képződött IGF-I mediálja. A GH azonban közvetlenül is hat a növekedési zónára, és az itt lokálisan termelődő IGF-I paracrin illetve autocrin módon fokozza a csontképződést. A ún. kettős efektor hypothesis szerint a GH a lokális hatása révén a nyugvó chondrocytákat a proliferatív stádiumba juttatja, az IGF-I képződés fokozása útján pedig a chondrocyták hyperthrophiját és a csontképződés fokozódását idézi elő. A glucocortikoidok a csontnövekedést lassítják. A csontképzést az osteoblast precursor sejtekre hatva direkt módon csökkentik, s gyengítik a csontképződés GH-IGF-I stimulációját is. A csont-reszorpciót pedig indirekt módon, a Ca felszívódás csökkentése útján fokozzák. A nemi hormonok, az oestrogenek és az androgenek szerepe a növekedés fázisában a normális csontfejlődésben alapvető: fokozzák a pubertáskori növekedési gyorsulást, de jelentős a hatásuk az epiphysis fugák záródásában is. A pajzsmirigyhormonok a csontnövekedést fokozzák, a növekedési zónára kifejtett direkt hatásuk és a GH-IGF-I stimuláció fokozása révén. Fokozott termelődésük a csont-turnover növelése útján csonttritkulást idéz elő. A csontanyagcserére ható lokális tényezőket a helyileg képződő növekedési faktorok, az autocrin és paracrin hatások jelentik. Fontosabb csontanabolikus faktorok: az inzulinszerű növekedési faktorok (IGF-I, IGF-II), a fibroblast-, vérlemezke-, epidermális eredetű növekedési faktorok (FGF, PDGF, EGF), a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) és a csont morfogenetikus fehérjék (BMP), fontosabb csontresorptív faktorok: az interleukin-1 (IL-1), az interleukin-6 (IL-6) és a tumornecrosis faktor- α (TNF- α).

A csontanyagcsere vizsgálatának lehetőségei

A csontanyagcsere vizsgálati módszereit a 25. táblázatban foglaltuk össze.

A csontanyagcsere folyamatában olyan anyagok képződnek és metabolizálódnak, melyek a csontanyagcsere markereiként szolgálnak. A *csontképződés markerei* az alkalikus foszfatáz aktivitás, az osteocalcin és a procollagén I peptidek koncentrációja a szérumban. Az össz alkalikus foszfatáz aktivitás meghatározása helyett a csontspecifikus enzimaktivitás vizsgálata ajánlott. Az osteocalcin az osteoblastok által termelt nem kollagén természetű fehérje, ami a csont matrixába épül be. Egy része a keringésbe kerül, s a csontképződés aktivitását tükrözi. A procollagén I peptidek, melyek amino és carboxyterminálisok lehetnek (PINP és PICP), a

prokollagén hasadása révén keletkeznek és jutnak a keringésbe. A kollagén szekréció, így a csontképződés mértékére utalnak.

25. táblázat. A csontanyagcsere vizsgálatának lehetőségei

A csontképződés markerei

Szérumvizsgálatok

Alkalikus foszfatáz aktivitás

Osteocalcin koncentráció

Prokollagén I peptidek (PINP, PICP)

A csontresorpció markerei

Vizeletvizsgálat

Ca/creatinin hányados

hydroxyprolin, hydroxylysin

pyridinolin, deoxypyridinolin

telo peptidek (N- és C-terminális)

Szérumvizsgálatok

pyridinolin, deoxypyridinolin

telo peptidek (N- és C-terminális)

A csont ásványianyag tartalmának vizsgálata

Kettős energiájú rtg abszorptiometria (DEXA)

Periferiás kvantitatív CT (PQCT)

Kvantitatív UH (QUH)

A *csont-reszorpció* markerei a vizelet Ca/creatinin hányadosa, továbbá a hydroxyprolin és a hydroxylysin, a pyridinolin és a deoxypyridinolin, az N-telo peptidek és a C-telo peptidek vizsgálata. A hydroxyprolin és a hydroxylysin a kollagén bontás termékei, a vizeletből határozhatók meg. A pyridinolin és deoxypyridinolin, a kollagénláncok közötti keresztláncok, a kollagén bomlása után a keringésbe jutnak, majd a vizelettel kiválasztódnak. A telopeptidek a kollagén fibrillumoknak keresztláncokkal érintkező végei, melyek a kollagén bontása után megmaradva szintén a keringésbe kerülnek és a vizelettel kiválasztódnak. A keresztláncok és a telopeptidek a plazmából és a vizeletből egyaránt meghatározhatók. A plazma C-terminális telopeptid- β vizsgálata (β -cross-laps) terjedt el.

A metabolikus csontbetegségek vizsgálatában a *csont ásványi anyag tartalmának vizsgálata* a gyermekkorban is fontos módszert jelent. A denzitometria gyors és kis sugárterheléssel járó vizsgálóeljárása a kettős energiájú rtg. abszorpciometria (DEXA) vagy kettős foton abszorpciometria (DPA). A lumbalis gerincen vagy a csípőn végezve a mérést (az ún. areadenzitásból) a csontdenzitást kapjuk meg, de a teljes test ásványi anyag tartalma is meghatározható. Gyermekkorban a mérési eredményeket az életkor, a testtömeg és a pubertás stádiuma számottevően befolyásolja. Az értéklésre a gyermekkorban a T-score nem alkalmazható, az a Z-score alapján, az életkorhoz viszonyítva történik: ha a Z-score -2 alatt van, az életkorhoz képest kisebb csontdenzitás állapítható meg. A kiértékeléshez alkalmazott referencia adatbázis meghatározó jelentőséggel bír. A csontdenzitás meghatározására alkalmas az ún. perifériás kvantitatív computer tomográfia (pQCT) módszere is, amivel az alkar distális végén volumetriás denzitásmérés végezhető. A kvantitatív ultrahang (QUS) vizsgálat módszere is felhasználható a csontdenzitás mérésére.

A Ca-P-anyagcsere és a csontanyagcsere zavarainak osztályozása

Az ásványi anyagcsere zavarai prenatális, perinatális vagy posztnatális hatások eredménye, melyek genetikai, endokrin vagy táplálkozási eredetűek, vagy pedig interkurrens betegségekhez kapcsolódnak. A kalcium háztartás zavarának fontos jele a vér Ca-szintjének változása, emiatt a kalciumanyagcsere zavarait a Ca-szint alapján célszerű csoportosítani. Így pl. a parathormon termelésének és hatásának elégtelensége hypocalcaemiára, kórosan fokozott szekréciója hypercalcaemiára vezet. Az ennél gyakoribb D-vitamin-hiányos rachitisben a csont struktúrájának megváltozása megelőzi a vérkémiái változásokat. Az egyéb metabolikus csontbetegségekben pedig nem jellemző a vér Ca és P szintjének eltérése. A következőkben a kalcium- és csontanyagcsere zavarait a következők szerint ismertetjük: hypocalcaemiák, hypercalcaemiák, rachitis, osteoporosis, egyéb csontanyagcsere-betegségek.

Hypocalcaemiák

A gyermekkori hypocalcaemia okai rendkívül szerteágazóak. A gyakorlati betegellátás szempontjából közülük az újszülöttkori hypocalcaemiák, a hypoparathyreosis, és a PTH-rezisztencia emelhetők ki. Népegészségügyi jelentősége miatt a rachitis ismertetése kiemelten történik.

Újszülöttkori hypocalcaemia

Klinikai formák

Nem egységes kórkép; egyes formáit a fellépés ideje szerint különböztetjük meg (26. táblázat). A korai forma esetében a tünetek az első három életnapon észlelhetők, a késői formák a 4–21. napon manifesztálódnak, egy részük elhúzódóan fennállhat (elhúzódó formák).

26. táblázat. Az újszülöttkori hypocalcaemiák formái

Korai formák

- A terhesség komplikációi következtében
- A szülés komplikációi következtében
- Születés utáni komplikációk következtében

Késői formák

- Újszülöttkori tetania
- Magnézium-hiány

Elhúzódó forma

- Hypoparathyreosis
 - D-vitamin hiány
-

A *korai forma* kialakulásában fontos, hogy a terhes anya parathyreoidea működésére a hyperfunkció jellemző. Emiatt az újszülött parathyreoideái hypofunkciósak: a szérum Ca-szint az első életnapon csökken, a PTH-szint alacsony. Később a parathyreoidea-működés fokozódik, s a szérum Ca-szint normalizálódik. Ezt a folyamatot számos tényező zavarhatja meg. A korai újszülöttkori hypocalcaemia terhességi toxæmia, placentáris rendellenességek, anyai diabetes és hyperparathyreosis esetén észlelhető: az első két esetben a szövetpusztulással járó hyperphosphataemia, a többiben az anyai hypercalcaemia miatt. Az asphyxia, sepsis, RDS is a hyperphosphataemia révén okoz hypocalcaemiát, míg az acidosis bikarbonát-korrektiója a Ca csontba épülésének fokozása útján.

A *késői forma*, a 4–21. nap közötti hypocalcaemia oka vagy a fokozott foszfát-bevitel, vagy pedig Mg-hiány. Az újszülöttkori relatív hypoparathyreosis ugyanis viszonylag alacsony glomerularis filtrációs rátával társul, s a túlzott foszfát-felvétel hypocalcaemia kialakulásához

vezethet. Erre mesterséges táplálás esetén, a nagyobb foszfát-terhelés miatt számíthatunk. A hypomagnesaemiát a magnesium intestinális felszívódásának vagy renális reabszorpciójának congenitális defektusai okozhatják. A következményes hypocalcaemia a csökkent PTH elválasztás vagy válaszreakció miatt alakul ki.

Az *elhúzódó formák* háttérében az újszülött hypoparathyreosisa vagy D-vitamin-hiánya állhat. A congenitalis hypoparathyreosis formáit és a D-vitamin hiány kérdését később tárgyaljuk.

Tünetek

A tünetek a korai formák esetében aspecificusak: aluszékonyság, hasi dystensio, etetési nehézség, hányás, irritabilitás, konvulziók. A késői formákban a pozitív Chvostek- és Trousseau-tünet (lásd később) is észlelhető lehet, az irritabilitás és a fokozott izomtónus mellett. Konvulziók is felléphetnek; ezek általában fokálisak, de multifokális vagy generalizált forma vagy myoclonus is előfordulhat.

Diagnózis

A diagnózist a klinikai tünetek észlelése mellett a hypocalcaemia kimutatása és a tünetek iv. Ca-ra bekövetkező megszűnése biztosítja. A szérum P-, Mg- és alkalikus foszfatáz vizsgálata, EKG végzése (megnyúlt Q-T távolság), a korai formákban az anyai Ca- és P-értékek ismerete is segíthet.

Kezelés

A kezelés 10%-os Ca-gluconat iv. adásából áll; 1 ml/perc sebességgel maximum 1,5 ml/ttkg dózis adható a szív működés monitorozása mellett. Bradycardia jelentkezésekor a beadást abbahagyjuk. Ha hypomagnesaemia is fennáll, 0,2 ml/ttkg 50% magnéziumsulfát adandó i.m.

Hypoparathyreosis

Definíció

Hypoparathyreosisról akkor beszélünk, ha a PTH hatásának elmaradása következtében kialakult hypocalcaemiával járó kórállapot csökkent PTH elválasztásra vezethető vissza. A betegség ritkább, mint az újszülöttkori hypocalcaemia, és a gyermekkor folyamán bármikor előfordulhat. Ugyanakkor sokkal gyakoribb, mint a gyermekkori hyperparathyreosis. A PTH elválasztás csökkenése különböző okok miatt következhet be.

Klinikai formák

A hypoparathyreosis egyes formáit a 27. táblázat mutatja be.

27. táblázat. A hypoparathyreosis formái

Veleszületett formák

Parathyreoidea aplasia

X-kromoszómához kötött recesszív

Autoszómális domináns

Szindrómák

DiGeorge-szindróma

HDR-szindróma (vagy Barakat-szindróma)

Kearns-Sayre-szindróma

Kenny-Caffey-szindróma

Sparadikus

Idiopathias forma

Szerzett és későn manifesztálódó formák

Thyreoidectomia következménye

Autoimmun hypoparathyreosis

APECED

Idiopathiás forma

A *congenitalis forma* a parathyreoideák hibás fejlődésének következménye. A parathyreoideák izolált hiánya esetén az öröklődés X-hez kötött recesszív vagy autoszómális recesszív egyaránt lehet. Hypoplasia vagy aplasia a DiGeorge szindróma részeként is előfordulhat. A hypoparathyreosis mellett szív fejlődési rendellenességek (Fallot tetralógia, aortaív abnormalitások), thymus aplasia vagy hypoplasia és a T-sejtek működészavara is észlelhető. A tünetegyüttes öröklődése autoszómális domináns, kromoszóma deléciók mutathatók ki a 22q11 locuson. A HDR-szindrómában a hypoparathyreosis idegeredetű siketséggel (deafness) és dysplasiás vesékkel (renal disease) együtt fordul elő; a Barakat-szindróma elnevezést is használják. Az érintettek esetében 10p15 kromoszóma-régióban deléciók mutathatók ki. A hypoparathyreosis komponense lehet a mitochondriális géndefektusok okozta neuromyopathiáknak is, pl. a Kearns-Sayre szindrómának. A szindrómát a hypoparathyreosis mellett

még a progresszív ophtalmoplegia, retinopathia és cardiomyopathia is jellemezi. A hypoparathyreosis a Kenny-Caffey szindrómának is részét képezi. További összetevői az alacsony növés, az osteosclerosis, a hosszú csöves csontok kortikális megvastagodása. Az 1 q42–43 kromoszóma-régióban mutációk mutathatók ki.

Szerzett és később manifesztálódó formák is ismertek. Legtöbbször a pajzsmirigy és a mellékpajzsmirigy műtete okozza, de lehet a mellékpajzsmirigyeket érintő destruktív folyamatok következménye is. Nem ritkán a parathyreoideák autoimmun eredetű károsodása Addison-kórral, thyreoiditisszel, ritkán diabettesszel, anaemia perniciosával társulhat. A chronicus mucocutan candidiasis és az ectodermalis dystrophia tünetei is előfordulhatnak: ez a tünetegyüttes az APECED (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy), ami az autoimmun polyendocrinopathia szindróma 1. típusának (APS1) felel meg. Általában először a mucocutan candidiasis jelentkezik, majd a hypoparathyreosis tünetei válnak észlelhetővé, a hypadrenia pedig csak évek múlva alakul ki. Az APECED-szindróma a 21q22.3. kromoszóma-régióan lokalizált autoimmun regulátor (AIRE-1) gén mutációi következtében alakul ki. Ezen kívül előfordulhatnak ún. idiopathiás esetek is.

Tünetek

A hypoparathyreosis klinikai képe a hypocalcaemia megnyilvánulásaiból és az egyes formák csatlakozó tüneteiből tevődik össze. Izomfájdalmak, rágások, paraesthesiák fordulnak elő. Felismerhetők lehetnek a latens tetania tünetei: Chvostek-tünet – a n. facialis kilépési helyét megütve beidegzési területén rágást látunk; Trousseau-tünet – a kart vérnyomásmérővel leszorítva a kézen özfejtartás jelentkezik; peroneus-tünet – a n. peroneus megkopogtatása a fibula külső felületén a láb flexióját és abductióját váltja ki.

A tetania manifeszt tünetei is észlelhetők lehetnek: a carpedalspasmus, a laryngealis stridor és konvulziók. Utóbbiak motoros nagyrohamok, petit mal attackok, fokális görcsök egyaránt lehetnek. Fejfájás, pangásos papilla fordulhat elő. A szellemi fejlődés retardált lehet. DiGeorge-szindrómában visszatérő infekciók fordulnak elő, az immunfunkciók zavara mutatható ki, s a thymus árnyéka a rtg.-en hiányzik. A hypoparathyreosisal járó egyéb szindrómákban a jellemző szomatikus anomáliák és szervi eltérések csatlakozása alakítja ki a klinikai képet.

Diagnosztika

A hypoparathyreosis *diagnóza* a hypocalcaemia és a hyperphosphataemia kimutatásával, továbbá a PTH meghatározásával állítható fel. A PTH-szint vagy nem mérhető, vagy a

hypocalcaemiához képest alacsony. Exogen PTH-ra a szérum Ca-szint emelkedése, a phosphaturianak és a cAMP vizelettel ürített mennyiségének a fokozódása következik be. Az EKG-n a QT-távolság megnyúlása észlelhető. A vér-pH és HCO₃-koncentráció, a vesefunkciók és az alkalikus foszfatáz aktivitás vizsgálata segít a rachitogen, a hyperventilációs, a hányással kapcsolatos ún. gastricus és a chronicus veseelégtelenség okozta tetania-formák elkülönítésében. Immunológiai vizsgálatokra is szükség lehet.

Kezelés

A kezelés manifeszt tetania esetén iv. 10%-os Ca-gluconat adásával kezdődik, mint az újszülöttkori hypocalcaemiában. Ezután a Ca orális bevitelére térünk át, ami Ca-lacticum vagy -gluconat formájában történhet. A hypoparathyreosis oki terápiáját a PTH adása jelentené, de ilyen készítmény még nem áll rendelkezésre. A kezelésben D-vitamin-származékok alkalmazhatók: a dihydrotachysterol (DHTS), az alfacalcidiol és a calcitriol. A DHTS olcsó és könnyen hozzáférhető, de ma már az alfacalcidiol és a calcitriol is elérhető. DHTS-ből kezdetben nagyobb (1–5 mg/nap) adagra van szükség, később általában kisebb dózis (0,5–1,5 mg/nap) is elegendő. Az alfacalcidiol és a calcitriol dózisa 0,5–2,0 µg/nap. E készítményekkel és Ca-bevitellel tünetmentesség érhető el. A hypoparathyreoticus beteg szoros ellenőrzése szükséges. Ennek alapja a szérum-Ca-szint követése, a cél a 2,0–2,25 mmol/l Ca-koncentráció elérése és szinten tartása. Szükséges a vizelet Ca ürítés rendszeres vizsgálata is: a vizelet Ca / creatinin arányt 0,7 mmol/mmol érték alatt szükséges tartani. A szérum Ca-koncentráció és a vizelet Ca-ürítés megfelelő beállítása esetén a hypercalcaemia miatt előforduló vesekárosodás (nephrocalcinosis) ritka szövődmény. Hypercalciuria jelentkezésekor thiasid típusú diuretikum adandó. Normocalcaemia esetén észlelt hyperphosphataemia kezelésére pedig orálisan adható foszfátkötő készítmények alkalmasak.

PTH-rezisztencia (pseudohypoparathyreosis)

Definíció

A betegség lényege, hogy a PTH hatásának elmaradása a célszervek PTH iránt fennálló érzéketlenségének következménye. Az, hogy a célszervek érzéketlensége valamely hormonnal szemben endokrin betegség kiváltó oka lehet, elsőként éppen a PTH-val kapcsolatban merült fel és bizonyosodott be.

Klinikai formák

Ma már a PTH-rezisztencia számos formája ismert (28. táblázat).

28. táblázat A PTH-rezisztencia formái

Pseudohypoparathyreosis I. típus (Albright-féle osteodystrophia)

Pseudohypoparathyreosis I/a

- komplett forma: hypocalcaemia, osteodystrophia, szomatikus eltérések
- hypocalcaemiával nem járó forma (pseudopseudohypoparathyreosis)

Pseudohypoparathyreosis I/b

- szomatikus eltérésekkel nem járó forma
- szelektív renális rezisztencia (pseudohypohyperparathyreosis)

Pseudohypohyperparathyreosis I/c

- többszörös hormonrezisztenciával járó forma

Pseudohypoparathyreosis, II. típus (cAMP-érzéketlenség)

Az I. típusa az Albright-féle hereditær osteodystrophiának (AHO) felel meg. Alapja a célszervekben PTH-receptorok jelátvitelének abnormalitása, ami a Gs- α -protein mutációinak a következménye. A GNAS-1 gén a 20 q13.2 kromoszóma-régióban található. A mutációk következtében legtöbbször a hypocalcaemia, az osteodystrophia és a jellegzetes szomatikus tünetek (l. később) együttesen észlelhetők (I/a. forma). Előfordul továbbá, hogy a szomatikus jelek megvannak, de a Ca-anyagcsere eltérései nem mutathatók ki (pseudopseudohypoparathyreosis). A pseudohypoparathyreosis I/a formája és a pseudopseudo-hypoparathyreosis háttérében ugyanazon mutációk állhatnak. Magyarázatot jelent, hogy az I/a típus maternális, a pseudo-pseudohypoparathyreosis paternális transzmisszió eredménye. Egyes esetekben a pseudohypoparathyreosis biokémiai eltérései szomatikus tünetekkel nem társulnak, és a Gs- α -protein aktivitás is normális (I/b. forma). Az érintettek esetében gyakran csak szelektív renális PTH rezisztencia áll fenn, s a megemelkedett PTH-szint a csontokban hyperparathyreosisra jellemző elváltozásokat (pseudohypo-hyperparathyreosis) okoz. A PTH-receptor inaktiváló mutációjának lehetősége merült fel, azonban ilyen mutáció igazolása nem járt sikerrel. A betegség I/c formáját azok az esetek jelentik, akik az AHO szomatikus jelei és hypocalcaemia mellett a többszörös hormonrezisztencia tüneteit is mutatják, azonban a Gs- α -protein defektusa nem igazolható. A PTH rezisztencia mellett a TSH, a gonadotropinok, a

vasopressin és a glucagon rezisztencia fordulhat elő. A pseudohypoparathyreosis *II. típusa* pedig tulajdonképpen cAMP-inszenzitívitás; PTH-ra képződik cAMP, de ennek anyagcserehatása elmarad. A felsorolt formák közül az I/a. típus a leggyakoribb.

Klinikai kép

A hypocalcaemiás AHO eseteiben a hypocalcaemia tünetei és az osteodystrophia mellett számos szomatikus tünet együttese is megtalálható. Jellemző az alacsony termet, a kerek arc, az obesitas, a rövid (negyedik és ötödik) kéz- és lábtőcsontok. A fogzás késik. A bőr alatt és a bazális idegdúcokban meszesedés fordulhat elő. A koponyatető rtg.-n vastag. Mentális retardáció, idegi eredetű halláscsökkenés is társulhat. A normocalcaemias AHO esetében ugyanezen tünetek normális Ca-szinttel együtt észlelhetők. Más esetekben csak biokémiai eltérések mutathatók ki, a szomatikus jelek nélkül.

Diagnosztika

A diagnózis megállapításában a fizikális jelek, a hypocalcaemia és a hyperphosphataemia észlelése mellett az emelkedett szérumszint kimutatása a döntő. Az egyes típusok elkülönítésében fenotípus, a hypocalcaemia, a csonttünetek, egyéb hormonális eltérések figyelembe vétele segíthet.

Kezelés

A pseudohypoparathyreosis hypocalcaemiás formáinak kezelése egyezik a hypoparathyreosis kezelésével. A csontot nem érintő részleges rezisztencia esetében célszerű lehet relative magasabb szérumszint (2,25–2,50 mmol/l) beállítása, ami mellett a csonttünetek kevésbé súlyosak. Ha PTH-rezisztencia mellett egyéb hormon-rezisztencia is fennáll, a vonatkozó hormonkészítmények adása is szükségessé válhat.

Hypercalcaemiák

A hypercalcaemiák okai

Hypercalcaemia a gyermekkorban ritkábban fordul elő, mint a hypocalcaemia. A hyperparathyreosis típusosan magas szérum Ca-szinttel jár, csecsemő- és gyermekkorban azonban többnyire más áll a hypercalcaemia hátterében. Az egyes formák ismertetését a hyperparathyreosisal kezdjük, majd az elsődlegesen nem parathyreoidea eredetű hypercalcaemia-formákat foglaljuk össze. A hyperparathyreosisok egyes formáit a 29. táblázat mutatja be.

29. táblázat. Hyperparathyreosis formái

Primer hyperparathyreosis

Veleszületett formák

Anyai hypoparathyreosis

Familiaris parathyreoidea hyperplasia

Később manifesztálódó formák

Parathyreoidea hyperplasia

Parathyreoidea adenoma

Sparadikus

Familiaris

MEN I. és MEN II.

Szekunder hyperparathyreosis

Renalis osteodystrophia

Tercier hyperparathyreosis

Primer hyperparathyreosis

Klinikai formák

A primer hyperparathyreosis a szervezet igényeit meghaladó parathormon termelés, ami hypercalcaemiát okoz. Újszülöttkorban anyai hypoparathyreosis esetén fordulhat elő. A familiáris benignus hypercalcaemia (FBH) ritka megjelenési formája lehet (l. később). A későbbi életkorban a parathyreoideá(k) hyperplasiája illetve adenomája okozhatja a PTH

szekréciónom autonóm fokozása révén. A familiáris parathyreoidea hyperplasia öröklődése autoszómális domináns. Az adenoma izoláltan fordul elő, vagy multiplex betegség (multiplex endocrine adenomatosis – MEN) része.

Multiplex endocrin neoplasia (MEN) szindróma. A parathyreoidea-adenoma multiplex endocrin adenomatosis részeként is előfordulhat. A MEN 1. típusában (Wermer-szindróma) a következő szervekben alakulhatnak ki tumorok: parathyreoidea, enteropancreatikus neuroendokrin rendszer (pl. insulinoma), adenohipophysis (pl. prolactinoma). Ezekhez további tumorok társulhatnak (pl. carcinoid-tumorok). Hyperparathyreosis a betegek 95%-ában jelentkezik. Autoszómális domináns öröklődésű kórkép, a 11q13.1 kromoszóma-régió elhelyezkedő *menin* gén mutációi okozzák. A MEN 2A. típusában (Sipple-szindróma) pedig a pajzsmirigy medullaris carcinómája mellett phaeochromocytoma és ritkán parathyreoidea adenoma is található. A hyperparathyreosis viszonylag ritkán fordul elő, a kórkép vezető tünete a C-sejtekben keletkező és távoli metastázisokkal halált is okozó medullaris pajzsmirigy carcinoma. A MEN 2B. típusában a phaeochromocytomával és a pajzsmirigy medullaris carcinómájával nyálkahártya neuromák társulnak, hyperparathyreosis nem észlelhető. A MEN 2. típusai is autoszómális domináns öröklődésű szindrómák, a RET-onkogen (gl: 10q11.2) mutációi okozzák. A szindrómák ismerete az endokrin tumorok társulása miatt fontos. A génmutációk azonosítása a karrier status kimutatására alkalmas.

Klinikai kép

A primer hyperparathyreosisban gyakran általános tünetek észlelhetők: gyengeség, étvágytalanság, hányás, obstipáció fordul elő. A betegség lehetőségét a hypercalcaemia észlelése veti fel. A PTH emelkedett szintje miatt ugyanis hypercalcaemia továbbá hypercalciuria hypophosphataemiával és hyperphosphaturiával észlelhető. A vesékben elmeszesedés következhet be, kőképződéssel. Polyuria és polydypsia észlelhető. Osteoporosis, gyakran cystás osteodystrophia (a Recklinghausen-féle osteitis fibrosa cystica generalisata) mutatható ki. A beteg testi és szellemi fejlődésében visszamarad, idegrendszeri tünetek és pszichés zavarok is előfordulhatnak.

Diagnosztika

A diagnózisban a Ca- és P-anyagszere jellegzetes eltérése mellett a szérumban emelkedett PTH-szintjének kimutatása meghatározó. Hypercalcaemia mellett a referencia tartomány felső részébe eső PTH szint már diagnosztikus értékű. Az emelkedett alkalikus foszfatáz aktivitás és osteocalcin szint fokozott csont-turnovert tükrözhet. A röntgenvizsgálat lelete alapján

elkülöníthető a D-vitamin-túladagolás okozta fokozott csontdenzitástól. A FBH-tól történő elkülönítést pedig segíti, hogy ott számottevő klinikai tünetek nem észlelhetők, a PTH szint (a ritka újszülöttkori eseteket leszámítva) nem emelkedett és hypocalciuria mutatható ki.

A PTH túlprodukciónak okozó elváltozás lokalizálása céljából UH, CT, MR, radioaktív szelén-methionin szcintigrafia végzésére lehet szükség.

Kezelés

A primer hyperparathyreosis kezelés sebészi. A műtét során a túlműködő mellékpajzsmirigy azonosítása izotópos detektálással lehetséges. A műtét hatásosságát az intraoperatív PTH-mérés igazolja.

Szekunder és terciér hyperparathyreosis

A hyperparathyreosis ezen formái a hypocalcaemia következtében alakulnak ki.

Szekunder hyperparathyreosisra vezet a rachitis és a hyperphosphataemiás chronicus veseelégtelenség. A *renalis osteodystrophia* kialakulásának elsődleges oka, hogy az 1α -hidroxiláció károsodása miatt $1,25\text{-(OH)}_2\text{-cholecalciferol}$ termelődése zavart szenved. Ez a Ca felszívódásának kifejezett csökkenését okozza. A csökkent glomerularis filtráció következtében pedig foszfát-retenció alakul ki. Mindezen hatások szekunder hyperparathyreosist eredményeznek. A hypocalcaemia aktív D-vitamin adásával rendezhető. *Terciér hyperparathyreosistról* akkor beszélünk, ha a hosszabb ideig fennálló szekunder hyperfunkció regulációtól független túlműködéssé alakul át. A szérumban PTH szintje extrém magas. Rendszerint műtéti megoldás szükséges.

Nem parathyreoidea eredetű hypercalcaemiák

A nem parathyreoidea eredetű hypercalcaemiák közül *csecsemőkorban* a szubkután zsírnecrosis, a D-vitamin-túladagolás okozta hypercalcaemia, a Williams-szindróma és a familiaris hypocalciuriás hypercalcaemia említhető. A *gyermek- és serdülőkorban* pedig D-vitamin intoxicatio, thiasid diuretikumok használata, immobilizáció, sarcoidosis és malignus betegségek járnak hypercalcaemiával.

A *szubkután zsírnecrosisban* észlelt hypercalcaemia kialakulásában a trauma mellett a macrophagok fokozott D-vitamin szintézise játszik szerepet.

A *D-vitamin túladagolás* dózis-tévesztés következménye lehet.

A *Williams-szindróma* autoszomális dominánsan öröklődő betegség, eseteiben a 7-es kromoszóma q11.23 régióján fellelhető elastin gén deléciói mutathatók ki.

A *familiaris hypocalciuriás hypercalcaemia* is autoszomális domináns öröklődésű kórkép, a Ca-t érzékelő receptor (CaSR) génjének (gl: 3q13.3) mutációja okozza. Hasonló klinikai kép a 19. kromoszóma két génjével összefüggésben is észlelhető.

A *D-vitamin intoxicatio* baleset vagy tudatosan nagy adag alkalmazásának következménye. A D-vitamin toxicitás részeként észlelt hypercalcaemia a fokozott csontreszorpció következménye.

A *thiazid diuretikumok* fokozzák a Ca renális tubuláris reszorpcióját és csökkentik a plasma volument, ezáltal hypercalcaemia kialakulásához vezethetnek.

Az *immobilizáció* csökkenti a csont mineralizációját, hypercalcaemiával és hypercalcuriával jár. Cerebrális bénultak, gerinc-sérültek, trauma miatt immobilizáltak esetében fordul elő.

A *granulomatosus betegségekben* pl. sarcoidosisban, tuberculosisban, macska-karmolási betegségben hypercalcaemia, hypercalcuria fordulhat elő. Ezen esetekben a monocyták 1 α -hidroxiláz aktivitása fokozott.

Tumoros betegségekben pedig a PTH-hoz hasonló hatású polypeptid (parathormon related peptid – PTHrP) szekréciója a csont resorpció és a renális Ca reabsorpció fokozása révén vezet hypercalcaemiához.

E hypercalcaemia-formák *tünetei* változatosak. Klinikailag étvágytalanság, hányás, hányinger, obstipáció jellemző. Diabetes insipidus-szerű nephropathia jelenhet meg. A vesében mészlerakódás mutatható ki, kőképződés következhet be, corneameszesedés is előfordulhat. Csökkent izomerő, apathia, zavartság léphet fel. Az EKG görbén a QT-szakasz megrövidülését észlelhetjük. Mindemellett fellelhetők az alapbetegség tünetei is. A Williams-szindrómát a mentális retardáció, a jellegzetes fokaarc (behúzott orrgyök, pisze orr, hypertelorismus), cardialis anomáliák (aorta- vagy peripheriás pulmonalis stenosis) együttese jellemzi. A hypocalcuriás hypercalcaemia viszont tünetmentes lehet.

A *diagnosztikában* a hypercalcaemia kimutatása a kiinduló pont, fontos az előzmények gondos elemzése, az alapbetegség figyelembevétele, továbbá a Ca- és P-anyagszere célzott vizsgálata.

A *kezelésben* fontos a Ca-bevitel csökkentése, Ca szegény étrend és bő folyadékbevitel. A kiürítés sóinfúzió és calciuretikus kacsdiuretikumok (Furosemid) adásával gyorsítható (a diuretikum adása kövesse az infúzió adását). Glucocorticoid kezeléssel pedig a felszívódás és a csontból való kilépés is csökkenthető. Súlyos, életet veszélyeztető esetben peritoneális vagy haemodialízis alkalmazása is szóba jöhet.

Rachitis

Definíció

A rachitis a növekedésben lévő csontszövet elégtelen mineralizációjának és az osteoid állomány felszaporodásának a következménye, csak a növekvő gyermekek esetében előforduló csontanyagcsere-zavar.

Etiológia

A rachitis kialakulásának okait a 30. táblázat foglalja össze

30. táblázat. A rachitis kialakulásának okai

D-vitamin-hiány

- Anyai elégtelen D₃-vitamin ellátás
- Étrendi elégtelenség
- Napfényhatás hiánya

D-vitamin felszívódásának zavara

- Malabszorpciós kórképek
 - Gluténszenzitív enteropathia
 - Epeút-elzáródás
 - Cystás fibrosis

D-vitamin-bioszintézis elégtelensége

- Szerzett 25-hidroxiláz-hiány
 - Májbetegségek
 - Hypoparathyreosis
- Veleszületett 1- α -hidroxiláz-hiány (D-vitamin-dependens rachitis I. típus)
- Szerzett 1- α -hidroxiláz-rendellenesség
 - Krónikus veseelégtelenség (renalis osteodystrophia)
 - Hypoparathyreosis

D-vitamin megváltozott metabolizmusa

- Anticonvulsiv kezelés

D-vitamin rezisztencia (D-vitamin-dependens rachitis II. típus)

Ca-hiányos rachitis

Hypophosphataemia

(A 30. táblázat folytatása)

Familiaris hypophosphataemia

Renalis tubularis rendellenesség

Fanconi-szindróma

Elégtelen foszfátbevitel

Hypophosphatasia

Pathomechanizmus

A zavartalan mineralizáció feltétele a testnedvek optimális Ca- és P-tartalma. A D-vitamin hiányában a Ca és a P felszívódása a szükséglethez viszonyítva csökken. Ez a csontszövet ásványianyag-tartalmának nem megfelelő ütemű növekedéséhez vezet. A szabályozás ugyanis a szérumban a Ca koncentrációját ezen az áron képes a fysiológias tartományban tartani, ugyanakkor a kompenzáló hyperparathyreosis miatt csökken a szérumban a P-szintje.

Az 1,25-(OH)₂-cholecalciferol képződése a szintéziséhez rendelkezésre álló prekursorok függvénye. Ezek az ultraibolya sugarak hatására a bőrben képződnek vagy a táplálék D-vitamin tartalmából, illetve az exogen D-vitamin bevitelből származnak. A D-vitamin hiány és a nem kielégítő felszívódás mellett zavart lehet az 1,25-(OH)₂-cholecalciferol szintézisének, metabolizmusának és a hormonhatás kialakulásának folyamata is. A rachitis négy csoportját így a D-vitaminnal kapcsolatos zavarok mellett a Ca-hiány, P-hiány és az alkalikus foszfátáz zavara képezi.

Az elégtelen anyai D₃-vitamin ellátás a transzplacentális átvitel nem kielégítő volta miatt már kongenitálisan vagy a korai csecsemőkorban manifesztálódó rachitishoz vezet. A koraszülöttek szegényes D-vitamin raktára mellett a rapid növekedési rátájuk miatt a szükségletük is fokozott. Ha a táplálás nem biztosít megfelelő D-vitamin ellátottságot, a napfény UV sugarainak hiánya is hozzájárulhat a rachitis kialakulásához.

A zsírban oldódó D-vitamin prekursorok felszívódása steatorrhoeában, glutenszenzitív enteropathiában, cystás fibrosisban, obstructív biliáris betegségben tökéletlen. Ennek következményeként rachitis alakulhat ki.

A cholecalciferol májban és vesében történő hidroxilációjának zavara következhet be máj- és vesebetegségekben. A veleszületett 1 α -hidroxiláz hiány D-vitamin dependens rachitist okoz (I. típus). Az 1 α -hidroxiláció hypoparathyreosisban és pseudohypoparathyreosisban is csökkent.

Az 1,25-(OH)₂-cholecalciferol metabolizmusában hepatikus microsómális enzimek játszanak szerepet. Enzimindukciós hatású gyógyszerek (pl. antiepileptikumok) alkalmazásakor az aktív D-vitamin metabolizmusa felgyorsul és emiatt rachitis alakul ki.

A célszervek 1,25-(OH)₂-cholecalciferollal szemben fennálló érzéketlensége miatt is D-vitamin-dependens rachitis alakulhat ki (II. típus).

A Ca-hiányos rachitis az elégtelen Ca-bevitel következtében fejlődik ki, trópusokon élő, rossz szociális helyzetű gyermekek körében gyakori. Hypercalciuriás állapotokban is kialakulhat.

A hypophosphataemia, ami a P csökkent felszívódásának és/vagy a csökkent renális reabszorpciónak a következménye lehet, szintén rachitis kialakulásához vezet. Öröklődő forma a hypophosphataemiás rachitis (foszfát-diabetes). A hypophosphataemiás rachitis komplex renális tubularis elégtelenség részeként is megjelenhet (Fanconi-szindróma).

A hypophosphatasia esetén is rachitis-szerű klinikai kép észlelhető.

Az öröklődő rachitis-formákat az alábbiakban külön is összefoglaljuk.

D-vitamin-dependens rachitis, I. típus (VDRR-I). A korábban pseudo-D-vitamin-hiányos rachitisnek nevezett betegség alapja az 1 α -hidroxiláz enzim veleszületett hiánya. Oka az 1 α -hydroxyláz gén mutációja, melyet a 12 q14. kromoszóma-régióon lokalizáltak. A betegség öröklődése autoszómális recesszív. A rachitis klinikai, radiológiai és biokémiai jelei adekvát D-vitamin-ellátás ellenére is súlyos formában észlelhetők.

D-vitamin-dependens rachitis, II. típus (VDRR-II). A célszervek D-vitamin iránti érzéketlenségének következménye. Hátterében a D-vitamin receptorának (VDR, gl: 12q13.11) hiánya, csökkent kötőképessége vagy az aktív D-vitamin nukleáris transzlokációjának zavara egyaránt állhat. Klinikailag nem egységes kórkép; súlyos rachitises tünetek jellemzik.

Hypophosphataemiás rachitis. Hyperphosphaturiaival, hypophosphataemiával, kifejezett rachitises tünetekkel járó ritka betegség, amit korábban primer D-vitamin-rezisztens rachitisnek neveztek. Öröklődése X kromoszómához kötött domináns. A primer defektust a vese tubularis foszfát-reabszorpciójának csökkenése (foszfát-diabetes) képezi, ami az Xp22.1 kromoszóma-régióban lokalizált foszfát-reguláló gén (PHEX) mutációinak következménye.

Hypophosphatasia congenita. Autoszómális recesszív öröklődésű ritka enzymopathia. A 1p34-36 kromoszóma-régióon lokalizált TNS-ALP (tissue non specific alkaline phosphatase) gén mutációi okozzák. A csökkent enzimaktivitás a csontok és a fogak mineralizációjának zavarát okozza. Rachitisszerű csontelváltozások, növekedési retardáció, korai fogvesztés és alacsony szérum ALP aktivitás jellemzik. A betegség gyanúját ezek vetik fel, a diagnózist pedig az ALP szubsztrátja felhalmozódásának kimutatása bizonyítja.

A rachitis klinikai képe

A klinikai kép a beteg korától és a mineralizációs zavar súlyosságától függ. A koponyán a craniotabes a legkorábbi tünet. Az occipitális csont pingponglabdászerűen benyomható. A két tuber frontale az osteoid szövetszaporulat miatt előre boltosul, az occipitalis terület pedig ellaposodik, a koponya oldalról nézve négyzet alakú lesz (caput quadratum). A mellkason a csont-porc határon kialakuló duzzanatok hozzák létre a rachitises olvasót, a rekeszizom húzó hatása váltja ki a tapadása területén a Harrison-barázdát, emellett tyúkmell is kialakulhat. A végtagokon jellegzetes a bokák és a csuklók epiphysis duzzanata, később O- vagy X-láb is kialakulhat. A gerincoszlopon kyphosis, scoliosis fejlődhet ki, s létrejöhet a rachitises szűkmedence is. A fogzást késés és sorrendiségi zavar jellemzi. Az izomzat petyhüdt, az ízületek lazák. Általános tünetként gyarapodásbeli elmaradás, anaemia, légúti tünetek, fertőzésre való hajlam észlelhető.

A másodlagos rachitis-formákban az alapbetegség (felszívódási zavar, májbetegség, glomerulopathiák) tünetei is észlelhetők.

A rachitis diagnózisa

A diagnózis az előzmények ismeretén, a fizikális vizsgálat leletein, a vérkémiail eltéréseken, de elsősorban a radiológiai elváltozásokon alapszik. Tisztázandó a D-vitamin ellátás módja és rendszeressége, továbbá a rachitis alapját képezhető betegségek fennállása. Számba veendő a rachitist alátámasztó tünetek. A szérumban Ca-koncentrációja többnyire normális marad, a P koncentráció csökken, az alkalikus foszfataz szintje pedig emelkedik.

A csukló és a boka röntgenvizsgálata szabálytalan és kiszélesedett epiphysist ábrázol, a csontosodási magvak megjelenése késik, a csontok mészszegények. D-vitamin hiányos rachitist igazol az, ha közepes mennyiségű D-vitamin adására a csontok rachitikus léziója radiológiailag gyorsan gyógyul.

A D-vitamin hiány okának tisztázáshoz és a ritkább rachitis-formák diagnosztizálásához további vizsgálatok szükségesek. Így pl. hypophosphataemiás rachitisben a P koncentráció kifejezetten alacsony. A másodlagos rachitisformák lehetőségét specifikus laboratóriumi vizsgálatok eredményei támaszthatják alá, aminek elemei a 25-OH-D mérése, a PTH meghatározása, a 1,25-(OH)₂-D mérése is lehetséges, noha ritkán szükséges.

A rachitis megelőzése és kezelése

A megelőzés és a kezelés D-vitamin készítményekkel történik. A D-vitamin-hiány legjobb elhárítása a megelőzés. Az egészséges fehér újszülöttek, csecsemők napi 400 NE D₃-vitamint

kapjanak, mérsékelt égövön élő feketék és koraszülöttek szükséglete napi 800 NE. Malabszorpcióban a napi adag 2000–2500 NE legyen. Anticonvulzív kezelésben részesülő csecsemők napi 1000 NE D₃-vitamin adásában részesüljenek.

Az aktív rachitis *kezelése* a kiváltó októl s a rachitis formájától függ. D-vitaminhiányos rachitis fennállásakor naponta 4–5000 NE D₃-vitamin adandó 3–4 héten át, súlyos esetben még nagyobb dózis is indokolt lehet. Ezt követően a megelőzésre alkalmazott adagok adhatók.

A parenterális lökéskezelés ma már nem ajánlott. A D-vitamin malabszorpciója által okozott rachitis esetén a D₃-vitamin terápiás adagja 10–25000 NE is lehet naponta. Ezzel szemben Ca-hiányos rachitisben a Ca-adagolás segít (24 héten át naponta 1000 mg napi több részletben).

A veleszületett vagy szerzett 1 α -hidroxyláz elégtelenségben szenvedők kezelése alfalcidriol vagy calcitriol kezeléssel történhet. A D-vitamin-dependens rachitis II. típusában is az aktív D-vitamin nagy adagjai sikeres lehet. A hypophosphataemiás rachitisben foszfátpótlás biztosítandó (30-60 mg/kg/nap), amit calcitriollal együtt szükséges adni. A hypophosphatasia congenita kezelésére az enzimpótló terápia már kidolgozásra került.

Osteoporosis és egyéb csontrendszeri betegségek

Az osteoporosis a csonttömeg és a minerális denzitás csökkent voltát jelenti, ami gyermekkorban is a csonttörés fokozott kockázatával jár. Primer és szekunder formái különíthetők el. A primer formák az osteogenesis imperfecta és az idiopathiás juvenilis osteoporosis.

Osteogenesis imperfecta

A gyermekkori osteoporosis ritka öröklődő formája. A pathogenesisének lényege az I típusú kollagén szintézisének mennyiségi és minőségi: a szerkezetben és a mineralizációs jellemzőkben megnyilvánuló zavara. Az I típusú kollagen molekulája két α -1 és egy α -2 proteinből áll. Ezeket a COL1A1 és COL1A2 gének kódolják, melyek a 17 q21.3-22, a 7q22.1 kromoszóma-régióban található. E gének mutációi (eddig több mint 200 mutációt írtak le) felelősek a betegség kialakulásáért. Gyakorisága 1:30000–1:50000. Az osteogenesis

imperfecta (OI) tünetei rendkívül változatosak. A klinikai megjelenés és az öröklődés szerint ma már tizenöt típusa különíthető el, melyek közül négy jól jellemzett.

Az *I. típusú OI*-t a mérsékelt osteopaenia, kis törési gyakoriság, esetenként csontdeformitások, kék sclera, esetenként süketség jellemzi. Lényeges növekedési retardáció nem alakul ki. Öröklődése autoszómális domináns.

A *II. típusú OI* általában az élet első napjaiban halálhoz vezet, a kialakuló súlyos légzőszervi szövödmény miatt. Gyakori törések, a csontrendszer extrém fokú gyengesége jellemzi. Öröklődése autoszómális domináns és autoszómális recesszív is lehet.

A *III. típusú OI*-t a gyakori csonttörések következtében létrejövő, egyre súlyosabb deformitások, és a növekedési porc ismételt törései miatt kialakuló alacsony testmagasság jellemzik. Dentineltérések is előfordulnak. Az öröklés módja autoszómális domináns vagy autoszómális recesszív.

A *IV. típusú OI*-t is a csontdeformitások, törések, növekedési elmaradás, fogeltérések, emellett halláscsökkenés jellemzik. Öröklődése autoszómális domináns.

A további típusok esetében COL1 mutáció nem mutatható ki; a genetikai eltérés változatos. E típusok öröklődése autoszómális recesszív vagy nem klasszifikálható.

A *diagnózis* döntően a klinikai tüneteken alapszik. A radiológiai vizsgálat az általános osteopaenia jeleit és a gyakori törések következtében kialakult deformitásokat mutatja. A laboratóriumi vizsgálatok kevés segítséget adnak: az alkalikus foszfatáz aktivitása és a vizeletben a hydroxyprolin ürítése emelkedett lehet. Az egyes típusok pontos azonosítását molekuláris genetikai vizsgálatok biztosíthatják.

A *kezelés* ma még döntően tüneti: ortopaediai, rehabilitációs és fogászati gondozás szükséges. A biszfoszfonátkezelés azonban, ami a remodeling gátlása és az osteoclast apoptosis fokozása útján fejti ki hatását, ígéretesnek tűnik. A csont kortikális vastagsága fokozódik, a trabekulák száma nő, az ásványi anyag sűrűség fokozódik, a törések gyakorisága is csökken. Az újabban alkalmazott RANKL-gátló kezelés megakadályozza a ligand kötődését az osteoclastok RANK receptorához, s ezáltal aktivációjuk nem következik be. A kezelési mód további vizsgálata szükséges.

Idiopathiás juvenilis osteoporosis

A pubertást megelőző időpontban fellépő, a legutóbbi időszakig ismeretlen etiológiájú osteoporosisnak a csontképződés átmeneti zavara képezi a pathológiai alapját. Az elmúlt években bizonyosodott be, hogy a juvenilis osteoporosis eseteinek egy hányadában a WNT1 (Wingless-type MMTV integration site family, member 1) gén (gl:12q13.2) és a PLS3

(Plastin 3) gén (gl: Xq23) mutációi tehetők felelőssé a betegség kialakulásáért. WNT1 proteinek az osteoblast és az osteocytá fejlődésében és az osteoblastok képződése regulációjában van szerepe. Homozigóta autoszómális recesszív és heterozigóta domináns mutációi viszont osteoporosis kialakulásához vezetnek. A PLS 3 gén az X kromoszómán lokalizált, mutációi fiukban a Plastin 3 fehérje módosulása révén (a csontszöveti remodeling és az ún. mechanosensing funkció módosulását okozva) járulnak hozzá a juvenilis osteoporosis kialakulásához.

A betegség a derék, a csípők és a lábak fájdalmával jelentkezik. A csontfájdalmak miatt mozgáskorlátozottság alakulhat ki. Minimális erőbehatásra a hosszú csöves csontok és a gerinc törései következhetnek be. Az új csontok callus nélkül formálódnak. Kezelésében calcitoninnal, calcitriollal, fluoridokkal egyaránt szerény eredmények érhetők el. Újabbban a monogénes formákban biszfoszfonátokat is alkalmaznak, de még további vizsgálatra van szükség. A pubertást követően, néhány év után viszont spontán drámai javulás következik be.

Szekunder osteoporosis

Etiológia. Másodlagosan számos betegség következtében alakulhat ki osteoporosis a gyermekkorban is. Az osteoporosis ilyenkor a csontképződés és a csontreszorpció egyensúlyzavarának következménye, ami számos ok miatt bekövetkezhet. Az endokrin betegségek között említhetők a késői pubertás és a hypogonadismus hyper- és hypogonadotrop formái, a hyperthyreosis, a növekedési hormon hiány, a fokozott glucocorticoid hatás (a Cushing-szindróma és a glucocorticoid kezelés), a szervtranszplantációkat követő gyógyszeres kezelés. A hematológiai betegségek közül az acut lymphoid leukaemia és a thalassaemia emelhető ki. Osteoporosis alakulhat ki gyulladással járó bélbetegségekben (a Crohn-betegségben és colitis ulcerosában), továbbá a gluten-szenzitív enteropathiában. Észlelhető lehet autoimmun betegségekben, így a juvenilis arthritisben. Előfordulhat krónikus vese- és májbetegségekben, továbbá anorexia nervosában is.

Tünetek. Az osteoporosis lehetőségére a hátfájás, a járáskor észlelt fájdalom és a minimális traumák kapcsán bekövetkező törések hívják fel a figyelmet.

A *diagnosztikában* a lehetséges okok széles skálája miatt elengedhetetlen az előzmények gondos elemzése. A következő lépések a csontrendszer radiológiai vizsgálata, a csontdenzitás korrekt megítélése és a Ca- és csontanyagcsere laboratóriumi vizsgálata. Szükséges továbbá a lehetséges alapbetegség irányába végzett részletes vizsgálatok elvégzése is.

A gyermekkori szekunder osteoporosis *kezelésére* vonatkozóan egyértelmű szakmai ajánlások nem állnak rendelkezésre. A törések és a következmények ortopaediai ellátása, az adekvát

fájdalom-csillapítás, a fizioterápia és a gyógytorna folytatása alapvető. Az optimális D-vitamin és Ca bevitelt, illetve a szükséges szupplementációt biztosítani kell. Az állapot háttérben álló alapbetegség adekvát kezelése is elengedhetetlen. Ha szteroid indukált osteoporosis áll fenn, a glucocorticoid dózisnak a lehetségesig történő csökkentése és alternáló adása szükséges. Késői serdülés esetén a pubertás indukciója javasolt. A calcitonin kezelés előnyös voltát gyermekkori osteoporosisban kisebb tanulmányok bizonyítják. A felnőttek osteoporosisában sikeresen adott biszfoszfonátok gyermekkorban még nincsenek engedélyezve.

Fibrosus csontdysplasia

A fibrosus monostoticus vagy polyostoticus csontdysplasia ritka csontbetegség, mely már a gyermekkorban észlelhető. Gyakran a McCune-Albright-szindróma részjelenségeként fordul elő. A szindrómát a fibrosus csontdysplasia mellett a bőrön látható cafe au lait foltok és nagyon változatos megjelenésű endocrinopathia (isosexualis pubertas praecox, gyakran hypersomatotropismus, hyperthyreosis, hyperadrenocorticismus) jellemzi. Kialakulása a Gs- α -protein génje szomatikus mutációira vezethető vissza. A GNAS-1 gén a 20 q13.2. kromoszóma-régióban található. A mutációk következtében az osteoblastok képződése szenved zavart: a trabekulák vékonyak, a fibrosus szövet bőséges és felrostozott. Renális foszfátvesztés is előfordul, ami hypophosphataemiás csontvesztéshez vezet. A csontdysplasia fájdalommal, törésekkel, deformitásokkal, idegkompresszióval jár. Leggyakoribb a koponya és a csövescsontok érintettsége. A csontléziók kezelése megoldatlan, calcitriol és foszfát adása javítja a hypophosphataemiás csontvesztést.

Osteopetrosis

Az osteopetrosis vagy „márványcsont betegség” sclerotizáló csontbetegség. Kialakulásának lényege, hogy az osteoclastok fejlődési zavara vagy csökkent funkcionális kapacitása miatt a csontresorptio folyamata hiányzik vagy tökéletlen. A genetikai defektust a carboanhydráz-II enzim génjének (gl: 22q8) és a T-sejt immunregulator-1 fehérje génjének (TCIRG1 - gl: 11q13.4-5) mutációi jelentik. A felnőttekben előforduló, autoszómális domináns öröklődésű típus benignus forma, nem jár súlyos tünetekkel. A gyermekkorban észlelhető, autoszómális recesszív öröklődésű típus viszont a malignus formát jelenti, ami a csecsemő és a korai gyermekkorban súlyos tünetekkel jár, akár fatális is lehet. Az osteopetrosis okozta csontszövet-szaporulat érintheti a paranasalis sinusokat, az os mastoideust, és infekciókat tarthat fenn. Beszűkítve az agyidegek csatornáit, agyidegbénulásokat okoz. A csöves csontokban a

csontvelő kompressziója következik be. Anaemia, vérzések, infekciók, szepszis léphetnek fel. A csontok radiológiailag tömörnek tűnnek, de törékenyek. A csontreszorpció károsodása miatt hypocalcaemia és szekunder hyperparathyreosis alakulhat ki. A kezelésben nagy dózisú calcitriol adásával, recombináns human interferon- γ adásával próbálkoznak. A csontvelő transzplantáció eredménye biztató.

DUPress

A FOLYADÉK- ÉS ELEKTROLIT-HÁZTARTÁS ENDOKRIN ZAVARAI

A folyadék- és elektrolit-háztartás regulációja és vizsgálatának lehetőségei

Az extracelluláris folyadéktér nagyságának és összetételének állandóságát a volumen- és az osmoreguláció biztosítja. A volumenreguláció szabályozásában a renin-angiotensin-aldosteron-rendszer, az osmoreguláció szabályozásában pedig a vasopressin (antidiuretikus hormon – ADH) elválasztás szerepe alapvető. A volumen- és az osmoreguláló rendszer összetettségével magyarázható, hogy számos rendellenessége vezet a folyadék- és elektrolit-háztartás endokrin zavarához.

A folyadék- és elektrolit-háztartás regulációja

Volumenreguláció. Az extracelluláris tér volumenének szabályozásában a renin-angiotensin-aldosteron rendszer működésének van elsődleges szerepe. Ha az extracelluláris tér volumene számottevően csökken, a mellékvesekéreg zona glomerulosa-jában az aldosteron szekréciójának növekedése következik be. A volumencsökkenés hatására először a vese juxtaglomerularis apparátusában fokozódik a renin termelése. A renin proteáz enzim, az angiotenzinogénnel, egy nagy molekulású glycoproteinnel, fejti ki hatását. Ennek révén az inaktív angiotenzin-I decapeptid keletkezik, ami aztán a konvertáló enzim hatására angiotenzin-II octapeptiddé alakul. Végül az angiotenzin-II indítja meg az aldosteron elválasztását. Az aldosteron szekrécióját az adrenocorticotrop hormon is stimulálja, bár e mechanizmus élettani jelentősége nem kellően tisztázott. Az aldosteron és a renin elválasztását az atriális nátrium uretikus peptid csökkenti. Az aldosteron a mineralocorticoid receptorokhoz (gl: 4q31.1) kötődik, a kötődést követően a vese distalis tubulusaiban a Na-reabszorpció fokozódik, ami az extracelluláris tér volumenének növekedését eredményezi.

Osmoreguláció. A plazma osmolaritásának szabályozásában a hypothalamus paraventricularis és supraopticus neuronjaiban termelődő és a hypophysis hátsó lebenye által elválasztott antidiuretikus hormonnak (ADH) van elsődleges szerepe. Ha a plazma osmolaritása növekszik, a hypothalamicus osmoreceptorok működése révén fokozódik az ADH képződése és elválasztása. Az ADH a vasopressin V-2-receptorokhoz (gl: Xq28) kapcsolódik, s ezt követően az aquaporin-2 és az aquaporin-4 közreműködésével a distalis tubulusokban a víz reabszorpciója fokozódik, s a visszatartott folyadék a keringésbe kerül. Ez az osmolaritás

helyreállítását célozza, egyben a vízvesztést csökkenti. A vízgyensúly szabályozásában a szomjúságnak is fontos szerepe van. A hyperosmolaritás a szomjúság érzését fokozza, amit folyadékfogyasztás követ, a szomjúság központ sérülése esetén a folyadékfogyasztás csökken. Az aldosteron és az vasopressin hatása összehangolt: a volumencsökkenés a Na és a víz reabsorptióját egyaránt fokozza, expansiója csökkenti; hyperosmolaritás az ADH elválasztását fokozza, az aldosteronét csökkenti, hyposmolaritás esetén a változások fordítottak.

A folyadék- és elektrolit-háztartás vizsgálati lehetőségei

A folyadék- és elektrolit-háztartás zavarainak diagnosztizálása körültekintő kivizsgálást tesz szükségessé. Ennek legfontosabb lépéseit a 31. táblázat mutatja be.

31. táblázat. A folyadék- és elektrolit-háztartás vizsgálata

Az előzmények tisztázása
Részletes fizikális vizsgálat
A folyadékforgalom meghatározása
A vizelet fajsúlyának meghatározása
Szérum és vizelet elektrolit koncentráció vizsgálata
Szérum és vizelet osmolaritás vizsgálata
A vesefunkció vizsgálata
Hormonvizsgálatok
Képalkotó vizsgálatok
Szomjazási próba

Az előzmények tisztázása során nagy hangsúlyt kell fektetni a folyadékfogyasztás és a folyadékürítés alakulására, valamint azon állapotok számbavételére, melyek folyadékvesztést jelenthetnek. Emellett rá kell kérdezni azokra a panaszokra és tünetekre is, melyek az ide tartozó betegségek esetén előfordulhatnak (l. az egyes betegségek klinikai manifesztációjáról írottakat).

A fizikális vizsgálat komplett és alapos legyen, külön jelentősége van a szervezet hidráltsági állapota megítélésének, és fontos annak rögzítése, hogy euvolaemia, hypervolaemia vagy hypovolaemia áll fenn.

A folyadékforgalom meghatározásához általában nem elegendő a betegről erre vonatkozóan kapott információ, szükség van pár napon keresztül a bevitt és az ürített folyadékmennyiség mérésére és feljegyzésére is.

A laboratóriumi vizsgálatok közül elsőnek a komplett vizeletvizsgálatot említjük, aminek fontos szempontja a vizelet-fajsúly meghatározása. El kell végezni a vesefunkciós vizsgálatokat. Szükség van a szérum és a vizelet elektrolit koncentrációjának mérésére, valamint a vizelettel ürített elektrolit-mennyiség mérésére. Fontos vizsgálati eljárás a szérum és a vizelet osmolaritásának mérése is.

A folyadék- és elektrolit-háztartás endokrin zavarainak felismerésében nagy segítséget nyújtanak a hormonvizsgálatok. A mellékvesekéreg hormonjainak és metabolitjainak, a katecholamin-anyagcsere metabolitjainak meghatározását, valamint a mellékvesefunkciók megítélésére szolgáló diagnosztikus tesztek emelhetjük ki. A plazma ADH szintje RIA módszerrel mérhető, azonban a klinikai gyakorlatban az ADH elválasztás mértékét jelző próbák alkalmazása terjedt el. Ezek során a szomjazás hatását vizsgáljuk a vizelet és a plazma osmolaritás alakulására; utóbbi vizsgálat a centrális és a nephrogen diabetes insipidus elkülönítését szolgálja. Nem nélkülözhető a képalkotó eljárások végzése sem.

A folyadék- és elektrolit-háztartás zavarainak csoportosítása

32. táblázat. A folyadék- és elektrolitháztartás zavarainak osztályozása

A hyponatraemia endokrin formái

Hyponatraemia az aldosteron hiánya következtében

Hyponatraemia a csökkent aldosteron-hatás következtében

Hyponatraemia egyéb mellékvesebetegségek következtében

Hyponatraemia fokozott ADH hatás következtében

A hypokalaemia endokrin formái

Hypokalaemia a fokozott mineralocorticoid-hatás következtében

Diabetes insipidus

ADH-hiány okozta diabetes insipidus

Nephrogen diabetes insipidus

Endokrin hipertenziók

A folyadék- és elektrolit-háztartás endokrin zavarai közül gyakorlati jelentősége miatt a hyponatraemia endokrin formái, az ADH csökkent elválasztása vagy hatása következtében kialakuló diabetes insipidus és a hypokalaemia endokrin formái emelhetők ki, s ebben a fejezetben tárgyaljuk az endokrin hypertensiók kérdéskörét is. Az osztályozás a 32. táblázaton látható.

A hyponatraemia endokrin formái

Az aldosteron hiányában vagy csökkent hatása esetén Na-vesztés következik be, az ADH túlprodukciója fennállásakor pedig a vízretentio fokozódik; mindkettő hyponatraemiát eredményez. A hyponatraemia endokrin okait mutatja be a 33. táblázat.

33. táblázat A hyponatraemia endokrin okai

Na-vesztés

- Congenitalis adrenalis hyperplasia
 - 21 hidroxiláz hiány
 - 3-beta dehydrogenáz hiány
- Aldosteron bioszintézis zavara
- Pseudohypoaldosteronismus
- Egyéb mellékvesekéreg betegségek
 - congenitális adrenális hypoplasia
 - adrenoleucodystrophia
 - mellékvesevérzés
 - autoimmun hypadremia

Vízretenció

- Túlzott ADH - szekréció (SIADH)
-

Hyponatraemia az aldosteron hiánya vagy a csökkent aldosteron-hatás következtében

Az aldosteron hiánya vagy az aldosteron hatás csökkenése következtében hyponatramiával számolhatunk.

Klinikai formák

Az aldosteron bioszintézis zavarai

Aldosteron-hiányt a bioszintézis különböző zavarai eredményezhetnek. Leggyakoribb oka a csecsemő- és gyermekkorban a congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH). A CAH kialakulásához vezető enzimdefektusok közül a leggyakrabban a *21-hidroxiláz hiánya* (gén: CYP21A2, gl: 6p21.3) jár aldosteron-hiánnyal, s megemlíthető még a *3- β -dehydrogenáz hiány* (gén: HSD3B2, gl: 1p13.1). Ritkábban fordulnak elő az aldosteron-bioszintézis azon zavarai, amelyek nem járnak a cortisol-képződés csökkenésével, ezért esetükben mellékvesekéreg-hyperplasia sem következik be. A *18-oxidáz-hiány* és a *18-dehidrogenáz-hiány* tartozik ide. Az előbbi esetben a corticosteron 18-hydroxycorticosteronná, az utóbbiban pedig a 18-hydroxycorticosteron aldosteronná történő átalakulása szenved zavart. Mindkét enzimdefektus ritkán fordul elő, kialakulásukért a Cyp11B2 gén (gl: 8q.21) mutációi tehetők felelőssé. Az aldosteron-bioszintézis zavarai autoszomális recesszív öröklődésű kórképek.

Pseudohypoaldosteronismus

Normális aldosteron-képződés mellett az aldosteron-hiány tünetei észlelhetők a vese distális tubulusainak válaszképtelensége esetén is. A pseudohypoaldosteronismus (PHA) két formája, a PHA1 és a PHA2 különíthető el. A PHA1 autoszomális domináns vagy recesszív öröklődésű lehet. Az autoszomális domináns öröklődési forma oka a mineralocortikoid receptor génjének (MCR, gl: 4q31.1-31.2) mutációi. Az autoszomális recesszív öröklődésű forma az epitheliális nátrium-csatorna (ENC) α , β és γ alegységei mutációinak következménye (gén: SCNN 1A, 1B, 1C, gl: 16p13-12, 16p12-13 és 12p13). A betegség többszervi formája autoszomális recesszív módon öröklődik. Az epitheliális Na-csatorna mutációi miatt a vese mellett a tüdő, a colon, a nyál- és a verejték-mirigyek Na-transzportja is érintett. A PHA2 a Gordon-szindróma renális tubuláris Cl-hyperreabszorpció, hyperkalaemia-hypertonia szindrómának is nevezik. Öröklődése autoszomális domináns. Alacsony aldosteron szint és renin-aktivitás, hyperkalaemia, hyperchloraemia és hypertonia jellemzi. A WNK1 és a WNK4 gének (gl: 12.p13.3 és 17q21.2) mutációinak következménye. E gének produktumai kinázok, melyeknek a mineralocortikoid hatás kialakulásában van szerepük.

A mellékvesekéreg egyéb betegségei

A *congenitalis adrenalis hypoplasia* ritka kórképét a mellékvese fejlődésében szerepet játszó DAX-1 gén (gl: 20p11.22) mutációi okozzák, súlyos kombinált aldosteron- és cortisol-hiánnyal jár.

Az *adrenoleukodystrophia* az adrenoleucodystrophia-proteint (ALDP) kódoló gén (ABCD1, gl: Xq28) mutációinak következménye, központi idegrendszeri progresszív demyelinizáció és mellékvese-elégtelenség kombinációja jellemzi.

A mellékvesekéreg csökkent működésével járó szerzett kórformák az újszülött haemorrhagiás hajlama részjelenségeként bekövetkező *mellékvesevérzés* és a leginkább a Meningococcus-sepsishez csatlakozó ún. *Waterhouse–Friderichsen-szindróma* aldosteron- és cortisol-hiányhoz vezet, akut mellékvesekéreg-elégtelenség képében jelentkeznek.

Gyermekekben ritka betegség az *Addison-kór*, ami a mellékvesekéreg globális hypofunkciójával jár. Kórereditében ritkán tuberculoticus, gyakrabban autoimmun károsítás szerepel. Gyakran autoimmun polyendocrinopathia szindróma (APS) részeként észlelhető.

Az APS1 összetevőit a hypoparathyreosis formái között (131. o.) ismertettük. Az APS2 összetevői a hypadrenia, a thyreoiditis és az 1-es típusú diabetes mellitus. Az APS3-ban mellékvese károsodás nem fordul elő; összetevői a thyreoiditis, anaemia perniciosa. Az APS2 és APS3 felnőttkorban fordul elő, öröklődése polygénus.

Tünetek

Az aldosteron-hiány klinikai *tünetei* a kialakulás gyorsaságától és súlyosságától függenek, s a megjelenést a társuló endokrin eltérések is színezik.

A CAH sóvesztő formájában kialakuló sóvesztő krízis állapotáról már szoltunk. Az aldosteron-bioszintézis egyéb zavarai is a hyponatraemia, hyperkalaemia, dehidráció áll előtérben; a külső nemi szervek fiúban-lányban azonban normálisak. Hasonló kép látható pseudo-hypoaldosteronismus esetén is: renális sóvesztés, hyponatraemiás dehidráció, súlyos és jellemzi.

A congenitalis adrenalis hypoplasiában és az acut mellékvese elégtelenséget okozó egyéb kórképekben a jellemző folyadék- és elektrolitváltozások mellett a glucocortikoid-hiány tünetei: hypoglykaemia, hypotensio, infekciók kiváltotta shock is fellelhetők.

Ezzel szemben az Addison-kór tünetei inkább fokozatosan kezdődnek, s kivételes az ún. Addison-krízis jelentkezése. Először az asthenia, fogyás, adynamia, izomgyengeség tűnik fel. A vérnyomás alacsony, gyakori az orthostaticus hypotensio. Jellemző a bőr festenyzettsége: kávéfoltok megjelenése az ízületek, köldök és genitálék körül. Hyponatraemia, hyper-

kalaemia, mérsékelt exsiccatio kimutatható. A vizelet Na-tartalma magas. Hajlam van hypoglykaemiára, a terhelési görbe lapos. Az Addison-krízis életveszélyes állapot, melyet elesettség, nagyfokú hyponatraemia, súlyos exsiccatiós keringési zavar és acidosis jellemez.

Diagnózis

Az aldosteronhiány diagnózisát a folyadék- és elektrolit-háztartás jellegzetes eltéréseinek észlelése, az aldosteron-szint meghatározása és az emelkedett plazma-renin-aktivitásnak (PRA) a kimutatása biztosítja. Az etiológia tisztázása további vizsgálatokat igényel. Az izolált aldosteron-hiány és a pseudohypoaldosteronismus elkülönítésében az aldosteron koncentráció ismerete döntő. CAH diagnosztikájáról már szoltunk; az emelkedett 17-hidroxiprogesteron szint kimutatása diagnosztikus jelentőségű. A bioszintézis egyéb zavarait csupán speciális szteroidmetabolit-meghatározások tisztázhatják. Kórjelző, hogy a pseudohypoaldosteronismus tünetei sóbevitelre megszűnnek. Azon kórformákban, ahol a cortisol-szintézis zavara is feltételezhető, diagnosztikus jelentőségű a csökkent cortisol- és az emelkedett ACTH-szint észlelése és annak kimutatása, hogy exogen ACTH-ra a cortisol-szint emelkedése elmarad. Az Addison-kór etiológiája mellékvese-funkciós vizsgálatokkal, továbbá radiológiai és antitest-vizsgálatokkal, az autoimmun endocrinopathia-szindróma részét képező betegségek kimutatásával közelíthető meg.

Terápia

Az acut mellékvese-krízis komplex és intenzív kezelést igényel. Physiologiás NaCl-glukóz infúzióval indított folyadékterápiára, az elektrolit- és sav-bázis háztartás célzott kezelésére, mineralokortikoid és glukokortikoid adására van szükség. DOCA készítményből 1-2 mg adható naponta, im.; az oralisan alkalmazható 9- α -fluorohydrocortison (Astonin-H) napi dózisa 0,1–0,2 mg. A glukokortikoid-szükségletet vagy hydrocortison (20–25 mg/m²/nap) vagy dexamethason (1–3 mg/m²/nap) adásával biztosítjuk. A NaCl-bevitel 0,5–2,0 g/nap legyen. A pseudohypoaldosteronismusban nagyobb adagra is szükség lehet.

ADH-túltermelés

Definíció

Az ADH elválasztásának zavara, amikor az ADH-túltermelés nem osmoticus hatásra következik be: a vízretenció és a hyposmolaritás nem csökkenti az ADH elválasztást, az

extracellularis tér expanziója viszont az aldosteron-termelés csökkenését váltja ki (inappropriate secretion of ADH-SIADH).

Etiológia

A kórkép gyermekkorban súlyos pulmonális és központi idegrendszeri betegségek (tüdőtumor, meningitis, encephalitis, agydaganat, fejsérülés, agyvérzés) esetén látható leginkább, újszülöttkorban asphyxiához, hyalin-membrán betegséghez, agyvérzéshez társulhat.

Tünetek

A hyponatraemia és a vízretenció miatt bekövetkező súlygyarapodás jellemzi. Ha a hyponatraemia gyorsan alakult ki, a vízmérgezés tünetei lépnek fel: eszméletlenség, konvulziók és kóma. A Na-ürítés a vizelettel fokozott.

Diagnózis.

A szindróma felismerését a tünetek észlelése, a hyponatraemia, a hypernatruria kimutatása, a szérum hypo- és a vizelet hyperosmolaritásának lelete, esetleg az emelkedett ADH-szint kimutathatósága teszi lehetővé. Fontos továbbá az alapbetegség felismerése.

Kezelés

A terápia első lépése a folyadék-bevitel megszorítása. A hypertoniás sóoldat infundálásakor fokozatosság és körültekintés szükséges, mert a szérum Na-szint gyors emelése bénulásokat okozó pontin myelinolysist válthat ki. Az ADH-termelés gátlása lithiummal vagy demeclocyclinnel sikeres lehet. Újabban az antidiuretikus hatást blokkoló vasopressin-receptor (V2-R) antagonisták (lixivaptan, tolvaptan, satavaptan, conivaptan) alkalmazásával szereznek tapasztalatokat.

Hypokalaemia endokrin formái

A mineralocortikoid túltermelés különböző formái vezethetnek az endokrin eredetű hypokalaemia kialakulásához.

Klinikai formák

A primer hyperaldosteronismus és a 17-hidroxiáz-hiány következtében kialakuló hypokalaemia tartozik ide és itt tárgyaljuk a Bartter-szindrómát is.

Primer hyperaldosteronismus (Conn-szindróma)

A gyermekkorban leginkább a mellékvesekéreg hyperplasiája következtében észlelhető, felnőttkorban inkább a mellékvesekéreg adenomája okozza. Hypertensio, hypokalaemia, hypernatraemia, metabolikus alkalosis, polyuria jellemzi. A plazma renin-aktivitása (PRA) csökkent.

17 α -hidroxiláz hiány

Mineralokortikoid túltermeléséhez vezet a 17 α -hidroxiláz-hiány is. Az enzim működése a 17-OH-progeszteron és a 17-OH-pregnenolon képződéséhez szükséges. A CYP17 gén (gl: 10q24.3) mutációi esetén az enzimaktivitás csökkenése miatt elégtelen a cortisol-termelés és nem kielégítő a nemi hormonok elválasztása sem; a dezoxicorticosteron és a corticosteron termelése viszont fokozódik. A PRA csökkent.

Bartter-szindróma

A Bartter-szindróma a szekunder hyperaldosteronismus normotoniával és hyperreninaemiával járó ritka öröklődő formája. Hátterében a Henle-kacsban található NA-K-2Cl kotranszporter génjének (SLC12A1 - gl: 15q15-21.1) autoszómális recesszíven öröklődő mutációja áll. Az elégtelen NaCl reabszorpció hypovolaemiához vezet, ami a renin-angiotensin-aldosteron rendszer fokozott aktivitását okozza és ez által hypokalaemiát eredményez.

Tünetek

Az endocrin hypokalaemia *tünetei* a mineralokortikoid túltermelés következményei: e kórképekben hypokalaemia és metabolicus alkalosis alakul ki. Izomgyengeség, hyporeflexia, csökkent gastrointestinalis motilitas észlelhető, bénulások következhetnek be. Az EKG-n széles T-hullámok, megnyúlt QT-szakasz, súlyos esetben low voltage van. A K-hiányos nephropathia ADH-rezisztens polyuriához és hypostenuriához vezet. A komplett 17-hidroxiáz-hiányban emellett a fiúk esetében átmeneti jellegű külső nemi szervek észlelhetők, lányoknál a nemi érés késik. Hypertensio is észlelhető. A Bartter-szindrómára a fentiek

mellett az izomgyengeség, izomgörcsök, növekedésbeni elmaradás és a késői pubertás is jellemző. Hypertensio nem mutatható ki.

Diagnózis

A *diagnózis*ban a klinikai tünetek értékelése mellett a szérum és a vizelet elektrolit vizsgálata is alapvető. A Bartter-szindrómában a hypokalaemia és a metabolikus alkalosis mellett a renális kálium- és prostaglandin-E ürítés növekedése észlelhető. Segít az EKG lelete is. A három kórforma elkülönítésében a PRA és a szérum cortisol-szintjének meghatározása további adatokat nyújt. A primer hyperaldosteronismusban és a 17 α -hidroxiláz-hiányban a PRA csökken, a Bartter-szindrómában emelkedett. A 17 α -hidroxiláz hiányban szérum cortisol-szintje csökkent, progesteron-szintje emelkedik. A mellékvese- adenoma lokalizálásában vagy a hyperplasia kimutatásában képalkotó módszerek segítségét is igénybe kell venni.

Kezelés

A primer hyperaldosteronismus *kezelése* sebészi; hyperplasia esetén aldosteron-antagonista (spironolacton) adása jön szóba. A 17-hidroxiláz-defektus kezelése a glukokortikoid-terápia. A Bartter-szindrómában a K-pótlás mellett az aldosteron-antagonisták adhatók és segíthetnek a prosztoglandin szintézist gátló szerek is.

Diabetes insipidus

Definíció és klinikai formák

A diabetes insipidus a szervezet vízmegőrző képességének rendellenessége, polyuriával és polydipsiával járó kórkép, amit az ADH relatív vagy abszolút hiánya (centrális diabetes insipidus) vagy a vesetubulus ADH iránti érzéketlensége (nephrogen diabetes insipidus) okoz. A zavart az ép szomjazási központ kompenzálni képes, fokozott vízbevitel hiányában azonban dehidráció alakul ki. Két klinikai formája különíthető el: a centrális és a nephrogen diabetes insipidus. A betegség két formája számos ok következtében alakulhat ki (34. táblázat).

Centrális diabetes insipidus

Klinikai formák

A centrális diabetes insipidus kiváltó okai sokrétűek. A *familiáris forma* X-hez kötött recesszív vagy autoszómális domináns öröklődésű lehet. Az előbbi forma alapja nem ismert, az utóbbit az arginin-vasopressin - neurophysin gén (AVP-NPII - gl: 20p13) mutációi okozzák. E forma esetén a tünetek általában a 6. hónap és a 6. év között jelentkeznek. A mutáns gén terméke cytotoxicus hatású, felhalmozódása az érintett neuronok fokozatos degenerációját váltja ki. További örökletes forma a Wolfram-szindróma, ami a **d**iabetes **i**nsipidus, **d**iabetes **m**ellitus, **o**pticus **a**trophia és sükettség (**d**effness) együttesét jelenti (DIDMOAD). Kialakulásáért a WFS1 vagy Wolframin gén (gl: 4p16) mutációi tehetők felelőssé. A *szerezett formák* okai között fejlődési zavar, daganatos betegség (cranio-pharyngeoma, glioma, metastasis), trauma, vérkeringési zavar, reticuloendotheliosis, meningitis, encephalitis, fejsérülés egyaránt szerepelhet. Az *idiopathiás* sporadikus forma is előfordul.

34. táblázat A diabetes insipidus formái és okai

ADH-hiány: centralis diabetes insipidus

Congenitalis

Familiaris

Fejlődési zavar

Szerzett

Daganatos betegségek

Reticuloendotheliosis

Meningitis, encephalitis

Trauma, vérkeringési zavar

ADH érzéketlenség: renalis diabetes insipidus

Congenitalis

Szerzett

Vesebetegségek

Gyógyszerhatás

Tünetek

A klinikai tünetek az ADH-hiány és a supraopticohypophysaer rendszer károsodását kiváltó alapbetegség szimptomáiból adódnak. A polyuria és a polydipsia nagyfokú lehet: a vizelet napi mennyisége a 3 l-t meghaladja, de 10 l-t vagy többet is elérhet. A gyakori éjjeli vizelés tűnhet fel először. Ha a folyadékbevitel akadályozott, hypertoniás dehidráció alakulhat ki, lethargiával, soporral, comával. Az alapbetegségtől függően változatos kombinációban észlelhetők neurológiai, vizuális és endokrin tünetek, hiszen a TSH, GH és gonadotrophormon hiányához vezető elváltozások gyakran ADH-hiányt is okozhatnak.

Diagnosztika

A diagnosztika első lépéseként célszerű azokat a kórképeket elkülöníteni, melyek polyuriát okozhatnak: diabetes mellitus, krónikus vesebetegségek kompenzáló polyuriás szaka, primer hyperaldosteronismus, hyperparathyreosis. Fontos a vizelet alacsony sűrűségének és osmolaritásának, a szérum normális vagy emelkedett Na-koncentrációjának és osmolaritásának kimutatása. Segít a szomjazási és az ADH-próba. Nagy segítséget nyújt, ha elérhető, a plazma ADH-koncentrációjának meghatározása. Az etiológiai diagnózishoz radiológiai, neurológiai, szemészeti vizsgálat és a társult endokrin eltérések kimutatása is szükséges.

Kezelés

A kezelésben oki terápiára törekedjünk. Ha ez nem lehetséges, a kezelés célja a diuresis mérséklése. Két szintetikus készítmény: a DDAVP és a lysin-VP áll rendelkezésre. Az előbbi hatástartama kedvezőbb, orrcsepp, nasalis spray és tablettá formájában is elérhető. A hatásos dózist egyedileg kell megállapítani.

Nephrogen diabetes insipidus

Definíció, klinikai formák

Az ADH termelése és elválasztása érintetlen, alapja a célszerv, a distalis vesetubulusok ADH érzéketlensége. A betegség veleszületett vagy szerzett lehet. A *veleszületett forma* X kromoszómához kötött recesszív vagy autoszomális recesszív öröklődésű betegség. Az előbbi okát a specifikus receptort kódoló gén (arginin-vasopressin-receptor-2 - VPR2 gén, gl: xq28) mutációi képezik, az utóbbi oka pedig az ADH-dependens vízcsatornát kódoló gén (aquaporin-2 - AQP2, gl: 12q13.12) gén mutációja. A betegség *szerzett formái* krónikus

vesebetegségek, elektrolit-zavarok (hypercalcaemia, hypokalaemia), gyógyszerhatás (lithium) esetén fordulnak elő.

Tünetek

A nephrogen diabetes insipidus tünetei a centrális formával egyezők. Vesezületett formájában a polyuria rendszerint már csecsemő- vagy korai gyermekkorban manifesztálódik. Gyakran a csecsemők bizonytalan eredetű láza, exsiccatiója és hypernatraemiája hívja fel rá a figyelmet.

Diagnosztika

A betegség kórisméjét az exogen ADH-ra elmaradó válasz alapján állíthatjuk fel. A diagnosztika fontos feladata a szekunder formát kiváltó betegség azonosítása.

Kezelés

A betegség kezelését a magas folyadékbevitel biztosítása és sószegény, nem túlságosan fehérjedús diéta alkalmazása jelenti. Gyógyszeresen Na-depléciót okozó diuretikumok (thiazidok, furosemid, spironolacton) és non-steroid gyulladásgátlók (indomethacin) használata segíthet.

Prognózis

Korai felismerés és adekvát kezelés mellett, ha a folyadék-háztartás egyensúlya és normális energiabevitel elérhető, a prognózis kielégítő lehet; nem kellő kezelés esetén a hypertoniás dehydrációs epizódok miatt a szomatikus és a mentális fejlődés zavara következhet be.

Endokrin eredetű hypertoniák gyermekkorban

A gyermek- és serdülőkori hypertoniák gyakorisága az utóbbi időszakban nőtt, a jelenség hátterében valószínűsíthetően az elhízás gyakoribb előfordulása áll. Nem változott számottevően a szervi betegségek okozta másodlagos hypertoniák aránya; az endokrin eredetű hypertoniák gyakoriságát a szekunder hypertenziók néhány százalékára teszik.

A gyermekkori endokrin hypertóniák spektruma

A gyermek- és serdülőkori endokrin hypertóniák csoportján belül a mellékvese eredetű hypertonia-formák a fokozott glucocorticoid-, fokozott mineralocorticoid- és fokozott catecholamin-hatásra visszavezethető formákra és az egyéb endokrin hypertóniák csoportjára oszthatók. Külön csoportot képez a gyermek- és serdülőkorban is az elhízással összefüggő, a metabolikus szindróma részét képező hypertonia. A renális és renovascularis hypertonia kialakulásában endokrin tényezők is szerepet játszanak.

A gyermek- és serdülőkori endokrin hypertóniák csoportosítását a 35. táblázat mutatja be.

35. táblázat. Endokrin hypertóniák a gyermek- és serdülőkorban

Fokozott glucocorticoid hatás okozta hypertóniák

Cushing-szindróma

Hypertensio glucocorticoid kezelés következtében

Fokozott mineralocorticoid hatás okozta hypertóniák

Primer hyperaldosteronismus

Szekunder hyperaldosteronismus

Dexamethasonnal csökkenthető hypertonia

Fokozott mineralocorticoid hatás a steroid-bioszintézis zavara miatt

Látszólagos mineralocorticoid túltermelés

Liddle-szindróma

Fokozott catecholamin hatás okozta hypertóniák

Phaeochromocytoma

Neuroblastoma

Egyéb endokrin hypertenziók

Hyperthyreosis

Hyperparathyreosis

Fogamzásgátlók szedése

Hypertonia a metabolikus szindróma komponenseként

Endokrin tényezők a renális és a renovascularis hypertonia kialakulásában

Fokozott glucocorticoid hatás okozta hypertonia

A fokozott glucocorticoid hatásra visszavezethető hypertonia a Cushing- szindróma eseteiben és hosszan tartó corticosteroid kezelés kapcsán fordul elő.

Cushing-szindróma

A Cushing-szindróma a mellékvesekéreg túlműködésének következtében kialakuló tünetegyüttes, mely a gyermekkorban ritkán fordul elő. A hypophysis ACTH-t termelő adenomái a gyermekkorban meglehetősen ritkák, a mellékvesekéreg primer elváltozásai relatíve gyakoribbak; az adrenocorticalis dysplasia, a nodularis hyperplasia, az adenoma és az adenocarcinoma egyaránt előfordul.

Tünetek

A Cushing-syndromás gyermek jellegzetes megjelenését a holdvilágszerű arc, a felső testfélre lokalizálódó obesitas, az élénkvörös striák adják. A hypertonia mellett hypernatraemia, hypokalaemia, polycytaemia észlelhető; gyakori a glükóztolerancia csökkenése.

Diagnosztika

A diagnózis a klinikai tünetek észlelése, a hormonvizsgálatok eredményeinek és a képalkotó eljárások leleteinek értékelése alapján állítható fel. A hormonvizsgálatok közül alapvető a cortisol szérum-koncentrációjának mérése, a cortisol-elválasztás napi ritmusának megítélése és vizelettel ürített mennyiségének meghatározása. A plazma-ACTH koncentrációjának mérésével és a dexamethason-szuppressziós teszt elvégzésével a mellékvese-tumor és a hypothalamus-hypophysis eredetű hiperstimuláció különíthető el. A hypothalamicus és a hypophysaer eredet megítélésében a corticotrop releasing factorral (CRF) végzett dinamikus teszt nyújt segítséget. A mellékvesekéreg-adenoma és -carcinoma pedig az exogen ACTH-ra adott cortisol-válasz vizsgálatával különíthető el (utóbbi esetben nincs emelkedés). A képalkotó eljárások közül a mellékvesekéreg elváltozásainak vizsgálatában az ultrahang-és a CT-vizsgálat, az angiographia, a hypothalamus-hypophysis vizsgálatában pedig inkább az MRI nyújt segítséget.

Kezelés

A Cushing-syndroma kezelése az etiológia függvénye. A Cushing-betegséget okozó ACTH termelő hypophysis-adenoma eseteiben a transphenoidális adenomectomia a választandó eljárás. A sikeres beavatkozás aránya gyermekkorban 90% körüli. Az esetek egy részében az

adenoma kiújulására, illetve panhypopituitarismus kialakulására lehet számítani. A hypophysis külső irradiációjának eredményeit a stereotaxiás módszer alkalmazása javította; az elülső lebeny funkciók károsodása, főként a GH-elválasztás csökkenése előfordulhat. A mellékvesekéreg tumorai által okozott Cushing-syndroma esetében sebészi eltávolítás szükséges. Ha ez teljes mértékben nem lehetséges, a cortisol-szintézist csökkentő gyógyszeres kezelés (mithotan, trilostan, ketokonazol) alkalmazása jön szóba.

Hypertensio glucocorticoid kezelés következtében

Hosszantartó glucocorticoid kezelés következtében az ún. *iatrogen Cushing-syndroma* alakulhat ki, melynek a hypertonia is részét képezi. *Megelőzése* érdekében fontos a legkisebb hatásos szteroid dózisok alkalmazása és az alternáló kezelés folytatása.

Fokozott mineralocorticoid-hatás okozta hypertoniák

Fokozott mineralocorticoid-hatás következtében számos mechanizmus alapján alakul ki hypertonia, noha a hyperaldosteronismus és a hypermineralo-corticismus egyéb formái a gyermekkorban ritka betegségek.

Klinikai formák

Primer hyperaldosteronismus (Conn-szindróma)

Amint a hypokalaemiák áttekintésekor láttuk, mellékvese aldosteron-termelésének fokozódását leggyakrabban jóindulatú aldosterontermelő adenoma vagy kétoldali hyperplasia okozza. Az emelkedett aldosteron-szint hypertoniával, hypernatraemiával és hypokalaemiával jár együtt, a plazma renin-aktivitása pedig csökken.

Szekunder hyperaldosteronismus

A vese juxtaglomerularis rendszerének tumora és a Wilms-tumor renintúltermelés révén okoznak hyperaldosteronismust és volumenhypertenziót.

Dexamethasonnal csökkenthető hypertonia (glucocorticoid suppressible hypertensio - GSH)

Autoszómális domináns öröklődésű, ritka betegség, a familiaris hyperaldosteronismus I-es típusaként is ismert. Patogenetikai alapját egy hibrid gén képezi: az aldosteronszintetáz génjének (CYP11B2, gl: 8q21) kódoló régiója elé kerül a 11- β -hidroxiláz génjének (CYP11B1, gl: 8q21) promoter régiója. A hibrid gén részét képező aldosteron-szintetáz

hatására a 18-hydroxycortisol és a 18-oxocortisol fokozott képződése mutatható ki, ami ACTH szabályozás alatt áll. E metabolitok fokozott termelődése, ami a hypertonia kialakulásáért felelős, dexamethasonnal visszaszorítható.

Fokozott mineralocorticoid-hatás a steroid-bioszintézis zavara miatt

Mineralocorticoid túlprodukcióból adódó hypertonia alakul ki a mellékvesekéreg steroid-bioszintézisében szerepet játszó 11- β -hidroxiláz és a 17- α -hidroxiláz hiánya miatt is.

A 11- β -hidroxiláz defektusban szenvedők a congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) eseteinek 4–5%-át adják. Az enzimet kódoló gén a CYP11B1 (gl: 8p.21), aminek számos mutációja ismert. Az enzim a cortisol és az aldosteron bioszintézisében egyaránt szerepet játszik azáltal, hogy a 11-deoxycortizolt cortisollá, a 11-deoxycorticosteront (DOC) pedig corticostronná konvertálja. A mutációk miatt csökkent aktivitása (a cortisol-képződés csökkenése miatt bekövetkező ACTH túlprodukció révén) az androgen-képzés felgyorsulását és adrenogenitalis szindróma kialakulását okozza. A 11-deoxycorticosteron (DOC) felszaporodása pedig (a metabolit számottevő mineralocorticoid hatása miatt) hypertonia kialakulásához vezet.

A 17- α -hidroxiláz defektus kórképét a hypokalaemia endocrin okai között ismertettük.

Látszólagos mineralocorticoid túltermelés

A látszólagos mineralocorticoid túltermelés (apparent mineralo-corticoid excess syndrome - AMES) autoszómális recesszív öröklődésű enzimopathia. A 11- β -hidroxisteroid-dehydrogenázt kódoló gén (HSD11B2 – gl: 16q22.1) mutációja hiánya következtében a cortisol a renalis I. típusú mineralocorticoid-receptorokhoz kötődik, és ezáltal mineralocorticoid-hatást vált ki. A kórképet súlyos hypertonia, hypernatraemia, hypokalaemia, csökkent plasmarenin-aktivitás jellemzi; az aldosteron és egyéb mineralocorticoidok szintje nem emelkedett. Hasonló klinikai képet okoz szerzett betegségként az enzim inhibitorainak (pl. medvecukor) a fogyasztása is. A hypertensio dexamethason adásával visszaszorítható.

Liddle-szindróma

Lényegileg pseudohyperaldosteronismus, ritkán előforduló, autoszómális dominánsan öröklődő hypertonia-forma. Patogenetikai lényege a vesetubulusok iontranszportjának zavara. Az epithelialis Na-csatornák (ENC) β - vagy γ -alegységeinek aktiváló mutációi (gén: SCNN1B, SCNN1G – gl: 16p12) megakadályozzák a csatornaműködés inaktiválódását.

Ennek következtében hypernatraemia és hypertonia alakul ki, a PRA és az aldosteron-koncentráció alacsony.

Diagnosztika

A fokozott mineralocorticoid-hatás miatt kialakult hypertonia-formák diagnosztikájában kiindulópont, hogy hypernatraemia, hypokalaemia és metabolikus alkalosis észlelhető. Közös jellemző továbbá az alacsony a PRA. Az egyes formák elkülönítésében ezen túl az előzményi adatoknak, az esetleges specifikus tüneteknek, a hormonvizsgálatok eredményeinek és a képalkotó eljárások leleteinek értékelése nyújt segítséget. A pozitív családi előzmény és korai hypertonia az autoszómális domináns öröklődésű hypertonia-formák (GSH, AMES, Liddle-szindróma) mellett szól. A lányok virilisatioja, a fiúk macrogenitosomia praecoxa vagy korai nemi érése a 11- β -hidroxiláz-hiány, a sexuális infantilismus vagy a fiúk pseudohermaphroditismus masculinusa pedig a 17- α -hidroxiláz-defektus mellett szól. Ilyenkor a cortisol, 17-hidroxi-progesteron, deoxycorticosteroid meghatározás nyújt segítséget. Ha az aldosteron-szint emelkedett, a PRA csökkent és az aldosteron/PRA aránya magas, a primer hyperaldosteronismus lehetősége merül fel. Segítenek ilyenkor a képalkotó eljárások: az ultrahang, CT- és MR-vizsgálatok és az angiographia. A dexamethason-szuppresszió a GSH fennállása bizonyítására alkalmas. Az AMES-ben és a Liddle szindrómában nem mérhető emelkedett aldosteron-szint.

Kezelés

A fokozott mineralocorticoid-hatás miatt kialakult hypertonia-formák *kezelése* az etiológia függvénye. Az aldosteron-termelő adenomák sebészeti megoldást igényelnek. GSH esetében kisdózisú glucocorticoid kezelés szükséges. A 11-beta-hidroxiláz defektus kezelése az adekvát glucocorticoid pótlás, a 17- α -hidroxiláz hiány esetén emellett androgen-pótlásra is szükség van. AMES-ban a cortisol-termelés dexamethasonnal történő szuppressziója vagy spironolacton adásas hasznos lehet. Liddle szindrómában amilorid alkalmazható.

Fokozott catecholamin-hatás okozta hypertoniák

A chromaffin rendszer tumorai közül a phaeochromocytoma emelhető ki. A catecholamin-termelésük miatt hypertenziót okozhatnak még a neuroblastoma, ganglioneuro-blastoma, ganglioneuroma és a sympaticoblastoma is.

Phaeochromocytoma

Gyermekkorban ritkán előforduló tumor. Fiúknál gyakoribb, mint lányoknál. A mellékvese velőállományából, a sympathicus lánc mentén elhelyezkedő chromaffin sejtekből egyaránt kiindulhat. Az extraadrenális forma és a kétoldali előfordulás aránya egyaránt 30% körüli. Gyermekkorban a malignus forma nagyon ritka. Az esetek vagy sporadikusan, vagy a multiplex endokrin neoplasia (MEN) 2A vagy 2B formájának részeként, vagy más betegségekkel társulva fordulnak elő. Társult betegségek lehetnek a von Hippel-Lindau-betegség (VHL), a neurofibromatosis (NF1) és a paraganglioma/phaeochromocytoma. A MEN 2A és 2B szindróma kialakulásáért a RET protoonkogen (gl: 10q11.2), a VHL-betegségért a VHL tumorsuppressor gén (gl: 3p25.3), a NF1-ért a neurofibromin gén (NF1 gén, gl: 17q11.2), a paraganglioma/phaeochromocytoma kialakulásáért a szukcinát-dehidrogenáz enzim alegységeit kódoló gén (SHD – gl: 1p36.1-35) mutációi felelősek.

A *tünetek* a catecholamin túlprodukcióra vezethetők vissza: fejfájás, szívdobogás, hypertonia, elsápadás, verejtékezés, hányinger, hasi fájdalom, emocionális labilitás. Gyermekkori sajátság, hogy állandó és intermittáló tünetek egyaránt észlelhetők lehetnek.

A betegség lehetősége a klinikai tünetek alapján merül fel. A *diagnózis* a panaszok mellett laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokra alapozott. A korábban alkalmazott VMA-próba szenzitivitása alacsony. Megbízható és alapvető a catecholaminok (dopamin, noradrenalin, adrenalin) szérum-koncentrációja, illetve a vizelettel ürített mennyisége emelkedésének kimutatása. Vizsgálható - más neuroendokrin tumorokhoz hasonlóan - a kromogranin A (CgA) koncentráció is. A tumor lokalizálásában segíthet az UH-, a CT- és az MR-vizsgálat és a metajodobenzilguanidin (¹³¹I-MIBG)-scan szerepe emelhető ki, segíthet az angiographia és a mellékvesevénák metabolit-meghatározással egybekötött katéterezése is.

A phaeochromocytoma elsődleges *kezelése* sebészi. A műtét előtt gyógyszeres előkészítés szükséges, α - és β -adrenerg blokkolókkal történő kezelést jelent. Az α -adrenerg blokád a hypertonia normalizálását célozza, a β -adrenerg blokáddal pedig a tachycardia és a ritmuszavarok befolyásolhatók. A műtét során a vérnyomás és a kardiális státus monitorozása nagy fontosságú. A műtéti manipuláció hypertoniás krízist válthat ki, a tumor eltávolítását hypotoniás állapot követheti. Műtét után a klinikai tünetek változásának értékelése és a catecholamin vizsgálat megismétlése szükséges. Residuum gyanúja esetén a képalkotó vizsgálat is újravégzendő. Nehezen lokalizálható residuum esetén alfa-methyl-thyronin alkalmazása jöhet szóba.

Neuroblastoma

A sympathoblastok tumora. A phaeochromocytomával szemben gyakori gyermekkori tumor, hypertonia azonban az esetek kis hányadában fordul elő. Ötéves kor előtt észlelhető leginkább. Metastatizáló hajlamú malignus tumorról van szó, melynek azonban a spontán regressziója is lehetséges. A neuroblastoma fennállásának lehetősége a tumor megjelenése, általános és helyi tünetei alapján merül fel. Az esetek egy részében tachycardia, hypertonia is észlelhető. *Diagnosztikájában* a képalkotó eljárásoknak, a csontvelő- és a szövettani vizsgálatnak, valamint a katecholamin-meghatározásnak van szerepük.

Kezelése komplex: a sebészi eltávolítás, a multimodularis kemoterápia, a radioterápia és a csontvelő-transzplantáció egyaránt részét képezi. A katecholamin-túlprodukciónak tüneti kezelést is igényelhet.

Egyéb endokrin hypertoniák a gyermekkorban

A *hyperthyreosis* esetek jelentős hányadában emelkedett vérnyomás észlelhető a gyermekkorban is. A gyermekkori hyperthyreosis túlnyomó többsége a Graves-Basedow-kórnak felel meg. A pajzsmirigyhormonok a catecholamin-érzékenység fokozása révén systolés hypertoniát okoznak. Az alapbetegség kezelésére a pajzsmirigy hormonképzését gátló szerekkel a vérnyomás normalizálódását eredményezi; a β -blokkolók alkalmazása pedig nem csupán a vérnyomás alakulása szempontjából kedvező, hanem a hyperthyreosis egyéb tüneteit is mérsékli.

Hypertonia *hyperparathyreosis*ban is észlelhető lehet. A PTH a renin-képzést stimulálja, s ezáltal a renin-aldosteron rendszer aktivációja következik be. Az alapbetegség kezelésére a vérnyomás normalizálódik.

Fogamzásgátlók szedése kapcsán ritkán a serdülőknél hypertonia alakulhat ki. Az ösztrogen fokozza a renin-szubsztrát termelését. A korszerű készítmények esetén ilyen hatással már kevésbé kell számolnunk.

Hypertonia a metabolikus szindróma komponenseként

A gyermekkorban is észlelhető a metabolikus szindrómának egyik összetevője a hypertonia. Kialakulásában az elhízás és vele összefüggő inzulinrezisztencia/hyperisulinaemia szerepe meghatározó. Az elhízással összefüggő hypertoniában a volumenterhelés és a fokozott Na-bevitel mellett a perifériás vaszkuláris rezisztencia növekedése is kimutatható. Az inzulinrezisztencia/hyperisulinaemia pedig a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldosteron rendszer aktivitásának fokozása útján járul hozzá a hypertonia

kialakulásához. 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 lehet, ilyenkor az ACE-gátlók adását részesítjük előnyben. Minthogy a gyermekkori elhízás komplex anyagcsere-betegségnek tekinthető, a hypertonia kialakulásában pedig a zsírszövet felszaporodásával összefüggő inzulinrezisztencia és következményei játszanak meghatározó szerepet, indokolt az elhízással összefüggő hypertoniának a szekunder hypertonia-formák közé sorolása.

Endokrin tényezők a renális és a renovasculáris hypertonia kialakulásában

A renális és renovasculáris hypertoniák a szekunder hypertoniák külön csoportját alkotják. Kialakulásukban vazokonstriktós és volumen-tényezők egyaránt szerepelnek: a renin-angiotensin és a kallikrein-bradikinin rendszer, illetve az aldosteron-hatás. Lényeges továbbá a renin-angiotensin rendszer és az aldosteron-elválasztás kapcsolata és a pitvari natriuretikus peptid protektív hatása.

A PRA vizsgálata a gyermekkori szekunder hypertoniák kivizsgálásában fontos: magas renin szint esetén a renális vagy renovasculáris eredet vizsgálendő. E hypertonia-formák kezelése komplett: az alapbetegség kezelése, az angiotensin-konvertáló enzim hatásának vagy az angiotensin-hatásnak a blokkolása és aldosteron antagonisták alkalmazása.

GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI ELHÍZÁS ÉS KÖVETKEZMÉNYEI

Az elhízás definíciója és vizsgálatának módszerei

Az elhízás definíciója fennállásának és súlyosságának megállapítása

Az elhízás a test zsírtartalmának kóros mértékű felszaporodása. A test zsírtartalmának a nemekre és életkorra vonatkozó normális arányához viszonyított növekedése az energiaháztartás egyensúlyi zavarának a következménye: a szükségletet meghaladó energia-bevitel a szervezetben zsír formájában raktározódik. A pozitív energiamérleg egyaránt adódhat a fokozott bevitelből, a csökkent felhasználásból, és lehet inadekvát szabályozás következménye is. Az energiamérleget meghatározó táplálékfelvétel és energiafelhasználás folyamatait neurohormonális és pszichés tényezők szabályozzák, a reguláció működését pedig genetikai, epigenetikai és környezeti hatások befolyásolják. A fokozott zsírraktározás a zsírszövet funkcióinak változása miatt következményes anyagcsere-eltérések és társuló kóros állapotok kialakulásához vezethet már a gyermekkorban is. Mindezek miatt az elhízás komplex anyagcsere-betegségnek tekinthető. A felnőttkori elhízást a WHO már 1998-ban betegségnek minősítette, az European Association for Study of Obesity pedig 2015-ben deklarálta, hogy gyermek- és serdülőkori elhízás krónikus anyagcsere-betegség, a felnőttkori kardiometabolikus betegségek komplex rizikótényezője.

Az elhízás fennállásának megállapítása az orvosi vizsgálat során már a megtekintés alapján lehetséges; az enyhébb formák elkülönítése, a klinikai követés, az epidemiológiai felmérések vagy egyéb célzott vizsgálatok egzakt megítélést tesznek szükségessé.

Az elhízás fennállásának és súlyosságának megállapítása

A test zsírtartalmának meghatározása ma már számos módszer alkalmazásával lehetséges. Ezeket az eljárásokat a 36. táblázatban mutatjuk be.

A denzitometriás módszerek végzése körülményes. Az ún. hígítós eljárások izotópok felhasználásán alapulnak. A testösszetevők eltérő elektromos vezetőképességét hasznosító impedancia-mérés terjedőben van. Felhasználhatók a zsírtartalom megítélésére a képalkotó eljárások is. A kettős energiájú rgt. abszorpciometria módszere is alkalmazható, s ezt a módszert tekintik a zsírtartalom mérése arany standardjának. Mindezek a módszerek azonban

bonyolultságuk, költséges voltak és műszerigényük miatt a mindennapos orvosi gyakorlatban széleskörűen nem alkalmazhatók.

36. táblázat. Módszerek a test zsírtartalmának megállapítására

Denzitometriás módszerek

Hígítási eljárások

A teljes víztartalom meghatározása

A test sejtömegének mérése

Zsírtartalom-meghatározás zsírolékony gázokkal

Képalkotó eljárások

A test elektromos vezetőképességének vizsgálata

DEXA (kettős energiájú rtg. abszorpciometria)

Fentiek miatt a gyermek- és serdülőkorú elhízás fennállásának és mértékének megítélésére az antropometriai módszerek alkalmazása terjedt el. A lehetőségeket a 37. táblázat mutatja.

37. táblázat. Antropometriai módszerek a gyermekkori elhízás megítélésére

A testtömeg értékelése

Az átlagtól való eltérés szórásértékben (SD) történő kifejezése (Z-score)

Az életkori testtömeg-percentilis értékekkel történő összevetés

A testtömeg és a testmagasság értékelése

A testtömeg-index ($BMI = \text{testsúly} / \text{testmagasság}^2$) alkalmazása:

-az életkori BMI-percentilis értékekkel történő összevetés,

-a BMI átlagtól való eltérés SD értékben történő kifejezése (Z-score)

A testmagassághoz tartozó testtömeg-percentilis értékekkel történő összevetés

A bőrredők vastagságának mérése

Az életkori bőrredő-percentilis értékekkel történő összevetés

A test zsírtartalmának kiszámítása a bőrredők vastagságából

A *testtömeg értékelésén alapuló módszerek* egyike a testtömeg-eltérés standard deviációban (SD) történő kifejezése (Z-score). A gyermek testtömegét az életkori átlagértékkel vetjük össze, és az eltérést SD értékben adjuk meg. Elhízottnak tekinthető a gyermek, ha a testtömege az életkori átlagot több mint 2 SD értékkel haladja meg. A testtömeget az életkori testtömeg-percentilisek alapján is értékelhetjük. Ha gyermek testtömege meghaladja az életkori 97-es testtömeg-percentilis értéket, elhízás állapítható meg.

A *testtömeg és a testmagasság együttes értékelésén alapuló módszerek* egyike az elhízásnak a testtömeg-index (BMI) alapján történő megállapítása. A BMI a testtömeg és a testmagasság négyzetének hányadosa (kg/m^2). Gyermekkorban az egyén BMI értékét BMI percentilis értékekkel vetjük össze. Ha a BMI érték az életkori 95-ös vagy 97-es BMI percentilis értéket meghaladja, elhízás áll fenn. (A hazai gyakorlat a 97-es a nemzetközi a 95-ös percentilis értéket veszi figyelembe.) Alkalmazható a gyermek BMI értékének a nemnek és életkornak megfelelő BMI átlaggal való összevetése, és a különbség SD értékben való kifejezése (Z-score). A 2 SD értéket meghaladó különbség az elhízás fennállását jelenti. Végezetül a testtömeg értékelhető a testmagassághoz tartozó testtömeg-percentilisek alapján is. Ha gyermek testtömege meghaladja a testmagassághoz tartozó 97-es testtömeg-percentilis értéket, elhízás állapítható meg.

A *bőrredők vastagságának méréséből* is következtethetünk a zsírszövet mennyiségére, vagyis az elhízásra. Egyrészt a test különböző pontjain mért bőrredő-vastagságokra vonatkozóan életkori percentilis görbék állnak rendelkezésre, s ha a gyermek bőrredő-vastagsága meghaladja a 95-ös percentilis értéket, elhízottnak tekinthető. Másrészt a bőrredő-mérések adataiból egyenletek felhasználásával kiszámítható a test zsírtartalma. A zsírredmérés gyakorlati alkalmazásának gátat szab a nehézkessége és a számítások bonyolultsága.

Az elhízás kialakulásában szerepet játszó tényezők

Az elhízás kialakulásában genetikai, epigenetikus és környezeti tényezők játszanak meghatározó szerepet.

Genetikai tényezők szerepe

A genetikai hatások szerepének az elhízás kialakulásában számos bizonyítéka van. A humán bizonyítékokat az elhízás családi halmozódásának genetikai okai, az öröklődő elhízással járó szindrómákkal és az ún. monogénes elhízás-formákkal kapcsolatos ismeretek képezik.

A genetikai tényezők szerepét az elhízás kialakulásában *család- és ikervizsgálatok* eredményei támasztják alá. A két elhízott szülővel rendelkező gyermekek gyakrabban lesznek elhízottak, mint az egy elhízott és egy normális testalkatú szülővel, vagy két normális testalkatú szülővel rendelkezők. Ikerpárok mindkét tagjában gyakrabban jelentkezik az elhízás egyetétjűség esetében, mint kétetétjűség fennállásakor. Az örökbe fogadott gyermekek testalkata pedig inkább a természetes szülőkéhez hasonlít. Az öröklött tényezők szerepét az elhízás kialakulásában 40–70%-ra teszik; az elhízás epidémia-szerű növekedése napjainkban a környezeti tényezők változásának számlájára írható.

Az *elhízással együttjáró ritka szindrómák* megismerése is a genetikai tényezők szerepét támasztotta alá az elhízás kialakulásában. Az e csoportba tartozó betegségek egyik közös jellemzője éppen az örökletes jelleg. Az ide tartozó szindrómákat az elhízás klinikai formái között ismertetjük.

Az *elhízás ritka monogénes formái* is a genetikai tényezők szerepét igazolják. A legfontosabb monogénes elhízás-formákat is később mutatjuk be.

A gyermek és serdülőkori elhízás, a ritka dysmorphiás és a monogénes formákon túl, a *poligénes öröklődésű betegségnek* tekinthető. A kialakulásában szereplő genetikai tényezők feltárásában az utóbbi időszakban jelentős előrehaladást hozott a genom wide association (GWA) módszer alkalmazása, ami lehetővé teszi az egész genom átvizsgálását kiválasztott jellemzők (traits) genetikai meghatározottságának keresése céljából. Elhízásban alapvető jellemző a BMI alakulása, s ilyennek tekinthetők a derék/csípő hányados, az elhízás korai kezdete, az elhízás extrém mértéke és az elhízás következményei is.

A következőkben a WGA vizsgálatok legfontosabb eredményeit mutatjuk be.

A *fat mass and obesity associated (FTO) gén*. Az FTO gén a 16q12.2. kromoszóma-lókuszon helyezkedik el, a gén három variánsa a BMI érték alakulására gyakorolt hatásán keresztül hajlamosít a 2TDM kialakulására. Az elhízás kialakulásának rizikóját ezek a variánsok fokozzák az átlag populációban, s hatásukat az energiafelvétel fokozása útján fejtik ki.

Az *INSIG2 gén*. Az ún. insulin indukált gén-2 (INSIG2 - gl: 2q14.2) génnel kapcsolatban a Framingham tanulmány során merült fel, hogy az elhízás kialakulásában szerepet játszhat. Az egyik közel 10%-ban előforduló variáns fokozza az elhízás kialakulásának valószínűségét.

A *peroxisome-proliferator-activated-receptor- γ -2 gén (PPARG2)* (gl: 3p25) variánsai is hozzájárulnak a BMI érték és az inzulinérzékenység alakulásához a populációban. A gén mutációi az adipocyták difenciálódását felgyorsítva az érintett személyekben elhízás kialakulását váltják ki.

A BMI-vel összefüggő lókuszok vizsgálata. A Genetic Investigation of Antropometric Traits (GIANT) Consortium egy összesen 249796 személyre kiterjedő mega-GWA meta-analízise összesen 32 olyan lókuszt identifikált, melyek esetében a BMI-vel összefüggés volt kimutatható. Ezek között 14 olyan lókusz fordult elő, melyek összefüggése a BMI-vel vagy más elhízás-jellemzővel már ismert volt. A lókuszok többsége esetében korábban már bizonyítást nyert, hogy gyermekek és serdülők elhízásának korai kezdetű és súlyos formáival függenek össze. Ezeken a lókuszokon található a POMC, MC4R és BDNF gének. Ezek mellett 18 új lókusz identifikálására került sor, melyek esetében a BMI-vel való összefüggés erősen szignifikáns volt. A 32 obesitás-lókusz kimutatása azonban a vizsgáltak BMI értéke interindividuális variabilitásának csupán mintegy 1,5%-át magyarázta.

A derék/csípő hányadossal (WHR) összefüggő lókuszok vizsgálata. A BMI mellett a derék/csípő hányados (WHR) a centrális elhízás jellemzője és a metabolikus következmények prediktora. Egy metaanalízis a BMI-re korrigált WHR-vel összefüggő lókuszok vizsgálati eredményeit 32 tanulmány adatai alapján elemezte. Az analízis az első fázisban 77.167 személyre terjedt ki, majd pedig 16 lókusz kiválasztásával további 113.636 személyre kiterjedő 29 vizsgálat adatait elemezték. Az eddig ismert lókuszokon kívül 13 új lókuszt identifikáltak, melyek szignifikáns összefüggést mutattak a WHR-el, a metabolikus szindróma jellemzőivel, a lipid-profillal, továbbá az éhomi inzulin koncentrációval és vércukor szinttel, a glükóztoleranciával és a 2TDM-szal. Ez a zsíreloszlás fontosságát támasztja alá a metabolikus szindróma kialakulásában.

A GWA vizsgálatok perspektívái az egyszerű elhízásban.

Bár GWA alkalmazása figyelemre méltó eredményekkel járt az egyszerű elhízás genetikai hátterének feltárásában, a feltárt genetikai variánsok prediktív értéke azonban ma még meglehetősen alacsony. Fontos emiatt a feltárt lókuszokhoz tartozó gének pontos meghatározása. Mindez további funkcionális hatások, új biológiai mechanizmusok megismeréséhez vezethet, melyek új terápiás célpontokat is jelenthetnek majd.

Epigenetikus tényezők, környezeti hatások és az életmód szerepe

Az utóbbi időszakban bebizonyosodott, hogy az öröklött tulajdonságok megnyilvánulását környezeti tényezők módosíthatják. A környezeti hatásokra bekövetkezett változások összességét, melyek meghatározzák a genetikai információk érvényre jutását, epigenetikának nevezzük. A környezeti tényezők okozta epigenetikai módosítások többféle mechanizmus alapján kövekezhettek be. Megkülönböztethetünk transzkripciós és translációs szinten ható és egyéb mechanizmussal létrejövő módosításokat. Ezek közül a transzkripciós szinten létre

jövő módosítások a DNS metilációja vagy a hisztonfehérjék módosulása révén következhetnek be. A translációs szinten ható módosítások a mRNS translációjának megváltoztatása révén alakulnak ki, mikro-RNS-ek és az ún. mitronok, melyek kivágódó intronok, hatására. Az egyéb mechanizmussal létrejövő módosítások esetében pedig a DNS lánc struktúrájának megváltozott hozzáférhetősége vagy a telomérák hosszának változása okozza a genetikai információ változását.

Az epigenetikai módosítást nagyon sokféle környezeti hatás válthat ki. Ilyen tényezők lehetnek az anya táplálkozása, dohányzása, alkoholfogyasztása, fizikai aktivitása, betegségei, a csecsemő táplálási módja, stb. Az egyén esetében is a táplálkozás, a fizikai aktivitás, más életmódbeli szokások, a stressz, lelki és közösségi hatások lehetnek epigenetikus tényezők.

Epigenetikai hatások a gyermekkori elhízás kialakulásában fontos szerepet játszanak. Itt említhetők az SGA gyermekek elhízásának és metabolikus szindrómájának kialakulása, a posztnatális programming jelensége, az anya túlsúlynak és az első hónapok gyors súlygyarapodásának következményei valamint a korai (<6 év) obesity rebound nagyobb elhízás-kockázata.

Barker *programming hypothesis*ével az SGA gyermekek endokrin és anyagcsere-eltéréseinek áttekintésekor foglalkoztunk. Hangsúlyoztuk, hogy az SGA gyermekek elhízásának és metabolikus szindrómájának kialakulásában a programozott inzulinrezisztencia szerepe meghatározó, aminek a hatását fokozza a táplálás/táplálkozással, életmóddal és a serdüléssel összefüggő reaktív jellegű inzulinrezisztencia.

A *terhesség alatti túlsúly*, a gyors súlygyarapodás növeli a nagy súllyal születésnek és a gyors súlygyarapodásnak az esélyét az első hónapokban, ami a későbbi életszakaszban növeli az elhízás kialakulásának kockázatát. Emiatt nagyon fontos az anyatejes táplálás folytatása.

A környezeti hatásokra bekövetkező programozódás nemcsak az intrauterin életben következhet be, ismeretes a *posztnatális programozódás* jelensége is. Ezzel magyarázható, hogy az inadekvát csecsemőtáplálás okozta gyors korai posztnatális súlygyarapodás is növeli a gyermekkori elhízás kockázatát. A gyermekkori elhízás kialakulása szempontjából fontos újabb ismeret, hogy a szükségletet meghaladó fehérje-bevitel elhízáshoz vezet. Ezért hangsúlyozni szükséges az anyatejes táplálás fontosságát, és törekedni kell arra, hogy mesterséges táplálás esetén a tápszer fehérjetartalma a fehérjeszükségletet biztosító értéket ne haladja meg.

A *korai obesity rebound* is az elhízás nagyobb kockázatával jár. Az obesity rebound a kisgyermekkori mélypont után a gyermek BMI értéke emelkedésének a kezdetét jelenti. Egészséges gyermeknél ez 6–7 éves korra tehető. A BMI érték emelkedésének korai indulása

a későbbi elhízás lehetőségét veti fel. Ez az egyéni BMI értékek követésének gyakorlati fontosságára hívja fel a figyelmet.

A gyermekkori elhízás kialakulásában számos *környezeti* tényező szerepét bizonyították. Ezek jórészt a család szintjén jutnak érvényre, a hatásrendszert a család életmódja közvetíti, amit a család jövedelmi viszonyai, a szülők iskolai végzettsége és kulturáltságának szintje, a család nagysága és szerkezete, étkezési szokásai és a család funkcióit befolyásoló egyéb tényezők határoznak meg. Fontosak a szülők (elsősorban az anya) és a gyermek emocionális kapcsolatának a táplálkozásra vonatkozó elemei. Előfordul, hogy az elhízás családi tünet, a családtagok közötti viszony kifejeződése. Tükröződik benne a család attitűdje, felfogása, tapasztalatai, hiedelmei a táplálkozásról, a tápláltságról és az egészségről. A környezeti hatások a szocializáció folyamán a fejlődő személyiségbe épülnek be.

Ha a gyermek életmódjában a fizikai inaktivitás és a káros táplálkozási szokások válnak jellemzővé, már a gyermekkorban az elhízás veszélyével számolhatunk, ami pedig a felnőttkori elhízás forrásává válhat. Ezért az egészséges életmód igényét és gyakorlatát a gyermekkorban kell kialakítani.

Jelenleg vizsgálatok tárgya, hogy a környezeti hatások közül melyek érvényre jutásában mutatható ki az epigenetikus hatások szerepe.

Az elhízás kialakulásában szerepet játszó tényezők hatása az energiamérleg alakulására

Az elhízás kialakulásában szerepet játszó tényezők az energiamérleg alakulását az egyik oldalról az étvágy, a táplálékfelvétel szabályozása, az energia-felvétel alakulása révén, a másiktól pedig az energiafelhasználás komponensei, szabályozása és az energiafelhasználás zavarai révén határozzák meg.

Az étvágy, a táplálékfelvétel szabályozása

A táplálékfelvétel az ember öfenntartási ösztönének megnyilvánulása, az étvágy a táplálékfelvételre való készítés. Szabályozása komplex folyamat. Az étvágy szabályozás fő koordinátora a központi idegrendszer (CNS), ami a külvilágból és a szervezet belső millióijéből származó jelzéseket az energiaellátottság függvényében hangolja össze. További elemek: környezeti tényezők, tanult információk; a gyomor-bélrendszeri információk; az energiaraktárakból érkező visszajelzések; egyéb szabályozó faktorok.

Az étvágy szabályozásban szerepet játszó tényezőket a 38. táblázat foglalja össze.

Az étvágy központi szabályozása

Az étvágy központi szabályozásában a neuropeptiderg, a monoaminerg és az endocannabinoid rendszerek és egyéb peptidek vesznek részt.

38. táblázat

Az étvágy szabályozásban szerepet játszó tényezők

Az étvágy központi szabályozása

Neuropeptiderg rendszer

Neuropeptid Y (NPY), Agouti-kapcsolt protein (AgRP),
Pro-opiomelanocortin (POMC), α -melanocyta stimuláló hormon (α -MSH),
kokain-amphetamin kapcsolt fehérje (CART)

Monoaminerg rendszer

Noradrenalin (NA), szerotonin (5-HT), dopamin (DA)

Endocannabinoid rendszer

Egyéb peptidek

Kolecisztokinin (CCK), corticotrop releasing hormon (CRH),
növekedési hormon releasing (GHRH), thyreotrop releasing hormon (TRH)

Környezeti tényezők, tanult ismeretek, önjutalmazás

A gyomor-bélrendszeri információk és a hasnyálmirigyhormonok hatásai

Mechanoreceptorok, kemoreceptorok

Gastrointesztinális hormonok

Kolecisztokinin (CCK)

Incretinek

Glükagonszerű peptid-1 (GLP-1), gastrikus gátló polypeptid (GIP)

Oxyntomodulin

Ghrelin

Pancreas Polypeptid (PP) és a protein YY (PYY)

Pancreas-hormonok : inzulin, glükagon , amylin

Az energiaraktárból érkező visszajelzések

Leptin, AMP-aktivált protein kináz (AMPK)

Egyéb szabályozó faktorok

Hormonok és cytokinek

(A 38. táblázat folytatása)

Glükokortikoidok, pajzsmirigyhormonok, GH, GHRH, somatostatin,
ösztradiol, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α

Tápanyagok: szénhidrátok, zsírok, fehérjék

A *neuropeptiderg rendszer* a hypothalamus nucleus arcuatusának (ARC) orexigen és anorexigen peptidjei alkotják. Az ARC ventromedialis neuroncsoportja az orexigen központ; mediátorai a neuropeptid Y (NPY), az ún. agouti-kapcsolt protein (AgRP) és az orexin A. A laterális neuroncsoportja az anorexigen központ; mediátorai a pro-opiomelanocortin (POMC) származékai (mint az α -melanocytá stimuláló hormon - α -MSH) és a kokain-amphetamin kapcsolt fehérje (CART). A NPY és az AgRP étvágyat fokozó, az α -MSH és a CART étvágyat csökkentő hatású. Az éhezés emeli a NPY és az AgRP és csökkenti a POMC és CART gének expresszióját.

A *monoaminerg rendszer* a táplálékfelvétel és táplálékválasztás folyamatában játszik szerepet. A noradrenalin (NA) a paraventricularis nucleusra (MH) hatva fokozza az étvágyat; a hatás α_2 -adrenoreceptorokon érvényesül. A NA a LH-on az étvágy és a táplálékfogyasztás csökkenését eredményezi; a hatás β_2 és β_3 -adrenoreceptorokon jut érvényre.

A szerotonin (5-HT) az étvágyat, ezáltal a táplálékfelvételt és a szénhidrátfogyasztást csökkentő hatással bír, hatását az LH-on fejt ki. Szénhidrátban gazdag táplálék fogyasztását követően az 5-HT szintézise nő, ami a szénhidrátfelvételt csökkenéséhez vezet. A szintézis feed-back szignáljának működészavara elhízással jár.

A dopamin (DA) szerepe a táplálékfelvétel szabályozásában többrétű. A dopaminerg rendszer impulzusai étvágycsökkentő hatásúak az LH-on hatva, a VMH-ban az étvágyat fokozzák. A DA-nak a hedonikus válasz kialakulásában, a táplálkozási motivációban is van szerepe.

Az *endocannabinoid rendszer* is szerepet játszik az étvágy szabályozásában. A endocannabinoidok a központi idegrendszerben és a gastrointestinális rendszerben termelődnek. Az idegrendszer endocannabinoidjai a CB1 receptorokon étvágyfokozó hatásúak. A CB1 antagonistá rimonabant a felnőttkori elhízás kezelésében reménykeltőnek tűnt, alkalmazását azonban központi idegrendszeri mellékhatások nem tették lehetővé.

Egyéb peptidek is csökkentik az étvágyat és a táplálékfelvételt. A gastrointestinális hormonolecisztoxinin (CCK) a központi idegrendszer különböző struktúráiban is kimutatható. Feltehetően szintén a CNS struktúráin hatva csökkentik a táplálék felvételét a hypothalamikus hormonok közül a thyreotrop releasing hormon (TRH) és a corticotrop releasing hormon (CRH) és növekedési hormon elválasztását serkentő hormon (GHRH).

Környezeti tényezők, tanult ismeretek, önjutalmazás

A táplálkozás megkezdése előtt az ételhez kötött stimulusok, tapasztalati élmények, szokások, tanult ismeretek, érzelmi hatások, önjutalmazás olyan sajátos stimulusokat jelentenek, melyek az idegrendszer működése révén befolyásolják az étvágyat.

A gyomor-bélrendszeri információk és a hasnyálmirigy-hormonok hatásai

A táplálékfogyasztás során az étel volumenét mechanoreceptorok, a táplálék összetételét kemoreceptorok érzékelik, melyek jelzései a nervus vagus afferens rostjain a hypothalamikus központba futnak be.

A táplálékbevitelre a gyomor-bélrendszerben gastrointestinalis hormonok termelődnek, és a nervus vagus vagy a szimpatikus rendszer afferens rostjain aktiválják a központi idegrendszert. A keringő hormonok a hypothalamusban kötődnek a receptoraikhoz. Több gastrointestinalis peptid a központi idegrendszerben is termelődik és neurotranszmitter funkciót tölt be.

A *kolecisztokinin* a duodenumban, a jejunumban és az agyban termelődik. Gyomorbélrendszeri hatásai (gyomorürülés és bélmotilitás csökkentése) révén csökkenti az étvágyat, a centrális étvágycsökkentő hatása pedig a NPY-on keresztül érvényesül.

Az *incretinek csoportjában* a glükagonszerű peptid-1 (GLP-1), a gastrikus gátló polypeptid (GIP) említhető. A GLP-1 a vékony- és vastagbélben termelődik. Perifériás étvágycsökkentő hatása a gyomorürülés és a gyomor-bélrendszer motilitása csökkentésének következménye. Az inzulin szekrécióját a glükóz-szint függvényében fokozza, a 2TDM kezelésében alkalmazzák. Központi étvágycsökkentő hatással is rendelkezik. A duodenumban és jejunumban termelődő GIP étvágycsökkentő hatásának jellemzői nem ismertek.

A *ghrelin* az egyetlen étvágyfokozó gastrointestinalis hormon. A gyomornyálkahártyán kívül a hypothalamusban, a hypophysisben és számos egyéb szervben is termelődik. Receptora, amit korábban növekedési hormon szekretagóg receptornak neveztek, a központi idegrendszeren kívül a hypophysisben és számos egyéb szervben is kimutatható. Az étvágy szabályozó hatása többértű: aktiválja a hypothalamikus orexigen rendszert és csökkenti anorexigen neuronok működését; gátolja a gastrointestinalis motilitást; szerepe lehet az energiaellátottságtól függő étvágy szabályozásban is.

A *pancreas polypeptid (PP)* és a *peptidYY (PYY)* fehérjék a pancreasban és a bélrendszerben termelődnek, de központi idegrendszeri struktúrákban, köztük a hypothalamusban is detektálhatók. Az étvágy szabályozó hatásukat az ún. Y-receptorcsalád tagjain, a NPY és a POMC rendszerek működését befolyásolva fejtik ki.

A *pancreas* hormonjainak elsődleges szerepe a szénhidrát-anyagcsere szabályozása, de az étvágy szabályozásban is van szerepük. A β -sejtek által termelt inzulin és amylin centrális hatással csökkentik a táplálékfelvételt; az inzulinak az akut perifériás hatása viszont étvágyfokozó. Az α -sejtek által termelt glukagon a táplálékbevitelt csökkenti.

Az energiaraktárakból érkező visszajelzések

A táplálékfelvétel szabályozásában fontos szerepet játszanak az energiaraktárak, vagyis a zsírszövet állapotáról érkező visszajelzések is. Ezek közül a leptin szerepe kiemelkedő.

A zsírszövetben termelődött *leptin* a keringésben (egy vagy több) szállító fehérjéhez kapcsolódik. Ezek közül kiemelt szereppel bír a leptin-receptor egyik variánsa, mely szolubilis és transzmembrán résszel nem rendelkezik (Re). A leptin-receptor több formája vált ismertté: először az ún. rövid forma (Ra), majd a hosszú forma (Rb), később még egyéb variánsok is. Tisztázódott, hogy a leptin-receptor a cytokin receptor-család tagja. A leptin-receptor Rb formája számos agyi régióban, köztük az energiaegyensúly szabályozásában szerepet játszó struktúrákban, emellett pancreasban és a májban is kimutatható. Az Ra forma viszont leginkább a perifériás szövetekben mutatható ki, s a legnagyobb mennyiségben a plexus chorioideusban található. Feltételezik emiatt, hogy e receptor-forma fő szerepe a leptin szállítása a liquorba. A leptin hatásának kialakulása a hormon-receptor kötődést követően az ún. Jak-Stat signalizációs út aktivációja révén következik be és a Stat 3 fehérje képződésében nyilvánul meg. Lehetséges azonban, hogy a leptinhatás kialakulása más szignalizációs úton is megtörténhet.

A leptin fő élettani hatása a táplálékfelvétel csökkenése. A hatás a POMC/CART neuronok közvetlen aktiválása, valamint a NPY/AgRP neuronok gátlása révén valósul meg. A NPY fehérje csökkent termelődése és felszabadulása egyrészt az energiafelvétel csökkenését okozza, másrészt az SNS aktivitásának a fokozódása következik be. Az SNS szerepe az energiafelhasználás szabályozásában bizonyított. Mindezek alapján a leptin képviseli azt a szignált, mely a zsírszövet állapotáról az energiafelvételt és az energiafelhasználást szabályozó rendszerek felé visszajelzéssel van.

Az *AMPK-aktivált proteinkináz (AMPK)* szerepe is itt említhető. Az AMPK a sejt energiaszenzora, amit a sejt energiadeficitéhez vezető különböző hatások aktiválnak. A hypothalamusban az AMPK mind az orexigen, mind az anorexigen jelzések mediátoraként fontos szerepet játszik. Az éhezés és az étvágyat stimuláló tényezők fokozzák, a táplálékbevitel és az étvágyt stimuláló tényezők csökkentik az AMPK hatását a hypothalamusban.

Egyéb szabályozó faktorok

Az egyéb szabályozó faktorok között egyrészt számos hormon és citokin, másrészt pedig a tápanyagok említhetők.

A glucocortikoidok növelik az NPY szintet és a CRH elválasztást, s ezáltal fokozzák a szénhidrát- és a zsírbevitelt. A pajzsmirigyhormonok hatása indirekt. Fokozzák az alapanyagcserét, az energiafelhasználást, ami az étvágy fokozódásához vezet. A GH és a GHRH fokozza a táplálékfelvételt, a somatostatin pedig csökkenti az étvágyat. Az ösztadiol csökkenti, az ovariectomia fokozza az étvágyat. A citokinek (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) kóros állapotok (malignus betegségek, infekciók esetén) csökkentik az étvágyat.

A szénhidrátok szerepe az étvágy szabályozásban egyrészt abban áll, hogy a hypothalamus glükózérzékelő receptorai jelezni képesek a vércukorszint változásait, másrészt a szénhidrátbevitel fokozza a GLP-1 és a PYY elválasztását. A zsírok is fokozzák a GI-hormonok termelését, emellett csökkentik a gyomorürülést és az étvágyat. A magas fehérjebevitel is étvágycsökkentő hatású.

Az energiafelvétel elhízásban

A pozitív energiaegyensúly okát az elhízás ún. exogén formájában általában a megnövekedett energiafelvételben jelölik meg. A túlsúlyos és elhízott gyermekek szükségletet meghaladó energia-fogyasztását számos felmérés igazolta is. Ugyanakkor az elhízás kialakulása nem feltétlenül igényel magas energiabevitelt, hiszen az elhízottak egy hányadának energiafelvétele nem magasabb a normális testsúlyúakénál, és zsírintes testtömegre számítva sem haladja meg azt. Figyelemre méltó továbbá, hogy a normális testsúlyúak energiafelvételében is nagy egyéni különbségek vannak, amit a testsúly szabályozásában az energiafelhasználás változásai kompenzálhatnak. Az elhízottak energiafogyasztására vonatkozó ellentmondás az elhízás heterogenitásának ismeretében oldható fel, s ez arra utal, hogy elhízásban az energia-felhasználás vizsgálata is fontos kérdés.

Az energiafelhasználás komponensei

Az energiafelhasználás legszámottevőbb komponense az alapanyagcsere (basal metabolic rate – BMR), ami a teljes nyugalomban, a reggeli időszakban meghatározott energiafelhasználással (nyugalmi anyagcsere, resting metabolic rate – RMR) mérhető (60–70%). További jelentős összetevő a fizikai aktivitással kapcsolatos energiafelhasználás (15–30%), amely a végzett munkát és a fizikai aktivitás során bekövetkező hőtermelést (thermic effect of exercise – TEE) együtt jelenti. A harmadik komponenst thermogenesis néven foglalják össze, és a

táplálékfelvétel kapcsán bekövetkező, továbbá thermogen anyagok, hideghatás, pszichológiai hatások után észlelhető hőtermelést sorolják ide (10–15%).

Ezek közül a táplálékfogyasztást követően mérhető hőtermelés (thermic effect of food - TEF) az energiafelhasználás BMR feletti része nyugalomban, ami a táplálékfogyasztást követő néhány órában mutatható ki. A TEF megjelöléssel gyakran szinonim módon alkalmazzák a diet induced thermogenesis (DIT) fogalmát. A két fogalom között azonban különbséget kell tennünk. A TEF egyrészt azt az obligát energiafelhasználást jelenti, ami a tápanyagok emésztéséhez, felszívódásának, szállításának, raktározásának biztosításához és anyagcseréjéhez szükséges, emellett van egy ún. fakultatív komponense is (l. alább). A DIT viszont hosszabb távon érvényesülő adaptív jelenség: a szükségletet hosszabb időn át meghaladó táplálékbevitel esetén a táplálékfogyasztással kapcsolatos hőtermelés-fokozódás adaptív módon nagyobb mértékűvé válik.

A környezeti hatásokra (hideghatás, táplálékfelvétel, gyógyszerek, stressz) bekövetkező hőtermelés-fokozódást adaptív hőtermelés (adaptive thermogenesis - AT) összefoglaló néven is megkülönbözteti az irodalom. A táplálékfogyasztás által kiváltott AT a TEF fakultatív komponensének felel meg, hosszabb távon pedig a DIT-ben tükröződik.

Kiterjedt állatkísérletes vizsgálatok bizonyították, hogy a DIT és a hideg hatásra bekövetkező ún. non shivering thermogenesis (NST) hasonló jelenségek. Mindkettő kialakulásában meghatározó a szimpatikus idegrendszer (SNS) szerepe, rágcsálókban mindkettő célszerve a barna zsírszövet (brown adipose tissue – BAT), aminek működése az adaptív hőtermelés e két formájában egyaránt fokozott. A DIT és az adaptív hőtermelés biokémiai mechanizmusainak humán vonatkozásai azonban ma még nem kellően feltártak.

Az elhízás kialakulása és a táplálkozás okozta adaptív hőtermelés

A táplálkozás hatására bekövetkező thermogen választ *humán elhízásban* tanulmányozva a vizsgálok egy része elhízottakban csökkent TEF-et észlelt, mások pedig nem, vagyis az elhízottak heterogén csoportot képviselnek, és csak bizonyos hányaduk rendelkezik alacsony postprandiális hőtermeléssel. Elhízott és normál testsúlyú egyének postprandiális hőtermelését összehasonlítva kiderült, hogy az utóbbiak esetében csak elvétve, az elhízottaknak viszont mintegy 1/3-ában lehetett csökkent postprandiális hőtermelést kimutatni. A tartós túltáplálás anyagszere hatásainak elemzése során pedig a munkák mintegy kétharmadában a túltáplálás során az elhízottak változó mértékű defektív hőtermelése kimutatható volt, egyharmadában viszont nem. Eszerint a túltáplálásra bekövetkező adaptív hőtermelés csökkenésének az elhízottak egy részében jelentősége lehet. Kiderült, hogy a táplálékra adott csökkent mértékű

thermogen válasz eredményes fogyókúra után sem normalizálódik. A defektus tehát nem önmagában a magas testsúly következménye, hanem az elhízásra predisponáló tényező.

Az adaptív hőtermelés szerepére vonatkozó *állatkísérleti adatok* a fentieket alátámasztják. Az ún. kávéházi patkányok (cafeteria diet model) a fokozott táplálékbevitelhez számottevő elhízás nélkül adaptálódnak. Ennek alapja az energiaforgalmuk megváltozása: a feleslegtől a DIT növekedése révén szabadulnak meg, ami a BAT funkcionális aktivitásának fokozódásával jár együtt. A genetikusan kövér egerek (ob/ob) és a Zucker (fa/fa) patkányok progresszív elhízásának alapja viszont a BAT csökkent aktivitása és a DIT kisebb mértéke. Emiatt anyagcseréjüket nem képesek túltáplálás hatására növelni.

Az adaptív hőtermelés szabályozása - a BAT szerepe

Emlősökben a BAT a hőtermelésre specializálódott szerv, mely mitochondriumokban gazdag multilokuláris zsírsejtekből áll. A szövet nagy hőtermelő kapacitása egyedülálló biokémiai mechanizmus működésére vezethető vissza; ez az ún. mitochondriális protonkonduktancia, ami a tápanyagok oxidációjának és az ATP produkciónak a szétkapcsolódását jelenti. Alapja, hogy szubsztrátok légzőlánc általi oxidációja során protongradiens alakul ki, s a proton visszatérése a mitochondriumba ATP keletkezéséhez vezet. Ha azonban a protonkonduktancia működik, a proton visszatérése nem jár ATP keletkezésével, s a protongradiens energiája hő formájában szabadul fel. A mechanizmus működése összefüggésben áll a belső mitochondriális membránon az uncoupling protein-1 (UCP1) keletkezésével. Az intracelluláris szignál szerepét szabad zsírsavak (FFA) töltik be. A lipolysist a NA a β -adrenoreceptorok, adenilcycláz, cAMP úton indítja el, ami a proteinkinázok aktivációja és a hormonszenzitív lipáz stimulációja révén következik be. A keletkező zsírsavak aktiválják a protonkonduktanciát, ugyanakkor a hőtermelés fő fűtőanyagát is képezik. Az adaptív hőtermelés szabályozásában az SNS, a NA és a β_3 -adrenoreceptorok játszanak meghatározó szerepet.

Emberben a BAT szerepének megítélése az adaptív hőtermelésben ellentmondásosan alakult. Létezését felnőttkorban a legutóbbi időszakig nem sikerült egyértelműen igazolni, s az elhízás β_3 adrenerg agonista vegyületekkel folytatott kezelése sem járt meggyőző eredményekkel. Az utóbbi években azonban PET/CT technikával végzett vizsgálatok igazolták a BAT számottevő jelenlétét felnőtt egyéneknél, kimutatták aktivitásának fokozódását hideghatásra, mennyiségének összefüggését a ponderozitással, és ösztönző hatással voltak a BAT-tal kapcsolatos kutatásokra. A vizsgálatok feltárták a BAT szerepét a zsír- és glükóz-anyagcserében, és a BAT működésének fokozására képes számos faktor is ismertté vált. Ezek

az eredmények alapját képezhetik azon törekvésnek, ami a BAT aktivitásának fokozása útján az elhízásnak és metabolikus következményeinek kezelését tűzi ki célul.

A gyermekkori elhízás klinikai formái

Az obesitas a gyermekkorban is heterogén kórállapot. Az ún. endogen obesitas csoportba egy részt azok az állapotok tartoznak, melyek esetében endokrin eltérések közvetlenül vezetnek elhízáshoz, más részt ide sorolják azon obesitas-formákat is, melyekben az elhízás öröklődő dysmorfhiás szindrómák részjelensége, s itt említhetők az elhízás ritka monogénes formái is. Az ún. exogen obesitas pedig az ún. mindennapi, egyszerű, idiopathiás obesitas-formát jelenti.

Endokrin betegségekkel összefüggő obesitas-formák

Az endokrin betegségekkel járó obesitas-formákat a 39. táblázat mutatja be.

39. táblázat. Endokrin betegségekkel összefüggő obesitas-formák

Hypothalamicus elhízás
Fröhlich-szindróma
Cushing-szindróma
Hypothyreosis
Pseudohypoparathyreosis
Növekedési hormon hiánya
Polycystas ovárium szindróma

Hypothalamicus obesitas

A hypothalamicus obesitas fogalmán azokat az eseteket értjük, melyekben a hypothalamus régióját érintő destruktív vagy infiltratív folyamatok vezetnek elhízáshoz. A meningitisek, encephalitisek után bekövetkező elhízás jól ismert; meningitis tuberculosát túlélőkön gyakran észlelték. A leukaemia cerebialis formája is okozhat hyperphagiát és masszív obesitást. Hasonló képet idézhetnek elő tumorok, gyermekkorban leginkább a craniopharyngeoma.

Fröhlich-szindróma

Ma a szindrómát obesitással, hypogonadismussal és növekedésbeni elmaradással járó tünetegyüttesként definiáljuk. Ezek mellett centralis diabetes insipidus is jelen lehet, ami a supraoptico-hypophysaer rendszer károsodására utal. Legtöbbször tumoros elváltozás áll a háttérben, ezért az alaptünetek észlelése esetén neurológiai, radiológiai és szemészeti vizsgálatok elvégzése indokolt. Gyakori hiba, hogy az exogen obesitas azon eseteire, ahol a zsírszövetbe ágyazott külső nemi szervek kicsinek tűnnek, a Fröhlich-szindróma megjelölést használják, s nem veszik figyelembe, hogy a szindróma egyik kardinális tünete a növekedés elmaradása.

Cushing-szindróma

Tünetei a mellékvesekéreg túlműködésének következtében alakulnak ki. A túlműködés oka lehet a hypophysis adenomája (Cushing-betegség), ritkán a corticotrop relasing factor (CRF) túltermelése, esetleg ectopiás ACTH-képződés miatt bekövetkező kéreghyperplasia, de előfordul a mellékvesekéreg adenomája és carcinomája is. Gyermekkorban a mellékvese primer elváltozásai gyakoribbak. A szindróma klinikumát, diagnosztikáját és kezelését az endokrin hypertóniákkal foglalkozó fejezetben tárgyaljuk.

Hypothyreosis

Hypothyreosisban a testmagassághoz viszonyítva rendszerint kimutatható a testsúlyemelkedés és a jellegzetesen pufók arc, a rövid végtagok és a myxoedema az obesitas benyomását kelti. Különösen a súlyos, congenitalis formák esetén észlelhető ez a kép. Nincsen szó azonban igazi obesitásról. A jellegzetes klinikai kép, a növekedési elmaradás, a mentális retardáció és a csontérés zavara rendszerint útba igazít, a pajzsmirigyfunkciók vizsgálata pedig egyértelműen eldönti a kérdést.

Pseudohypoparathyreosis

Az I. típusú a PTH iránti célszerv-defektust az obesitas, a mentális és szomatikus retardáció, a rövid kéz- és lábközépcsontok jellemzik. Az érintett családok egyes tagjain ez a tünetcsoport a hypocalcaemia nélkül is észlelhető lehet (pseudopseudohypoparathyreosis). A pseudohypoparathyreosis az endokrin obesitas-formák és ritka szindrómákkal járó elhízás csoportjába egyaránt besorolható. Ha a szomatikus jelek alapján felmerül a lehetősége, akkor szérum-Ca- és PTH-vizsgálat végzendő: a hypocalcaemia mellett emelkedett PTH-szint mérhető. A betegség autoszómális domináns öröklődésű (gl: 20q13.2-13.3).

A növekedési hormon hiánya

A hGH-hiány klinikai következményeit illetően kisdedkortól kezdve a növekedési retardáció áll az előtérben, amellet azonban az egyébként részarányos testalkatú gyermekeknél bizonyos fokú obesitas, ami főként a törzsre lokalizálódik, szintén észlelhető lehet.

A hGH-kezelés a hiányállapot ezen következményeit is megszünteti.

Polycystás ovárium szindróma (POS)

Az elhízásban észlelhető inzulinrezisztencia serdülő lányokban a polycystás ovárium szindróma (POS) kialakulásával függhet össze. A POS az ovárium működésének gyakori zavara, fennállásának alapkritériumai az oligo-amenorrhoea, az ovariális hyperandrogenismus és a polycystás ovárium morfológiai képe, de ma már önálló kritériumnak tekinthető az inzulinrezisztencia is. A komplex pathomechanismusban az inzulinrezisztencia kiinduló pontot képez azért, hogy hyperinsulinaemiát, majd ovariális hyperandrogenaemiát indukál. A hyperinsulinaemia hatására az ovárium theca-sejtjeiben közvetlenül fokozódik az androgen termelés, emellett a hyperinsulinaemia megemeli az IGF-I szintjét, ami megnöveli a testosteron és az androstendion elválasztást. Az inzulinhatásra emellett a máj nemihormonkötő fehérje (SHBG) szintézise csökken, ami a szabad androgen szint emelkedéséhez vezet. A mellékvesében pedig az inzulin a DHEA és a DHEA-S termelést serkenti. A testosteron és az androsteron a zsírszöveti aromatáz hatására ösztroinná alakul. A hypophysis FSH elválasztása csökken, ami az LH/FSH arány növekedését okozza. E komplex hormonális változások anovulációhoz és az ovárium cystikus átalakulásához vezetnek. A POS diagnosztikában hasznosítható a hormonális eltérések kimutatása, a metformin kezelés jótékony hatása pedig az inzulinrezisztencia szerepét támasztja alá. Az elhízott serdülők POS-ja esetén a 2TDM kialakulásának rizikója nagy.

Obesitással járó dysmorfiás szindrómák

Az obesitással együtt járó ritka szindrómák közös jellemzői a csont- és izomrendszer különféle deformitásai, a mentális retardációval járó központi idegrendszeri érintettség, a szindrómák túlnyomó többségében a növekedési retardáció, több formában a hypogonadismus. További közös jellemző az örökletes jelleg: némelyik szindróma öröklődésmenete egyértelmű, így genetikai tanácsadást igényel. Az elhízással járó szindrómák főbb tüneteit a 40. táblázat mutatja be.

40. táblázat. Elhízással járó szindrómák klinikai tünetei

Alström-szindróma

- Retina-degeneráció
- Idegi halláscsökkenés
- Obesitas
- Hyperinsulinaemia/2-es típusú diabetes mellitus
- Hypogonadismus
- Vese-, májkárosodás, cardiomyopathia

Bardet-Biedl-szindróma

- Obesitas
- Retinitis pigmentosa
- Hypogonadismus
- Mentális retardáció
- Polydactylia/syndactylia

Carpenter-szindróma

- Obesitas
- Acrocephalia
- Aszimmetriás arc
- Hypogonadismus
- Mentális retardáció
- Brachysyndactylia/polydactylia

Cohen-szindróma

- Obesitas
- Hypotonias izomzat
- Izületek hyperextensibilitása
- Hypogonadismus

Prader-Willi-szindróma

- Obesitas
- Hypotonias izomzat
- Mentális retardáció
- Hypogonadismus
- Acromicria
- Jellegzetes arc-karakter

Alström szindróma

Az obesitas mellett a retinadegeneráció és az idegi halláscsökkenés tartozik a fő tünetek közé. Hyperinsulinaemia, csökkent glukóz-tolerancia, esetenként 2-es típusú diabetes mellitus is igazolható lehet. Az életkilátásokat a cardiomyopathia és a vesekárosodás határozza meg. Hypogonadismus előfordulhat. Öröklődése autoszomális recesszív (gl: 2p12.1).

Bardet-Biedl-szindróma

Fő tünetei az obesitas mellett a retinitis pigmentosa, a hypogonadismus, a mentális retardáció és dysmophiás végtagok: polydactyilia, syndactyilia, rövid ujjak. A termet általában alacsony. Chronicus vesebetegség is gyakran társulhat. További congenitalis rendellenességek: cataracta, nystagmus, strabismus, süketség, parciális facialis paresis. Szívfejlődési zavar és a gyomor-bél rendszer anomaliái fordulhatnak elő. Öröklődése autoszomális recesszív, 14 genetikai típusa ismert (gének és lókuszek: BBS1-11q13.1, BBS2-16q13, BBS-3p13-12, BBS4-15q22.3-23, BBS5-2q31, BBS6-20p12.2, BBS7-4q27, BBS8-14q32.1, BBS9-7p14, BBS10-12q, BBS11-9q33.1, BBS12-4q27, BBS13-17q23, BBS14.)

Carpenter-szindróma

Az obesitas mellett jellemzi a féloldali aszimmetrikus acrocephalia, amely a koponyacsontok varratainak intrauterin elcsontosodása következtében jön létre; az aszimmetriás arc, esetenként hypertelorismussal; brachymesophalangia, syndactyilia (gyakran brachy-syndactyilia) és polydactyilia. Egyéb csontrendszeri eltérések is előfordulnak; congenitalis vitium, hernia, mentális retardatio aminoaciduriával is jelen lehet, s gyakran társul epeútatresia, hydronephrosis is. A tünetcsoport autoszomális recesszív öröklődésű (gén: RAB23, Gl: 6p12.1).

Cohen-szindróma

A tünetegyüttesre az obesitas, a hypotonia, az ízületek hyperextenzibilitása, furcsa arckifejezés és mentális retardáció jellemző. A furcsa arckifejezés abból adódik, hogy széles az orrgyök, rövid a felsőajak; micrognathia, maxillaris hypoplasia lehet jelen; rendszerint nyitott a száj s nagy felső centralis incisivus is észlelhető lehet. Esetenként más abnormalitások is fellelhetők: myopia, strabismus, keskeny kéz és láb, rövid metacarpusok, fokozott lordosis. Öröklődése autoszomális recesszív (gén: COH1, gl: 8q22.2).

Prader-Willi-szindróma

Az obesitas mellett a hypotoniás izomzat, a hypogonadismus, a mentális retardáció, valamint a típusos arc és az acromicria jellemzik. Újszülött- és korai csecsemőkorban már feltűnik az izomhypotonia, ami kifejezett mértékű is lehet. Az obesitas kisdedkortól fokozatosan alakul ki, de legjellemzőbb a hatéves kortól induló kezdet. Gyermekkorban már nagyfokú elhízás lehet jelen, s rendszerint ekkorra súlyos mértékű a mentális retardáció is. Az acromicria már kisdedkortól kezdve feltűnik, s a halszerű száj, nyomott orr, mandula formájú szemek miatt jellegzetessé válik az arckifejezés. A növekedés üteme lassú. Gyakori a cryptorchismus, nyilvánvalóvá válik a fejlődéssel a hypogonadismus is. A vezető tünetekhez számos egyéb fejlődési zavar (strabismus, microdontia, zománchypoplasia társulhat). Gyakoriak a bizarr étkezési szokások; nem ritka a diabetes mellitus kialakulása, mely a felnőtt típusnak felel meg. Holm és Cassidy kritérium-rendszere az ún. fő-, mellék- és kiegészítő kritériumok pontozásával könnyíti a diagnózis megállapítását az egyes életkorokban.

A tünetek és az anyagcsere-eltérések kialakulásának oka a 15p11-13 kromoszóma- régió különböző eltérései. Az esetek 70–75%-ában a régió paternális eredetű részének deléciói mutathatók ki, 20–25%-ában maternalis disomia észlelhető, 2–5%-ban az imprinting centrum mutációi vannak jelen, 1% körül pedig kiegyensúlyozott transzlokáció található. A betegség autoszomális domináns módon öröklődik.

Monogénes elhízásformák

Az ún. monogénes elhízás-formák nagyon ritkák. A leptinhiány és leptinreceptor-defektus, a POMC- α -MSH rendszer defektusai és az energiaháztartás zavarát okozó eltérések tartoznak ebbe a csoportba.

Közös jellemzőjük az autoszómias recesszív öröklődés (a melanocortin-4-receptor-hiány kivételével), a korai kezdet, a nagyfokú hyperphagia és a csatlakozó neuroendokrin rendellenességek (hypogonadismus, hypogonadismus, hypadrenia vagy hypothyreosis).

Congenitalis leptinhiány

A leptin gént (LEP) a 7 q31.3 kromoszóma-regióban lokalizálták. Súlyosan elhízott, igen alacsony leptin szinttel rendelkező gyermekeben a leptin gén homozigóta frameshift mutációját (Gly33), illetve Arg-Trp váltást eredményezett missense mutációját mutatták ki. Az érintettek elhízása korai kezdetű volt. Az esetek leírása bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a leptin, a fehér zsírszövetben termelődő, 167 aminosavból álló polypeptid az energiaháztartás regulációjában humán vonatkozásban is meghatározó szereppel bír.

Congenitalis leptin hiány kezelésében a rekombináns leptin készítmény alkalmazása hatásosnak bizonyult.

Leptin receptor defektus

Az első eseteket egy család tagjainál írták le először, akiknél elhízást és hypophysis működésének zavarát észlelték. A leptin receptor génjének (LEPR - gl:1p31) mutációja a transzkripció során kóros splicinghoz vezetett, emiatt a leptin hatás kialakulása elmaradt. A hyperphagia, a korai és súlyos fokú elhízás mellett növekedési elmaradást, a hypogonadorop hypogonadismus jeleit és szekunder hypothyreosist észleltek. Igazolódott, hogy a funkcióképes leptin receptor nem csak a testsúly szabályozásához, hanem a serdüléshez és a hypophysis normális működéséhez is szükséges. A leptin receptor defektusban a rekombináns leptin adása nem jön szóba.

Prohormon konvertáz 1 (PCSK1) defektus

A PCSK1 gén (gl: 5q15-21) által kódolt enzim az energiaháztartás regulációjában szerepet játszó hormonok szintézisét segíti elő a prohormonok hormonokká történő konvertálásával. A gén heterozigóta mutációját először egy gyermekkorra óta elhízott nőbeteg esetében írták le. A glükóz-anyagcsere zavara posztprandiális hypoglycaemiával és emelkedett proinzulinszittel járt együtt, emellett hypogonadotrop hypogonadismus és hypocortisolismus is észlelhető volt. A gén ritka mutációi gyermekkorban extrém fokú elhízás kialakulását okozzák. Az PCSK1 enzim hatása egyaránt szükséges a proinsulin – insulin, a proopiomelanocortin (POMC) – α -melanocytá stimuláló hormom (α -MSH) és a proglucagon – glucagon-like peptid 1 átalakulásához.

POMC hiány

Először súlyos korai gyermekkori elhízással, adrenális insufficienciával és a hajzat vörös pigmentációjával két esetet írtak le. A yellow obese egereken végzett vizsgálatok eredményei alapján az α -MSH és a POMC gén (gl: 2p23.3) esetleges szerepe vetődött fel. Egyik páciens estében a gén két mutációja az ACTH illetve az α -MSH szintézisét befolyásolta, a másik páciensben talált mutáció pedig a POMC transzlációját akadályozta meg. Korai kezdetű gyermekkori elhízást a POMC szintézis defektusa okozhat.

Melancortin 4 receptor (MC4R) defektus

1998-ban két munkacsoport is beszámolt arról, hogy a humán MC4R gén (gl: 18q22) mutációi az elhízáshoz vezetnek. A MC4R a központi idegrendszeri struktúrákon expresszálódik, a táplálékfelvétel és az energiaháztartás szabályozásában fontos szerepet játszik. Az MC4R mutációi a korai kezdetű, súlyos gyermekkori elhízás kialakulásában játszanak szerepet. Öröklődésük autoszómális domináns, a heterozigóta esetek is elhízottak. Az MC4R defektus a leggyakoribb monogénes elhízás-forma. Egyes elhízott populációkban 0,5–6% gyakorisággal mutatható ki. Eddig több mint 70 mutációt írtak le. A génmutáció relatíve nagy gyakoriságát valószínűleg a heterozigóta jelleg tartja fenn, valamint az, hogy nem befolyásolja a reprodukciót és a fertilitást. A leggyakoribb MC4R variánsok a V103I és az I251L. A MC4R defektus kezelése nem megoldott.

Az adrenoreceptor β -3 (ADRB3) gén polimorfizmusa

Az ADRB3 a lipolízisben és a hőtermelésben játszik szerepet. Az ADRB3 gén (gl: 8p12-11) Arg64Trp variánsának az elhízással való összefüggését számosan tanulmányozták. Kimutatták, hogy a polimorfizmus csökkent lipolytikus aktivitással jár. Majd egy metaanalízis azt találta, hogy az ázsiai populációban szignifikáns összefüggés van a polimorfizmus és az elhízás kialakulása között, fehérek esetében viszont ez nem volt megerősíthető.

Az uncoupling proteinek (UCP) polimorfizmusai

Az uncoupling proteinek a barna zsírszövet (BAT) belső mitochondriális membránján elhelyezkedő fehérjék, melyek szerepe meghatározó az un. protonvezetési út működésében. A hőtermelés zavara kialakulásában az UCP1 gén (gl: 4q31.1) és az UCP2 gén (gl: 11q13.4) számos polimorfizmusának szerepét tanulmányozták. Az UCP-1-3826 A/G polimorfizmus elhízással való összefüggése ellentmondó eredményekkel járt. Egy hazai vizsgálat az UCP-2-exon 8 del/ins polimorfizmus elhízással való összefüggését mutatta ki, míg az UCP-2-866 G/A polimorfizmus esetében az elhízás kisebb rizikóját igazolta.

Az ún. egyszerű elhízás

A kifejezést azon elhízás-formákra használjuk, amelyekben az endokrin rendszer elsődleges betegségei nem mutathatók ki, az elhízás nem dysmorphiás szindróma része, s nem monogénes ártalom következménye. A kialakulásában az exogen tényezők (elsősorban a bőséges táplálkozás és a kevés testmozgás) hatása valószínűsíthető. Nem kétséges azonban,

hogy az elhízás e formájának kifejlődésében genetikus hatások is szerepet játszhatnak, melyek a táplálékfelvétel és az energiafelhasználás regulálása révén befolyásolják a test zsírtartalmát. Az egyszerű elhízásban a *klinikai képet* az egyenletes elhízás jellemzi. A kövérség leginkább a pubertást megelőző fejlődési szakban bontakozik ki. Mérsékelt emelkedett vérnyomás, *striae cutis distensae* észlelhetők lehetnek. A növekedés üteme gyorsult, a csontfejlődés általában akcelerált. A nemi fejlődés is inkább gyorsult; lányokban a megszokottnál korábban jelentkezik a menstruáció. Fiúkon az alhasra lokalizált vastag zsírréteg a hypogonadismus látszatát kelti, de gondos vizsgálattal a penis és a herék általában a kornak megfelelőeknek bizonyulnak.

A gyermekkori elhízás következményei és társuló betegségei

Már a gyermekkori elhízásban kimutathatók a testsúlyfelesleg következtében kialakuló anyagcsere-eltérések, kísérő betegségek, s nagy jelentőségűek az elhízással együtt járó pszichés zavarok. Az elhízás legfontosabb következményeit a 41. táblázaton mutatjuk be.

A szénhidrát-anyagcsere eltérései

Az elhízásban észlelhető anyagcsere-zavarok központjában a gyermekkorban is a szénhidrát-anyagcsere inzulinrezisztenciával, bazális és reaktív hyperinsulinaemiával, és a glukóztolerancia romlásával jellemezhető zavara áll. A vázizomzatban és a májban csökken a glukózfelhasználás, fokozódik a máj glukóztermelése, a triglyceridképződés, mérséklődik az inzulin degradációja és a HDL-C képződés.

A megnövekedett zsírtömeg következtében kialakuló inzulin-rezisztencia inzulin hyperszекреciót indukál (l. később is). A kompenzáló hyperinsulinaemia kimerülésével azonban a glucoreguláció zavarai: a csökkent glukóz tolerancia (IGT), az emelkedett éhomi vércukor (IFG) alakulnak ki, majd a folyamat végén a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) manifesztálódik.

Elhízásban a szénhidrát-anyagcsere zavarai az éhomi vércukor szint mérésével és az orális glukóz teszt (OGTT) végzésével mutathatók ki. Az emelkedett éhomi vércukor-érték (impaired fasting glucose - IFG) esetében az éhomi vércukor-koncentráció 6,1–6,9 mmol/l értékek közé esik.

Csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance - IGT) akkor áll fenn, ha a standard (1,75 g/kg, maximum 75 g glukóz adásával történt) OGTT második órájában a vércukor-

koncentráció a 7,8 mmol/l értéket meghaladja. T2DM-t pedig akkor diagnosztizálunk, ha az éhomi vércukor-koncentráció ismételtén magasabb a 7,0 mmol/l határértéknél, ha az OGTT 2. órájában mért vércukor-koncentráció a 11,1 mmol/l értéket meghaladja.

A T2DM-t egészen a legutóbbi időkig a felnőttkor betegségének tartották. Az utóbbi időszakban, a gyermekkori elhízás gyakoriságával párhuzamosan, világszerte a betegség incidenciájának növekedését észlelik. Emiatt a T2DM szűrését gyermek és serdülőkori elhízásban indokoltnak tartják, ha az elhízás mellett az alábbiak közül legalább két kockázati tényező kimutatható: a T2DM előfordulása az első vagy másodfokú rokonokban, magas T2DM prevalenciával rendelkező etnikumhoz való tartozás, inzulinrezisztencia fennállását valószínűsítő adat (PCOS, AN).

41. táblázat Az elhízás következményei a gyermekkorban

A szénhidrát-anyagcsere eltérései

A glucoreguláció zavarai, 2TDM

A lipoprotein-anyagcsere eltérései

Atherogen dyslipidaemia

Hypertonia

Metabolikus szindróma

Cardiovascularis eltérések

Alvási apnoe

Légzőszervi eltérések

A fizikai teljesítmény csökkenése

Emésztőszervi betegségek

Mozgásszervi betegségek

Pszichés zavarok

Átmenet a felnőttkori elhízásba

Az elhízásban kialakuló dyslipidaemia

Az elhízásban észlelhető dyslipidaemia, amit az össz-koleszterin (T-C), az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (LDL-C) és a triglycerid (TG) szérumszintjének emelkedése mellett a magas denzitású lipoprotein koleszterin (HDL-C) szérumszintjének csökkenése és az ún. small dense LDL molekulák jelenléte jellemez, számos vizsgálat eredményei szerint jelentős szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásának folyamatában. A TG szint emelkedésével és a HDL-C szint csökkenésével járó dyslipidaemiát atherogen dyslipidaemiának nevezi az irodalom. Ezek az eltérések már a gyermekkori elhízásban kimutathatók. Az atherosclerosis folyamata már a gyermekkorban kezdetét veszi.

A hyperinsulinaemia fokozza a májban a szabadzsírsav-felvételt, ami a TG-ben gazdag partikulumok (nagyon kis és átmeneti sűrűségű lipoproteinek - VLDL, IDL) fokozott termelését idézi elő, s ezek lebomlásának eredménye a TG-szaporulat. A TG-ben gazdag lipid-részecskékről a TG a HDL partikulákra kerül. A TG-ben gazdag HDL metabolizmusa ezután felgyorsul, ami a HDL-C szint csökkenését eredményezi. Az LDL-C koncentráció elhízásban észlelt emelkedésének is a megnövekedett VLDL szintézis a fő oka. Emellett az elhízásban gyakran magas a koleszterin bevitel, s ez csökkenti az LDL-C májbeli felvételét. Az atherogenesis folyamatában az oxidált LDL és a HDL antagonizmusa meghatározó jelentőséggel bír. Az oxidált LDL-nek fontos szerepe van az atherosclerosis korai lépéseiben, mint a monocytá infiltráció, a simaizom-sejtek migrációja, az adhéziós molekuláknak az endothelben történő képződése, az antikoaguláns egyensúly felborulása, stb bekövetkeztében. A HDL - a hozzá kötődő enzimek, így a paraoxonáz (PON) hatása révén - megvédi a LDL-t az oxidációtól és akadályozza az atherogenesis folyamatának előrehaladását. Fontos antiatherogen funkciója továbbá az ún. reverz koleszterin-transzport, ami az LDL koleszterin felvételét és a perifériáról a májba történő szállítását jelenti.

A lipoprotein-anyagcsere paramétereinek határértékei életkorfüggőek, azonban még az atherogen dyslipidaemia vonatkozásában sem teljesen egységesek (l. alább).

Az elhízással összefüggő hypertonia gyermek és serdülőkorban

A kérdéskör ismertetésére az endokrin eredetű hypertoniák tárgyalásakor került sor.

A metabolikus szindróma gyermek- és serdülőkorban

Ha az elhízás, a szénhidrát-anyagcsere és a lipoprotein-anyagcsere zavara mellett a hypertonia is észlelhető, már a gyermekkorban felállítható a metabolikus szindróma (MS) diagnózisa.

A metabolikus szindróma koncepciója és az elhízás szerepe

A MS a nagy kardiovaszkuláris kockázattal járó állapotok közé sorolt tünetegyüttes, ami gyakorisága miatt kiemelt jelentőséggel bír. Reaven negyed századdal ezelőtt a gyakori kardiovaszkuláris rizikótényezők egységbe foglalásával alkotta meg a MS fogalmát. Felfogása szerint a glukóz-intolerancia, a dyslipidaemia és a hypertonia gyakori előfordulásának hátterében az inzulinrezisztencia és a hiperinsulinaemia áll. Az elhízást a koncepció megalkotásakor még nem tekintette a tünetegyüttes alkotó részének. Az utóbbi időszak kutatási eredményei viszont bizonyították, hogy a MS kialakulásában a centrális (viscerális) zsírszövet játszik meghatározó szerepet.

A metabolikus szindróma kialakulása

Az elhízás talaján kifejlődő inzulinrezisztencia szerepe a MS alkotó részeit jelentő állapotok kialakulásában bizonyítottan tekinthető. Bebizonyosodott ugyanis, hogy a hasi zsírszövet nem csupán passzív zsírraktár, hanem endokrin szervnek tekinthető. A zsírszövetben hormonszerű anyagok, ún. adipocitokinek termelődnek. Ezek közül a leptint, az adiponektint, a rezisztint, a tumornekrózis faktor- α -t és az interleukin-6-ot emelhetjük ki. Centrális elhízásban az adiponektin termelődése csökken, a többi adipocitokin termelése pedig fokozódik. Ezek a változások szoros korrelációt mutatnak az inzulinrezisztencia kialakulásával, különösen az adiponektin szint csökkenését tartják meghatározónak.

A viscerális zsírszövet további fontos sajátossága, hogy fokozott érzékenységgel rendelkezik a szabad zsírsavak (FFA) mobilizációját előidéző hatások iránt. Elhízásban a zsírszövetből fokozott mennyiségben kiáramló FFA fokozza a hepatikus glükogenezist, a trigliceridek és very low density lipoproteinek (VLDL) termelését, az izomszövetben pedig inzulinrezisztenciát vált ki, emellett növeli a β -sejtek inzulinelválasztását is, s ezúton járul hozzá a metabolikus szindróma kifejlődéséhez. Kiderült az is, hogy a peroxiszóma proliferációt aktiváló receptor (PPAR) rendszer is fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában. A PPAR- γ elhízásban bekövetkező csökkent aktivitása az inzulinrezisztencia kialakulását segíti elő, a receptor-rendszer aktiválása viszont fokozza az inzulinérzékenységet és javítja a szénhidrát-anyagcserét.

Az inzulinrezisztencia által kiváltott hiperinsulinaemia egy ideig megfelelő kompenzációt biztosít, majd amikor az inzulinszekréció az inzulinrezisztencia fokozódásával már nem képes lépést tartani, a glukóztolerancia csökkenése és a vércukor-szint emelkedése következik be. A hiperinsulinaemia hozzájárul emellett a lipoprotein anyagcsere eltéréseinek kialakulásához

is. A hyperinsulinaemia emellett a szimpatikus idegrendszer és az angiotensin-aldosteron rendszer aktivitásának fokozása útján hypertóniát indukál.

A metabolikus szindróma diagnosztikája, kritérium-rendszerek gyermekkorban

A viscerális obesitas szerepének felértékelődése a MS kialakulásában a diagnosztikus kritériumok változását vonta maga után. A diagnosztikus kritériumok között helyet kapott az elhízás minősítésére vonatkozó paraméter is. A korábbi kritériumok alapvetőnek tartották az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia jelenlétének kimutatását, míg a későbbi kritérium-rendszerekben ehelyett a centrális elhízás haskörfogat alapján történő megállapítása szerepel. A gyermekkorban alkalmazható kritérium-rendszer kidolgozása a felnőttkori kritérium-rendszerek adaptációjával valósult meg (42. táblázat).

42. táblázat A metabolikus szindróma kritériumai gyermek- és serdülőkorban

Az ATP kritérium-rendszer módosítása, Cook és mtsai,

- abdominális elhízás: derékkörfogat ≥ 90 percentil
- emelkedett triglycerid-szint: 10 év felett: $\geq 1,24$ mmol/l
10 év alatt: $\geq 0,99$ mmol/l
- csökkent HDL-C koncentráció: $< 1,03$ mmol/l
- emelkedett vérnyomás: ≥ 90 percentil
- emelkedett vércukor-szint: $\geq 6,1$ mmol/l

IDF kritérium-rendszer módosítása, 10-16 év között

- abdominális elhízás: derékkörfogat ≥ 90 percentil
- emelkedett triglycerid-szint: $\geq 1,7$ mmol/l
- csökkent HDL-C koncentráció: $< 1,03$ mmol/l
- emelkedett vérnyomás: ≥ 130 Hgmm syst. vagy
 ≥ 90 Hgmm diast.
- emelkedett vércukor-szint: $\geq 5,6$ mmol/l

Megjegyzés: 6–<10 évesek: a MS diagnózisa felállítása nem ajánlott,
>10 évesek: az IDF felnőttekre vonatkozó kritériumai alkalmazhatók

Cook és mtsai a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) kritérium-rendszert módosították, mely a centrális elhízás fennállását a hypertóniával, az emelkedett triglicerid szinttel és a csökkent HDL-C koncentrációval, továbbá az éhomi vércukor-szint emelkedésével egyenrangúnak tekinti. A szindróma fennállása kimondható, ha az öt összetevőből három jelen van. Az International Diabetes Federation (IDF) pedig saját felnőttkorra vonatkozó kritérium-rendszerét módosította, mely már alapkritériumnak minősíti a centrális elhízást, és a MS-t akkor tartja megállapíthatónak, ha a centrális elhízás mellett a hypertonia, az emelkedett triglicerid szint, a csökkent HDL-C koncentráció és az emelkedett éhomi vércukor szint közül legalább még kettő kimutatható.

A gyermekkori MS diagnosztikus kritérium-rendszerével kapcsolatos ellentmondások miatt az is felmerült, hogy gyermek és serdülőkorban elhízás gondozása során a MS szindróma kórismézése helyett inkább az *egyéni rizikótényezők számbavételét* és azok befolyását tűzzük ki célul. E felfogást erősítette, hogy az elmúlt évtizedben a MS-ről szindrómáról szakmai vita bontakozott ki, ami megkérdőjelezte az önálló entitás létjogosultságát. A vita azzal zárult, hogy a MS összetevőinek kimutatására való törekvés az orvosi gyakorlatban feltétlenül hasznos, mert a legfontosabb kardiovaszkuláris és metabolikus rizikótényezők felismerését eredményezi. Ugyanakkor az is megfogalmazódott, hogy MS valamely összetevőjének azonosítása esetén a többi tényezőt is keresni szükséges, továbbá szükséges azon rizikótényezők számba vétele is, melyek nem szerepelnek a MS kritériumai között. Ez vezetett el a felnőttek vonatkozásában a globális kardiovaszkuláris illetve a kardiometabolikus kockázat fogalmának kialakulásához. A gyermekgyógyászatban is felmerült az egyéni rizikó status felmérésének igénye, aminek során esetenként számos rizikótényező figyelembe vétele szükséges. Az egyéni rizikó status ismerete az egyénre adaptált holisztikus szemléletű kezelést alapja lehet. Jelenleg azonban még nem állnak rendelkezésre olyan prospektív tanulmányok, melyek eredményei alapján az egyes rizikótényezők súlya a globális rizikó alakulásában biztonsággal megítélhető lenne.

Endokrin eltérések

A növekedési hormon – inzulinszerű növekedési faktor-I-tengely működése

Gyermekekori elhízásban a GH elválasztását fokozó stimulációs tesztekben és a GH-RH adását követően is a GH elválasztás kapacitásának csökkenését mutatták ki. A csökkent GH elválasztás magyarázatát keresve emelkedett IGF-I szinteket demonstráltak. Ennek oka az lehet, hogy az IGF-I képződést a GH-n kívül az inzulin is fokozza, hiszen a hyperinsulinaemia

elhízásban gyakori eltérés. A hyperinsulinaemia okozta megnövekedett IGF-I képződés feed back hatással csökkenti a GH szintet. E elhízásban csökken az IGF-I biológiai aktivitását befolyásoló specifikus kötőfehérje (IGFBP-1) termelődése is, és ez úton az IGF-I hatás fokozódása következik be. Mindezek miatt az elhízott gyermekek testmagassága a csökkent GH elválasztás ellenére is ez nagyobb a normális testsúlyú kortársakénál.

Pajzsmirigyműködés

Gyermekekori elhízásban általában normális pajzsmirigyműködés észlelhető, az érintettek egy részében azonban enyhe fokú pajzsmirigy diszfunkció fordul elő. Leggyakrabban az FT₃ koncentráció enyhe emelkedése, ritkábban mérsékelt emelkedett TSH szint mutatható ki, az FT₄ szint viszont általában normális. Az FT₃ és a TSH szintek az elhízottak BMI-SD értékeivel korrelálnak. Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia és pajzsmirigyműködés eltérései összefüggésének megítélése viszont nem egyértelmű. Az FT₃ szintek változását inkább adaptív jellegűnek tartják; háttérben az energia-felvétellel és tápláltsággal összefüggő faktorok állhatnak. Az elhízás étrendi kezelésére a pajzsmirigyhormon eltérések rendeződnek.

A mellékvesekéreg működése

Elhízott gyermekekben a cortisol szérumszintje, vizelettel ürített napi mennyisége, valamint a szabad cortisol szint normálisnak bizonyult, és megtartottnak találták a cortisol elválasztásának napi ritmusát is. A cortisol termelés üteme azonban fokozottnak adódott. Ezt az ellentmondást a zsírszövet fokozott cortisol metabolizmusának ismerete oldja fel, ami a plazma kissé emelkedett ACTH szintjének következménye. A fokozott ütemű cortisol termeléssel korai androgen produkció is együtt járhat. A mellékvesekéreg hormontermelésének fokozása ACTH stimulációs tesztben normális eredménnyel jár, és normálisnak bizonyul dexamethason szuppressziós teszt eredménye is.

A here hormontermelése

Elhízott és normális testsúlyú fiúk szérumszintje általában megegyezik, de az elhízottak válasza choriogoninra rendszerint szerényebb. A nemi hormonkötő globulin (SHBG) koncentrációja is kisebb lehet, ami viszont növeli az elhízottak szabad T szintjét. A szérumszintet fiúk elhízásában emelkedettnek találták, a klinikai feminizáció jelei nélkül. A zsírszövet szerepe androgének oestrogénekké történő konverziójában jelentős; kedvező, hogy ez relatív rezisztenciával jár együtt az oestrogénekkal szemben. Az obesitással

járó szindrómák egy részében szekunder hypogonadismus is észlelhető, az ugyancsak obesitással járó Klinefelter-szindrómában viszont primer testicularis funkciózavar áll fenn.

Ovariális funkciók

Elhízott leányok esetében gyakran észlelhetők az ovariális működés zavarára utaló klinikai jelek (korai menarche, dysfunkcionális méhvérvzés, irreguláris menses, hirsutismus, ováriumcysták). A hyperoestrogenismus oka a zsírszövet androgen-oestrogen konverziójának jelentős kapacitása. Az SHBG csökkent koncentrációja pedig növeli a szabad oestrogen mennyiséget. Az elhízott lányok inzulinrezisztenciája hyperinsulinaemiát, majd ovariális hyperandrogenaemiát indukál, aminek hatását a csökkent SHBG szint még fokozza is, s e változások hozzájárulnak a komplex pathomechanizmusú POS kialakulásához (l. előbb). A hypothalamikus obesitas-formákra a primer hypogonadismusra jellemző leletek nyerhetők.

D-vitamin ellátottság és szükséglet

Elhízott gyermekek körében nagyobb arányban észlelhető D-vitamin-hiány, aminek oka a nem kielégítő bevitel az egészségtelen táplálkozás miatt, és a megnövekedett zsírszövet fokozott D-vitamin visszatartása (szequesztrációja) lehet. Az elhízott gyermekek D-vitamin szükséglete emiatt nagyobb, mint a normális testsúlyú kortársaké. A nem kielégítő D-vitamin ellátottság gyakran csökkent Ca-bevitellel társul. A szérum PTH szintje emelkedett a normális testsúlyúak eredményeihez viszonyítva és a testsúlyfelesleg mértékével korrelál. D-vitamin hiányban csökken az inzulin szekrécója és fokozódik az inzulinrezisztencia. D-vitamin hiányos elhízott gyermekekben emiatt növekszik a 2TDM kialakulásának veszélye.

Kardiovaszkuláris eltérések elhízásban

Az elhízással együtt járó hypertonia, mint láttuk, önmagában vagy a metabolikus szindróma részjelenségeként már a gyermekkorban észlelhető lehet. Kialakulásában a hyperinsulinaemia miatt növekvő Na reabszorpció, valamint a fokozott szimpatikus hatás és a renin-angiotenzin rendszer túlműködése játszik szerepet. Az elhízásban kialakuló hypertóniát (obesity related hypertension) emiatt a szekunder hypertonia csoportba sorolhatónak tartják. A hypertóniás elhízottakban balkamra-hypertrophia alakul ki, ami ultrahangvizsgálattal már a gyermekkorban is kimutatható lehet.

Légzőszervi eltérések és alvási apnoe elhízásban

A gyermekkori elhízás súlyosabb formáiban alveolaris hypoventilláció fordulhat elő. Észlelhető lehet az alvási apnoe szindróma is, ami az alvási zavar mellett obstruktív jellegű hypopnoe vagy apnoe előfordulását jelentheti, emellett hipertenzióval és kardiometabolikus eltérésekkel járhat együtt. Ismertté vált az is, hogy az elhízás és az asthma bronchiale társulása estén az elhízással járó inzulinrezisztencia rontja az asthma kontrolálhatóságát. Ennek alapja az lehet, hogy a zsírszövetben termelődő adipocytokinek az interleukin rendszeren keresztül fokozhatják a légúti allergiás gyulladást.

A fizikai teljesítmény csökkenése elhízásban

Az elhízottak fizikai teljesítő képessége alacsonyabb, mint a normális testalkatú kortársaké. Ez a testsúlyfeleslegnek a cardiorespiratoricus funkciókra gyakorolt negatív hatásaival magyarázható.

Emésztőszervi betegségek elhízásban

Az elhízott gyermekek körében az epekövesség nem ritkaság. Észlelhető lehet a nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) fennállása is. Kialakulásában az inzulinrezisztenciának/ hyperinsulinaemiának és a fokozott szabadzsírsav terhelésnek van meghatározó szerepe. A triglyceridek májsejtekben történő felhalmozódása mellett gyermekkorban a fibrózis és a cirrhosis ritkán alakul ki. A NAFLD felismerése a májenzimek vizsgálatával és ultrahang-vizsgálattal lehetséges. Specifikus kezelése nincs; kiegyensúlyozott táplálkozás, súlycsökkentés ajánlott.

Az elhízással összefüggő vesekárosodás

Az elhízás súlyosságával párhuzamosan már gyermekkorban is microalbuminuria, proteinuria válhat észlelhetővé, glomeruláris károsodás és a GFR csökkenése következhet be. A progresszív funkcióromlás az inzulinrezisztenciával/hyperinsulinaemiával és az általuk okozott hypertóniával és atherogen dyslipidaemiával is összefügg. Tubuluskárosodás is kialakulhat, amit az elhízott gyermekek fokozott β_2 -microglobulin ürítése jelezhet.

Mozgásszervi betegségek elhízásban

Gyermekkori elhízásban a testsúly okozta fokozott terhelés miatt a lábboltozat süllyedése (lúdtalp), a Blount-kór (szerzett genua vara) és a Perthes kór gyakrabban fordul elő, mint a normális testsúlyú kortársakban.

Bőrelváltozások elhízásban

A gombás bőrfolyamatok, az intertrigo és a furunculosis a gyermekkori elhízásban is gyakran fordulhat elő. Kifejezett elhízás esetén striák, az androgén-túlsúllyal járó elhízás-formákban pedig hirsutismus megjelenésével találkozhatunk. Észlelhető lehet az acanthosis nigricans is. Ilyen esetekben az inzulinrezisztencia kifejezettebb, mint egyszerű obesitásban, s emiatt az acanthosis nigricans elhízásban az inzulinrezisztencia fizikális markerének tartják.

Pszichés zavarok elhízásban

A gyermekkori elhízás egyik pszichológiai aspektusa, hogy pszichés zavarok elhízáshoz vezethetnek. A másik aspektust pedig az elhízás következtében kialakuló pszichés zavarok jelentik. Ezek forrása a társadalomban széles körben élő kövérségellenes attitűd, amivel az elhízott gyermekeknek korán szembesülniük kell. Társaik csúfolják, s kevésbé tolerálják őket. A túlsúlyos gyermekek emiatt elfordulnak társaiktól, kivonják magukat a közös megmozdulásokból. Mindez szociális izolálódáshoz, depresszió kialakulásához vezethet. Serdülőkorban a zavarok még fokozódhatnak is. A diéta további pszichés problémák forrása lehet: a testsúly csökkenését az elhízott gyermekek az önkép és a testintegritás fenyegetettségeként élhetik meg, ami depressziójuk fokozódásához vezethet.

Az elhízásban észlelhető anyagcsere-zavarok vizsgálati lehetőségeit fentebb már érintettük. A *kísérő betegségek feltárásában* az előzmények részletes tisztázása, az alapos, a várható problémákra kiterjedő fizikális vizsgálat és a szakma szabályai szerint kezdeményezett kiegészítő vizsgálatok segítik az alapellátó orvost. A pszichés zavarok feltárása pedig az eredményes kezelés feltétele.

Átmenet a felnőttkori elhízásba

A gyermek- és serdülőkori elhízás legfontosabb káros következménye a felnőttkori elhízásba való átmenete. Ennek az esélye annál nagyobb, minél inkább a gyermekkor későbbi szakaszában jelentkezik az elhízás és minél nagyobb a súlyfelesleg. Az adolescens korú elhízottak közel 80%-a válik kövér felnőtté. Az összefüggés másik oldala, hogy az elhízottak jelentős hányada, kb. egy harmada gyermekkorában kövér volt, a súlyosan elhízottak esetében ez az arány akár fél vagy három negyed is lehet.

A gyermekkori elhízás kezelése és megelőzése

A gyermek- és serdülőkori elhízás kezelése komplex feladat: magában foglalja a megfelelő étrend folytatását, a fizikai aktivitás fokozását és a szükséges pszichés támogatás biztosítását.

A kezelés célja kettős: a közvetlen cél a testsúly csökkentése illetve további növekedésének a meggátlása, a hosszabb távra szóló cél pedig az, hogy az elhízott megismerje a fogyást biztosító kiegyensúlyozott táplálkozás követelményeit, megtanulja a fizikai aktivitást fokozó tréning módszereit, életmódjába beépítse az egészséges táplálkozás és életmód eléréséhez szükséges teendőket. A kezelésének lehetőségeit a 43. táblázat mutatja.

Az étrendi kezelés a gyermek-és serdülőkori elhízásban

Az étrendi kezelés célja és követelményei

Az étrendi kezelés célja elhízásban, hogy az energiafelvétel csökkentése révén a negatív energiamérleg kialakulását és ez által a testsúlycsökkenés bekövetkezését segítse elő.

43. táblázat. Az elhízás komplex kezelésének lehetőségei

Étrendi kezelés

A kiegyensúlyozott táplálkozás követelményeinek betartása

Kiegyensúlyozott táplálkozás az energiabevitel csökkentésével

Nagyon alacsony energiatartalmú diéta (VLCD)

A fizikai aktivitás fokozása

Az étrendi kezelés és a fizikai aktivitás együttes alkalmazása

A gyógyszeres kezelés alkalmazása

Pszichés támogatás, a magatartás-terápia módszereinek alkalmazása

Az étrendi kezelés során alkalmazott étrendnek több feltételt kell kielégíteni. Alapvető hogy, a kezelés során a test zsírtartalmának csökkenésével együtt ne csökkenjen a zsírmentes testtömeg, fehérjevesztés ne következzen be, a testsúlycsökkenés ne járjon anyagcserezavar kialakulásával és az alkalmazott étrend biztosítsa a növekedés folyamatának töretlenségét. Fontos, hogy a diéta ne járjon kifejezett éhségérzettel, és bevezetése ne okozzon pszichés

feszültséget. A bevezetett étrend biztosítson lassú, de érzékelhető fogyást, majd a testsúly megtartását.

Az étrendi kezelés fokozatai

Az alkalmazandó étrend az elhízás súlyosságának függvénye.

Az elhízás enyhe eseteiben elegendő lehet a kiegyensúlyozott, egészséges táplálkozás követelményeinek betartása, ami lényegében a kilengések megszüntetése révén vezet az energiabevitel csökkentéséhez.

Közepes fokú elhízás esetén már szükség lehet arra, hogy az energiabevitel nagyságát előírjuk, és ennek érdekében az étrendben egyértelmű megszorításokat tegyünk, ügyelve kiegyensúlyozottságának biztosítására.

Kifejezett elhízásban, különösen súlyos szövődmény egyidejű fennállásakor, szigorú megszorításokra, igen alacsony energiatartalmú diéták alkalmazására is szükség lehet.

A kiegyensúlyozott táplálkozás követelményeinek betartása

A táplálkozás akkor kiegyensúlyozott, ha az energia- és tápanyagbevitel az élettanilag indokolt szükségletet teljes mértékben kielégíti és a tápanyagok egymás közötti aránya optimális.

A gyakorlatban az egyes táplálék-csoportok fogyasztására vonatkozó követelményeknek a *helyes táplálkozás piramisa* előírásainak betartásával tehetünk eleget. A korábbi USDA élelempiramis (1992) talapzatát a teljes kiőrlésű lisztből készült kenyerek, gabonafélék, rizs, tésztafélék alkotják; felette a zöldségfélék, főzelékek, illetve a gyümölcsök helyezkednek el; majd a tej és tejtermékek, illetve a húsfélék, tojás, hüvelyesek, olajos magvak következnek; a piramis csúcsára szorulnak a zsírok, olajok és az édességek. Az újabb Harvard élelempiramis (2003) talapzatát a teljes kiőrlésű gabonai termékek és a növényi olajok képezik, felettük a zöldségek és a gyümölcsök helyezkednek el, a rizs, fehérkenyér tészták pedig felkerültek a piramis csúcsára.

A *praktikus teendők* a fentiekből következnek. Kerülni kell a magas zsírtartalmú húsok, tejkészítmények fogyasztását. Az étrendben kapjanak nagyobb hangsúlyt a cereáliák, zöldségek, gyümölcsök, tehát a növényi eredetű, magas rosttartalmú táplálékok. Az ételek, italok cukrozása káros és felesleges. A kielégítő vitamin és ásványi anyag bevitelre is gondolni kell. Szükség lehet a konyhatechnikai szokások változtatására is. Előnybe kell részesíteni a párolást, a vízben főzést és a sütést a bő olajban történő sütéssel szemben. Ügyelni kell arra, hogy főtt és nyers étel egyaránt szerepeljen az étrendben.

Kiegyensúlyozott táplálkozás az energiabevitel csökkentésével

A gyermekkori elhízás étrendi kezelésének következő fokozata, ha a napi energia-bevitel nagyságát előírjuk és a csökkent energia-bevitel mellett törekszünk az étrend kiegyensúlyozottságának biztosítására. Az étrendi kezelés ezen formájának kiinduló pontja az energiaszükséglet meghatározása.

Az elhízott gyermekek energia-szükségletét befolyásolja a nem, az életkor, a fizikai aktivitás szintje és az elhízás mértéke. Az egyes életkorokban és nemeként a normális fejlődést biztosító energiabevitel meghatározása *képletek és táblázatok* segítségével lehetséges. Ha a számított energiabevitelt napi 500 kcal-val csökkentjük, heti fél kg fogyásra számíthatunk.

A napi energiabevitel az elfogyasztott táplálékok *feljegyzése* alapján a kalória-számítás szabályai szerint is meghatározható. A feljegyzések alapján meghatározott energia-bevitelt először napi 250, majd 500 kcal-val célszerű csökkenteni.

A napi energiabevitelt *tapasztalatok* alapján is megállapíthatjuk. Életkortól függően 1000–1200 kcal (4,2-5,0 MJ) energiatartalmú és a tápanyag-összetevőket optimális arányban tartalmazó étrend alkalmazásával általában testsúlycsökkenés érhető el. Alkalmazása mintaétrendek összeállításával segíthető.

A csökkent energiatartalmú *diéta összeállítása* nagy körültekintést igényel. Az étrend legyen zsírszegény. A napi energiabevitelnek csak 25–30%-a származzék zsírból. A növényi zsír kedvezőbb, mint az állati eredetű zsiradék. A többszörösen telítetlen, az egyszeresen telítetlen és telített zsírsavak aránya 15:12:7% legyen. A szénhidrátfogyasztás az energia-bevitelnek 50–55%-át fedezze. Az étrend poliszacharidákat tartalmazzon inkább, a natív cukrok kerülése kívánatos. Az energiatartalom 15–20%-a származzon fehérjéből. A fehérjebevitel mintegy fele teljes értékű (komplett esszenciális aminosav-készlettel rendelkező) állati eredetű fehérje legyen. Az étrendben a rostús növényi eredetű táplálékok megfelelő mennyisége is fontos, az elemi rost kívánatos mennyisége legalább 0,5 g/kg/nap. Hangsúlyozzuk az elegendő folyadékbevitelt: ez életkortól függően 1,5–2 liter legyen, lehetőleg kalóriamentes, szénsavmentes ásványvíz. Napi ötszöri étkezés ajánlott, hogy elkerüljük a közti étkezéseket, a nassolást.

A nagyon alacsony energiatartalmú diéta és az ún. fehérje-megőrző részleges éhezés

Gyermekek és serdülők súlyos elhízásában, amikor a testsúly meghaladja az ideális testsúly 170%-át és különösen, ha szövödmény is fennáll, még szigorúbb étrendi megszorításra lehet szükség. Az energiabevitel ilyenkor napi 600–900 kcal, s a táplálék ideális testsúlyra számítva 1,5–2,0 g/kg magas biológiai értékű fehérjét tartalmaz. A nagyon alacsony energiatartalmú

diéta (very low calorie diet - VLCD) az ún. liquid formula alkalmazását jelenti, a fehérjéket, szénhidrátot, vitaminokat és ásványi sókat poralakban tartalmazza, ami itallá keverhető. Az ún. fehérje-megőrző részleges éhezés (protein sparing modified fast - PSMF) esetén a fehérjeszükséglet biztosítása állati fehérjék adásával történik, s a diéta 1g glukóz/ideális testsúly kg glukózt, ásványi sókat és vitaminokat tartalmaz. Ezek a módszerek az egyéni válaszreakciók különbözősége miatt csak szakértő intézmény nagyon szigorú ellenőrzése mellett alkalmazhatók.

A fizikai aktivitás szerepe a gyermek- és serdülőkori elhízás kezelésében

A fizikai aktivitás fokozásának célja elhízásban az, hogy az energiafelhasználás növelésével a pozitív energiamérleg megszűnését és ezáltal fogyást idézzon elő. A fizikai aktivitásra bekövetkező testsúlycsökkenés meghatározóan a test zsírtartalmának csökkenéséből adódik, a zsírmentes testtömeg pedig nem csökken, így bizonyos mértékű testátépítést is eredményez.

A fizikai aktivitás kedvező hatásai elhízásban

A fizikai aktivitásnak a zsírszövet anyagcseréjére kifejtett hatásai következtében csökken a szervezet zsírtartalma, ami a zsírsejtek térfogatának csökkenéséből adódik. A fizikai aktivitás kedvezően befolyásolja a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere következményes zavarait. Az inzulin-érzékenység növekszik, csökken a hyperinsulinaemia mértéke, a glukóztolerancia javul. Javulás következik be a lipid-paraméterekben is, és a vérnyomás csökkenése is bekövetkezik. A rendszeres tréning fokozza a fizikai teljesítőképességet és kedvező pszichés hatása is van: növeli a motivációt, fokozza az önbizalmat.

A mozgásprogram kialakításának szempontjai

Az elhízott gyermekek és serdülők adekvát mozgásprogramjának összeállításakor körültekintően kell eljárni.

Az indításkor tisztázandó alapkérdések: milyen legyen a terhelés mértéke, milyen gyakorlatokból álljon a tréning, a gyakorlatokat milyen gyakran és alkalmanként mennyi ideig szükséges végezni, helyettesíthető-e a tréning a fizikai aktivitás más módon történő fokozásával.

Az egyén számára legmegfelelőbb mozgásprogram kialakítása feltételezi a fizikai terhelhetőség előzetes vizsgálatát. A gyermek-alapellátásban előzetes teljesítmény-

diagnosztika hiányában arra törekedjünk, hogy a gyakorlatok végzése során a pulzusszám érje el a 150/min. értéket.

A kívánt terhelést biztosító gyakorlatok összeállításakor a fiziológiai szempontokat és az egyéni kívánalmakat szükséges összeegyeztetni. A mozgásterápiára elsősorban a nagyobb izomcsoportokat megmozgató dinamikus aerob mozgásformák ajánlottak, mint a gyaloglás, kocogás, kerékpározás, úszás, tenisz és labdajátékok.

A mozgásprogram bevezetésekor a terhelés fokozatos emelésére ügyelnünk kell. A gyakorlatok végzése rendszeres legyen. Ideális esetben a hét minden napjára, de legalább négy-öt napra kell mozgásprogramot ütemezni. Alkalmanként 10 perces bemelegítést követően mintegy 45 perc időtartamú intenzív fizikai aktivitásra kerüljön sor, mégpedig a fenti terheléssel, amit aztán egy 6–10 perces levezetés zárjon. A rendszeres tréning fentiek szerint történő folytatása esetén számíthatunk az optimális anyagcserehatás bekövetkeztére.

A fizikai aktivitás más úton is fokozható. A programozott gyakorlatok előírásánál még előnyösebb is lehet, ha a fizikai aktivitást az életmód-változtatás (life style) elemeinek beépítésével növeljük (pl. gyalog járni az iskolába, háztartási munkát, bevásárlást végezni és ezzel párhuzamosan csökkenteni az ülő életmódot jelentő tv-nézéssel vagy a számítógéppel eltöltött időt). Ezek az elemek az életmódba beépülnek, és szokássá válhatnak.

Az étrendi kezelés és a fizikai training együttes alkalmazása

A diéta és a fizikai tréning együttes alkalmazása további előnyökkel járhat. Az elhízottak kezelésében akkor várható leginkább eredmény, ha a pozitív energiamérlegük megszüntetése érdekében energiafelhasználásuk fokozását és energia bevitelük csökkentését egyszerre valósítjuk meg. Az additív hatás kifejezettebb fogyást biztosíthat.

Az együttes alkalmazásnak további előnye is van. Az étrendi kezelés során ugyanis bizonyos fogyás elérése után az alapanyagcsere adaptív csökkenése következik be. A negatív energiamérleg további fenntartása érdekében e periódusban különösen lényeges a fizikai aktivitás fokozása. Ha csak diétás kezelést alkalmazunk, az elhízottak fizikai munkavégző képessége csökken. Ezt elkerülhetjük, ha a diétát fizikai tréninggel párosítjuk, és a kombinált kezelés a fizikai munkavégző képesség jelentős növekedéséhez vezet.

A magatartásterápia szerepe a gyermekkori elhízás gondozásában

Az étrendi kezelésnek és a fizikai aktivitás fokozásának eredményeit lényegesen befolyásolja a kezelteknek az elhízásukhoz való emocionális viszonya. A gyermekkori elhízás kezelése során emiatt olyan pszichés támogatást szükséges nyújtani, aminek célja a személyiség

kedvező alakítása, az érzelmi helyzet rendezése, a motiváció elérése és a család támogatásának biztosítása.

E célkitűzések megvalósítása érdekében egyrészt, a kezeléssel kapcsolatos pozitív attitűd kialakítására, célszerűen felépített, koncentrált egészség-nevelési program megvalósítására van szükség, másrészt a siker biztosítására alkalmazhatók a magatartás terápia egyszerű módszerei is.

Edukációs program az elhízás sikeres kezelésének megalapozására

Azok az ismeretek, melyekkel az elhízottak az elhízásukról és annak kezelhetőségéről rendelkeznek, lényegesen befolyásolják motivációjukat és a sikerhez szükséges pozitív attitűd kialakítását. A kezelésre felkészítő edukációs program a következő témakörökre terjedjen ki: az elhízás és a testi, lelki egészség kapcsolata; az elhízás lényege és kialakulásának okai; az egészséges kiegyensúlyozott táplálkozás követelményei; az étrend összeállításának kérdései; a kóros étkezési szokások és megváltoztatásuk lehetőségei; a fizikai aktivitás kedvező hatásai; a mozgásprogram összeállításának kérdései; az egészséges életmód követelményei.

Az edukációs program megvalósítása során a gyermek és a szülő(k) ismereteit együtt szükséges megalapozni illetve bővíteni, figyelemmel a gyermek életkorára, a gyermek és a szülő(k) felkészültségére. Fontos elérni, hogy a páciens és a szülő(k) egyetértsenek a szükséges teendőkben.

A magatartásterápia módszerei

A magatartásterápia alapvető módszerei a fokozatosság érvényesítése, a megállapodások kötése, az önellenőrzés végzése, a stimulus-kontroll és a stopperek alkalmazása. A fokozatosság érvényesítendő az elhízással kapcsolatos ismeretek elsajátításában, az étrendi kezelésben és a fizikai aktivitás fokozásának a bevezetésében. A megállapodások kötése az elérendő célkitűzések rögzítése, nem egyszerű feladat-kiszabás, hanem a helyzet közös feltárása, melynek célja, hogy a páciens önmaga fogalmazza meg a teendőit és vállalja azok teljesítését. A megállapodások teljesítése feltételezi az önellenőrzést, aminek jó eszköze napló vezetése a táplálkozásról és a fizikai aktivitásról. A stimulus-kontroll az elhízott napirendjének körültekintő megszervezését jelenti, hogy az étkezéssel kapcsolatos külső ingerek ne zavarják meg elhatározásában. A "csábítások" elkerülését egészíti ki a stopperek alkalmazása, ami az étkezést megakadályozó aktivitás-formákat jelenti: házimunka, kertészkedés, sport, stb. Meghatározó jelentősége van az elért eredmények követésének, a folyamatos megerősítésnek, pozitív attitűd fenntartása érdekében.

A gyógyszeres terápia lehetőségei

A gyermek és serdülőkori elhízásban a gyógyszeres terápiát a kezelés kérdéseivel foglalkozó munkák általában elutasítják; ennek oka, hogy csak kevés kontrollált tanulmány eredményei állnak rendelkezésre. Bár az orlistat alkalmazását 12 éven felüli elhízott gyermekek kezelésére az Egyesült Államokban, majd az Európai Unióban is engedélyezték, nincsenek jól kidolgozott szakmai irányelvek az alkalmazás szabályozására. Abban egyetértés van, hogy a gyógyszeres kezelés főbb indikációi a gyermekkori elhízásban a kifejezett centrális elhízás, kimutatott anyagcsere-eltérések és komorbiditás lehetnek, s a kezelés bevezetése speciális ellátóhely döntése alapján történhet.

A gondozás megvalósítása

Az elhízott gyermekek gondozásának megvalósítása az alapellátásban folyamatos tevékenység, ami az ismertett módszerek komplex alkalmazását foglalja magába. Szakmai tartalmát a szekunder és terciér prevenció megvalósítását jelenti.

A szekunder prevenció az elhízáshoz vezető rizikó tényezők felismerését, az elhízás korai stádiumban történő megállapítását és a szükséges intervenció időben történő bevezetését jelenti. Alapja a rizikó személyek és csoportok identifikálása. Figyelemmel van a családi anamnézisre, az elhízáshoz vezető genetikai, szociális és anyagcsere tényezőkre. 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 intervenciónak közösségi és társadalmi feltételei is vannak (pl. racionális ételmiszer-árpolitika, elérhető sportolási lehetőségek).

Az elhízás kezelésére szervezett nyári táborok a szekunder prevenció megvalósításának sajátos formáját jelentik. A résztvevők kiválogatása és felkészítése már motivációt fokozó hatású. A magatartás terápiára épülő komplex program foglalkozásaiban az egészséges életmódra vonatkozó ismeretek közlése, az adekvát étrendi kezelés és a fizikai aktivitás fokozását biztosító tréning együtt szerepel. A tábor befejezését követően rendszeres gondozás biztosítására van szükség, ami az ismeretek és a motiváció fenntartását, a program önálló továbbviteléhez szükséges megerősítést szolgálja.

A gyermekkori elhízás terciér prevencióját jelenti, ha az elhízás súlyos és szövődményes, másodlagos anyagcsere eltérésekkel is járó formáiban komplex gondozással a későbbi súlyos következményeket és ezáltal a felnőttkori veszélyeztetettséget előzzük meg. Ez magában

foglalja a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek, a hypertentionak 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.

A gyermekkori elhízás primer prevenciója

Az alapellátásnak nem csak az elhízott gyermek- és serdülők gondozása képezi a feladatát, fontos teendők vannak az elhízás kialakulásának megelőzésében, a primer prevenció megvalósításában is.

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. Az intrauterin retardáció következtében pedig az ún. programming mechanizmus révén a későbbi életkorban alakulhat ki elhízás.

A csecsemőtáplálás követelményeinek betartása ugyancsak alapvető fontosságú. A korai csecsemőkor a késői intrauterin életszakasszal egységet képez, s a zsírszövet fejlődésében kritikus periódust jelent. Túltáplálás esetében a zsírszövet mennyiségének főként a sejtszám-szaporulathból adódó növekedése következik be. A harmonikus anya-csecsemőkapcsolat esetében pedig az örömforrást jelentő túlzott táplálkozás miatt kialakuló elhízás valószínűsége csökken.

A serdülés periódusát és az azt megelőző időszak is kritikus periódus az elhízás kialakulása szempontjából. A magas energia- és zsírbevitel, a nem kielégítő fizikai aktivitás elhízáshoz vezethet. A serdülőkori 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. Ebben a családi hatásokon túl nagy szerepe van az iskolának, valamint a lakóhelyi környezetnek is. Populációs szinten pedig az egészséges életmód folytatásához szükséges feltételek biztosítása szükséges, ami interszektoriális megközelítést és erőfeszítést igényel.

Az egészségügyi ellátásnak fontos feladata mindezen törekvések támogatása.

DIABETES MELLITUS GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORBAN

A csecsemő-, gyermek- és serdülőkorban a diabetes mellitus változatos formái fordulnak elő. Az 1-es típusú és a 2-es típusú diabetes mellitus mellett a monogénes diabetes mellitus formái és a mithochondriális diabetes esetei is észlelhetők. Az 1-es típusú diabetes mellitus más autoimmun betegségekkel társulhat, és egyes szindrómákban gyakoribb a diabetes.

1-es típusú diabetes mellitus

Definíció

A diabetes mellitus komplex anyagcsere-betegség, melynek központjában a szénhidrát-anyagcsere zavara áll, de a kórfolyamat következményesen érinti a fehérje- és a zsíryanycserét is. Alapvető oka az inzulin viszonylagos hiánya illetve az inzulinhatás elmaradása. Az 1-es típusú diabetes mellitus (1TDM) a pancreas β -sejtjei károsodásának következtében alakul ki, az inzulin következményes hiánya miatt az érintett egyén életben maradásához az inzulin alkalmazása szükséges. Az 1TDM eseteinek többségében a β -sejtek károsodását autoimmun folyamat idézi elő. Ezen esetekben kimutathatók az autoimmunitás markerei, s a klinikai képet a gyors progresszió jellemzi. Az immunmediált 1TDM mellett ismeretes az ún. idiopathiás forma is, melynek eseteiben az autoimmunitás markerei nem mutathatók ki, s a klinikai megjelenésre a lassú kialakulás jellemző.

Epidemiológia

A 1TDM incidenciája napjainkban világszerte növekszik. Hazánkban a betegség incidenciája növekedésének üteme a 0–14 éves populációban az utóbbi három évtizedben 5% körüli volt. A növekedés üteme - az európai trendnek megfelelően - az öt év alatti korosztályban volt a leggyorsabb. A betegség gyakorisága földrajzi területenként változó, a skandináv országokban a legmagasabb, Afrikában a legkisebb. A változó gyakoriság a HLA-antigének megoszlásával nem függ össze, inkább a környezeti ártalmak különbözőségének következménye.

Etiopatogenesis

Az 1TDM kialakulása folyamatának első lépcsője a betegségre hajlamosító genetikai predispozíció megléte. Ennek talaján környezeti ártalmak hatására autoimmun folyamat indul el (korai prediabetes), ami fokozatosan halad előre (előrehaladt, majd késői prediabetes), és a betegség tüneteinek manifesztációjakor a működő β -sejtek aránya már csak 20% körülire tehető. A genetikai fogékonyság döntően a HLA-lókuszok függvénye. A HLA 2 osztály DR és DQ gének (DR3, DR4, DQA1; DQB1) lókuszai hajlamosítanak diabetes mellitus kialakulására. A HLA-lókuszok azonban csak a genetikai fogékonyság mintegy 70%-áért felelősök. A genetikai fogékonyság további tényezői kutatás tárgyát képezik. Az autoimmun folyamat elindításáért felelős környezeti ártalmak közül a tehéntejjel történő táplálást, az infekciókat, különösen a vírus-infekciókat (coxakie-B, EBV, mumps, rubeola, echo) kell kiemelnünk.

A megindult autoimmun folyamat stádiumában már kimutathatók lehetnek az 1TDM markerei: a szigetsejtek cytoplasmikus komponense ellen termelődött antitestek (ICA), az inzulin-antitestek (IAA) és a glutaminsav dekarboxiláz elleni antitestek (GADA) továbbá a tirozin -foszfatáz elleni antitest (IA-2AB) és a cink transzporter 8 elleni antitest (Zn-T-8). Az előrehaladt és a késői prediabetes során először az ún. korai inzulin-válasz (first phase of insulin reaction - FPIR) csökken, majd az éhomi és a terheléskor észlelt vércukorszint emelkedése következik be. A klinikai tünetek megjelenése már a β -sejtek túlnyomó többségének pusztulását és a következményes anyagcserezavar kialakulását jelzi.

Az inzulinhiány következményei egyaránt érintik a szénhidrát-, a zsír- és a fehérjeanyagcserét. Csökken a hepatikus glukózfelvétel, fokozódik a gluconeogenesis. Hyperglycaemia alakul ki, ami osmotikus diuresishez vezet, s exsiccatio következik be. A fehérje-anyagcsere a katabolizmus irányába tolódik el. A zsíryanagcsere fontos változása a lipolysis és a ketogenesis fokozódása, ami hozzájárul a ketoacidosis kialakulásához.

A diabetes inzulinkezelésének elkezdését követően a β -sejtek funkciójának javulása következik be, ami az inzulinigény csökkenésével jár együtt (remissziós fázis - honeymoon period). A remisszió végét az inzulinszükséglet növekedése jelzi. A β -sejtek pusztulásának folytatódása az 1TDM totális fázisának kialakulásához vezet.

Tünetek

Az 1TDM prezentációs tünetei legtöbbször a polyuria, ami kisgyermekben éjjeli bevizeléssel jelentkezhethet, a kínzó szomjúságérzés okozta polydipsia és a jó étvágy ellenére bekövetkező súlyvesztés. A nagymennyiségű vizelet világos, fajsúlya magas. Megjelenhet a

glucosuria, és a vizelet acetont is tartalmaz. A vércukorvizsgálat emelkedett éhomi vércukorszintet igazol.

A fenyegető ketoacidosisra a növekvő diuresis, a fokozódó súlycsökkenés, az exsiccosis kialakulása, az acetonszagú lehelet, a közérzet romlása, hányinger, hányás, szomjúságérzés figyelmeztethet. Szapora, magas légzés (a Kussmaul légzés) válik észlelhetővé, majd keringészavar, aluszékonyság, eszméletvesztés léphet fel. Az 1TDM újonnan diagnosztizált eseteinek közel 50%-ában a ketoacidosis állapotában kerül sor a betegség felismerésére. Ebben meghatározó szerepet játszik, hogy a diabetes leggyakrabban a hét éven aluli gyermekek korosztályában ketoacidotikus állapotban kezdődik.

Diagnosztika

A klinikai tünetek megfelelő értékelése felveti a diabetes mellitus fennállásának gyanúját. A vércukorméréssel a hyperglycaemia, vizeletvizsgálattal a glucosuria és a ketonuria kimutatható.

A diabetes mellitus diagnosztikus kritériumai a következők:

- A diabetes tünetei és esetenként bármikor 11,1 mmol/l vagy azt meghaladó vércukor-koncentráció észlelése.
- Az éhomi vércukor vizsgálat eredménye ismételten éri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket.
- Az orális glukóz tolerancia teszt során a 2. órás vércukor-koncentráció éri vagy meghaladja a 11.1 mmol/l értéket.

Elvégzendő továbbá a vesefunkciók, a szérum elektrolit-értékek vizsgálata, a sav-bázis háztartás vizsgálata, az inzulin és a C-peptid koncentráció meghatározása, valamint az autoimmunitas markereinek vizsgálata is.

Kezelés

A kezelés alapvető célja az 1TDM-ban az anyagcsere-egyensúly biztosítása. Ez mindenekelőtt a ketoacidózis megszüntetését jelenti, majd a normoglycaemia biztosítását, vagyis a hyperglycaemiás kiugrások elkerülését és a hypoglycaemiás epizódok megelőzését. További célkitűzések a normális fejlődés és növekedés biztosítása, az akut komplikációk és a késői káros következmények megelőzése, és mindezek révén a normális életvitel és a minél jobb életminőség elérése.

A kezelés komplex. Alapvető elemei az inzulinhiány adekvát inzulin-kezelésével történő megszüntetése, a megfelelő étrend és a testmozgás biztosítása. Fontos továbbá már a

diagnózis felállítását követően szükséges edukáció elkezdése, majd folytatása, a rendszeres ellenőrzés és a folyamatos gondozás megvalósítása.

Étrendi kezelés

Az 1TDM-ban szenvedő betegek étrendi kezelésére ma a zsírban és fehérjében szegény, szénhidrátban gazdag étrend alkalmazása ajánlott. Ennek megfelelően a napi energiabevitel 50–55%-át kitevő komplex, magas rosttartalmú (>30 g élelmi rost/nap) szénhidrát fogyasztása ajánlott. A mono- és a diszacharidok aránya a szénhidrátbevitel egynegyedét ne haladja meg. Az energiabevitel 15–20%-a fehérjék fogyasztásából származzék. A fehérjebevitel nagyobb hányada ($\frac{2}{3}$ -a - $\frac{3}{4}$ -e komplett fehérje legyen. A zsírbevitel az energiabevitel 30% át ne haladja meg. Ezen belül a telítetlen zsírsavak aránya aránya 50% körüli legyen. Az étrendi javaslat összeállításánál célszerű megadni a napi energiabevitel nagyságát és a napi szénhidrát-mennyiséget. Általában napi ötszöri-hatszori étkezés ajánlott. Ezek időpontját és szénhidrát-tartamát 1TDM-ban az alkalmazott inzulin-kezelés módjához szükséges igazítani.

Inzulinkezelés

Megkülönböztetjük a ketoacidotikus állapot inzulinkezelését és a hosszútávú inzulinkezelést. Előbbivel a ketoacidózis ismertetésénél foglalkozunk. A hosszútávú inzulinkezelés 1TDM-ban többféle rendszer szerint történhet.

Intenzív konzervatív inzulinkezelés (ICT)

Az ICT célja az étkezések és az étkezésmentes periódusok inzulinszükségletének biztosítása napi többszöri inzulinadással és a vércukorszint önellenőrzésével. Lényege a bazális inzulin biztosítása közepes vagy hosszú hatástartamú inzulinnal, a főétkezések előtt pedig rövid hatástartamú inzulinkészítmény adása. Megvalósítása lehetséges az intermedier inzulin egyszeri vagy kétszeri adásával, vagy hosszú hatású inzulinalóg alkalmazásával. A gyors hatású inzulin helyett pedig ultragyors hatású inzulinalóg is adható. A kezelési módhoz megfelelő motiváltság és ismeretek szükségesek, az önellenőrzés elengedhetetlen.

Konvencionális inzulinkezelés

A kezelési mód célja az étkezések és az étkezésmentes periódusok inzulinszükségletének biztosítása napi kétszeri inzulinadással. Megvalósítása gyors és intermedier hatású inzulin adásával történik este és reggel. A beteg által kombinált vagy gyári premis alkalmazható. A reggeli és esti inzulinadagok aránya 2:1 vagy 3:1, a gyors és az intermedier inzulin aránya

pedig 20–30 : 70–80% legyen. A konvencionális inzulinkezelés alkalmazásának ugyan a rendszeres önellenőrzés nem feltétele, azonban a megfelelő anyagcsere helyzet elérése szempontjából a vércukormérés nagy segítséget nyújt.

Inzulinanalógot tartalmazó előkevert inzulin alkalmazása

Gyors hatású inzulinanalógok és bólus inzulinanalógok megfelelő arányának alkalmazása is lehetséges, reggeli és vacsora előtt kivárás nélkül. Felhasználásukra elsősorban a pubertáskorú pácienstek kezelésében kerül sor.

Inzulinpumpa-kezelés

A pumpa ultragyors hatású inzulinanalógot folyamatosan adagol. Gyermekkori alkalmazása nagyfokú vércukorlabilitás, növekedési elmaradás esetén indokolt. A pumpakezelés hat éven aluli gyermekek esetében is javasolható, ha a diagnózis megállapítását követően legalább egy év telt el és alkalmazásától az anyagcsere-helyzet javulása várható.

Fizikai aktivitás

Az életkorhoz, a teherbíró képességhez és az edzettségi állapothoz adaptált fizikai aktivitás biztosítása az életmódkezelés integráns része az 1TDM-ban is. A fizikai tevékenység mértékét, intenzitását, időtartamát, formáját és gyakoriságát egyénre szabottan szükséges meghatározni. A mozgásprogram döntően dinamikus mozgásformából álljon.

A mozgásprogram előtt/után az anyagcserehelyzet ellenőrzése, az inzulin adagjának a mozgáshoz történő igazítása szükséges a vércukoresés elkerülése érdekében.

A kezelés célértékei

Az 1TDM kezelésében nagy fontosságú a közel normoglycaemiára való törekvés. A szénhidrát-anyagcsere célértékeit az alábbiak szerint adhatjuk meg. Az éhomi VC célértéke < 6,0 mmol/l legyen, a PPVC < 7,5 mmol/l, a HbA1c < 6,5% legyen. A napszakos vércukorprofil értékei a 3,6 mmol/ és 8,0 mmol/l tartományon belül maradjanak. A HbA1c értékek alapján az 1TDM kezelése a következőképpen minősíthető: 6,0–7,0%: jól kezelt 1TDM; 7,0–8,0%: az anyagcsere-állapot a kezelés javítását teszi szükségessé; > 8,0°: rosszul kezelt 1TDM. A lipoprotein-anyagcsere paramétereinek kívánt értékei a következők: összkoleszterin < 4,5 mmol/l; LDL-C < 2,5 mmol/l; HDL-C > 1,03 mmol/l; Tg < 1,7 mmol/l; BMI < 25 kg/m². A vérnyomás-értékek az életkori normális vérnyomásértékeknek feleljenek meg.

Akut komplikációk, késői szövődmények

Az akut komplikációk közül a ketoacidosis, a hypoglycaemia és a reggeli hyperglycaemia említhető ki, a késői szövődményeket a diabeteses nephropathia, retinopathia és neuropathia és a makrovaszkuláris komplikációk kialakulása jelenti.

Diabeteses ketoacidosis

Abszolút vagy relatív inzulinhiány következtében kialakuló súlyos anyagcserezavar, melynek kialakulásáért a hyperglycaemia és a ketosis felelős. Tünetei a polyuria, polydipsia, az exsiccosis jelei, acetonszagú lehelet, hányás, Kussmaul-légzés, kezeletlen esetben tudatzavar, eszméletvesztés. Előfordulását az 1TDM kezdetén az esetek közel felére teszik, a fennmaradó hányadban az anyagcserezavar a nem kielégítő kezelés következményeként alakul ki.

A diabeteses ketoacidosisban szenvedő beteg első ellátása perifériás véna biztosítását és izotóniás sóoldat infundálását jelenti. A beteg sürgősséggel kórházba utalandó. Az intézeti ellátás lépéseit a folyadékpótlás folytatása, a folyamatos iv. inzulinkezelés, az elektrolit-eltérések rendezése és szükség esetén az acidózis korrekciója képezik. A pontos teendőket protokoll írja elő, megszabva a folyadékbevitel nagyságát és sebességét, az iv. inzulin mennyiségét és ütemét, az elektrolit pótlás és az acidózis korrekció indokait és módját. A diabeteses ketoacidosis megelőzésében alapvető az egyensúly megteremtése az étkezés, inzulinadás és a fizikai aktivitás között, s ebben nagy segítséget nyújt a vércukor önellenőrzés.

Hypoglycaemia a diabetes kezelése során

A hypoglycaemia tünetei általában $<3,6$ mmol/l vércukor szint esetében fordulnak elő. Tüneteit illetően a hypoglycaemiával foglalkozó fejezetre utalunk. Az 1TDM-ban a hypoglycaemia az aktuális szükségletet meghaló inzulinmennyiség alkalmazásakor fordul elő. Súlyossága szerint enyhe és súlyos hypoglycaemiás állapot különböztethető meg. Az enyhébb állapotot hypoglycaemiás epizódnak is nevezik, a kialakuló tüneteket a beteg általában megérzi és szénhidrátbevitellel korigálja. A súlyos forma progresszív lefolyású, kómáig súlyosbodhat, megszüntetése külső segítséget igényel. A hypoglycaemia enyhe eseteiben a tünetek szénhidrátbevitellel (szőlőcukor pasztilla, cukrozott tea, gyümölcs, tej, cukros üdítő) megszüntethetők, a súlyos hypoglycaemia iv. glukóz-adást igényel, s szükség lehet glukagon iv. vagy sc. alkalmazására is (Glucagon Hypokit: <12 év: $1/2$ mg, >12 év: 1 mg). A súlyos és gyakori hypoglycaemiák idegrendszeri károsodást okozhatnak. Megelőzésében a vércukor önellenőrzés fontosságát emeljük ki.

Reggeli hyperglycemia

Reggeli hyperglycaemiáról akkor beszélünk, ha a napközben mért vércukor-értékek normálisak, a reggelente viszont következetesen 10 mmol/l-nél magasabb vércukor-szint mérhető. A jelenség hátterében többféle eltérés is állhat: a relatív inzulinhiány, az ún. dawn fenomen, vagy a Somogyi-effektus. A relatív inzulinhiány az éjszakára adott bázis-inzulin készítmény elégtelen dózisének vagy nem elég hosszú hatástartamának következménye lehet. A dawn fenomen (hajnali jelenség) okának a növekedési hormon (hGH) szintjének éjszakai megemelkedését tartják. A Somogyi effektus lényege pedig az éjszakra adott inzulin által kiváltott hajnali hypoglycaemiát követő reaktív hyperglycaemia az ellenreguláció miatt. A három jelenség az éjszakai időszak alatt végzett vércukor-mérésekkel elkülöníthető. A relatív inzulinhiány esetén az esti inzulinadag növelése vagy hosszabb hatástartamú inzulin alkalmazása jön szóba. A hajnali jelenség esetében is emelni szükséges az éjszakára adott inzulin mennyiségét. A Somogyi-effektus esetében viszont az éjszakára adott inzulin mennyiségét csökkenteni kell.

Nephropathia diabetica

A tartós hyperglycaemia és kedvezőtlen haemodinamikai hatások következtében progresszív glomeruláris károsodás alakul ki, amit fokozatosan növekvő albuminuria, emelkedő vérnyomás és csökkenő glomeruláris filtrációs ráta jellemez, és ami elégtelen kezelés mellett végstádiumú veseelégtelenségbe torkollik. Minden harmadik 1TDM esetben észlelhető.

Kialakulása a microalbuminuria kimutatásával ismerhető fel. Fontos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése és a vesefunkció vizsgálata: a szérum kreatinin-szint meghatározása, a GRF kalkulálása. Ellátásában kiemelhető a közel-normoglycaemia biztosítása, s az ACE gátló vagy ARB készítményekkel folytatott kezelés. Előrehaladott stádiumban, már felnőttkorban, vesepótlókezelés illetve vesetranszplantáció válhat szükségessé.

Retinopathia diabetica

A retina ereinek progresszív microangiopathiás károsodása, ami látásromláshoz, súlyos esetben vaksághoz vezethet. Az 1TDM diagnózisának felállítását követően 8–10 év múlva, esetenként hamarabb alakul ki. Felismerése fundus-vizsgálattal és fluorescein angiographiával lehetséges. Fokozatait (praeretinopathia, non-proliferatív, praeproliferatív, proliferatív retinopathia) specialista állapítja meg. Ellátásában alapvető a közel-normoglycaemia biztosítása. A gyógyszeres próbálkozásokat egyértelmű bizonyítékok nem támasztják alá. Szemészeti kezelésre (lézertérápia, vitrectomia) lehet szükség.

Neuropathia diabetica

Kis-ér elváltozások okozta idegkárosodás, mely érintheti a szomatikus (sensoros vagy motoros) innervációt, az autonóm idegrendszeri (cardiovascularis, gastrointestinalis) funkciókat, s zavart okozhat egyes élettani folyamatokban (vasomotor-, sudomotor funkciók, hypo-glycaemia érzet). Az 1TDM diagnózisa után 10–20 évvel alakul ki, de már gyermekkorban is előfordulhat. Önálló klinikai kórformák: nyugalmi tachycardia, orthostaticus hypotonia, a gyomor- bélrendszeri motilitás zavara, urogenitalis tünetek, a hypoglycaemia-érzet csökkenése. Felismerésében fontos a panaszok tisztázása a beteg alapos kikérdezésével. A vibrációs érzés kalibrált hangvillával, a protektív érzés monofilamentummal vizsgálható. Gyermekkorban is keresni kell. Megelőzésében alapvető a jó anyagcserehelyzetre törekvés. Kezelése a megnyilvánulások függvénye, az alkalmazott gyógyszerek köre, különösen már a felnőttkorban, széles.

Makrovaszkuláris szövődmények

A makrovaszkuláris szövődmények kialakulására az 1TDM diagnózisának megállapítását követően több évtized múlva számíthatunk; e szövődmények felismerése és az érintettek gondozása felnőtteket ellátó diabetológiai szakgondozók kompetenciáját képezi.

Edukáció, gondozás

Az *edukáció* célja, hogy a diabeteszes beteg és a diabeteszes beteg szülője megismerje a betegségnek a lényegét, a kezelés lehetőségeit, formáit, a szövődmények kivédésének lehetőségeit, a betegséggel való együttélés módjait a lehető legjobb életminőség biztosítása érdekében.

Az edukáció területei: a diabetes lényege, formái, tünetei; a diabetes étrendi kezelésének követelményei és lehetőségei; táplálkozási alapismeretek, az étrend összeállítása; az egészséges életmód és a fizikai aktivitás fontossága; az előírt inzulin-kezeléssel kapcsolatos tudnivalók; az önellenőrzés módszerei és az anyagcserehelyzet megítélésének lehetőségei; a betegség akut komplikációi és kivédésének lehetőségei; a betegség szövődményei, megelőzésük lehetőségei; a tanulás, a pályaválasztás és a munkavállalás kérdései; a családi élettel kapcsolatos kérdések.

Az edukációt már a betegség felismerését követően szükséges elkezdeni, majd a gondozás során folytatni szükséges; az edukáció rendszeres és megerősítő legyen.

Az 1TDM-ban szenvedő beteg *gondozása* a gyermek diabetes-szakellátás kompetenciáját képezi. A gyermek-alapellátás a diabeteses gyermek akut betegségét saját kompetenciájában látja el, a diabetéssel kapcsolatos teendőket a szakellátás irányításával végzi.

A szakellátás tevékenysége a diabeteses gyermek megjelenésekor a következőket foglalja magában. Információ kérése az életmódra vonatkozó előírások betartásáról, a táplálkozásról, a fizikai aktivitásról; információ kérés az önellenőrzés eredményeiről, az otthoni vércukor értékekről; érdeklődés az aktuális panaszok iránt. Fizikális vizsgálat végzése: teljes fizikális vizsgálat, testsúly, testmagasság, BMI meghatározása, vérnyomásmérés. Laboratóriumi vizsgálatok végzése: éhomi vércukor, postprandiális vércukor, HbA_{1c}, vizelet cukor, aceton, lipidvizsgálatok, a microalbuminuria vizsgálata, a veseműködés és a májfunkciók ellenőrzése. Ellenőrző vizsgálatok az akut és krónikus szövődmények felismerésére. A diabeteses gyermek gondozása team munkát igényel, melynek keretében diabetológus, diabetes-szakasszisztens, dietetikus, specialisták, szükség esetén pszichológus dolgozik együtt.

2-es típusú diabetes mellitus

A 2-es típusú diabetes mellitust (2TDM) egészen a közelmúltig nem tekintették a gyermek és serdülőkor betegségének. Az utóbbi időben azonban bebizonyosodott, hogy a betegség gyakorisága nemcsak a felnőttek körében mutat növekvő tendenciát, hanem az elhízás gyakoribbá válásával párhuzamosan szaporodik a gyermek- és serdülőkori esetek száma is

Epidemiológia

A 2TDM gyermek- és serdülőkori eseteinek szaporodására a kilencvenes évektől kezdődően figyeltek fel. Különösen egyes etnikai csoportokban, az amerikai indián, mexikói, az afroamerikai és japán populációban. De a kaukázusi népességben is jelezték a prevalencia növekedését. Korábban a diabeteses gyermekek csupán 1–4%-át sorolták a 2TDM csoportjába, ma ez az arány lényegesen nagyobb. Az egyes közlések szélső értékei 8 és 80% közöttiek!

Patogenezis és patomechanismus

A betegség kialakulásában a genetikai tényezők és a környezeti hatások egyaránt szerepet játszanak. A genetikai tényezők szerepéről még ma is keveset tudunk. Régóta ismert, hogy a

betegség egyes családokban gyakrabban fordul elő, s a genetikai hatások szerepét támasztják alá az iker- és családvizsgálatok eredményei is. Egypetéjű ikrekben a konkordancia megközelíti a 100%-ot, a 2TDM betegek leszármazottjai és testvérei között a betegség kialakulásának a valószínűsége az élet folyamán eléri a 40%-ot, ha pedig mindkét szülő beteg, ez az arány 80%-ra emelkedik. A betegség heterogenitása, a kialakulásában szerepet játszó tényezők sokfélesége és az esetek többségében a késői manifesztáció azonban nehezíti a genetikai háttér tanulmányozását. Mindazonáltal a glukóz-homeostasis regulációjában és ezáltal a 2TDM kialakulásában szerepet játszó kandidans géneket széleskörűen tanulmányozzák. Ezek a munkák az inzulin szignalizációs kaszkádjában szerepet játszó molekulák, az inzulinérzékenységet befolyásoló szövetspecifikus és a zsírszövet által elválasztott faktorok genetikai eltéréseinek feltárására irányulnak (l. az elhízás genetikai hátteréről írottakat).

A genetikai fogékonyság azonban nem feltétlenül vezet a 2TDM kialakulásához. Számos bizonyíték szól amellett, hogy a betegség kialakulását nagymértékben környezeti tényezők határozzák meg. Az elhízás, a fizikai aktivitás hiánya, a magas zsír- és finomított szénhidrát- illetve alacsony rosttartalmú étrend szerepe emelhető ki. Ezek a tényezők, különösen együttes fennállásuk esetén, elősegítik az inzulinrezisztencia kialakulását, ami aztán a 2TDM kifejlődéséhez vezethet. Általánosan elfogadott, hogy a gyermek- és serdülőkorban 2TDM növekvő prevalenciája az elhízás gyakorisága kifejezett növekedésének a következménye.

A 2TDM kialakulását ma a metabolikus szindróma koncepciója alapján értelmezzük. A betegség kifejlődésében az inzulinrezisztencia, közelebbről az inzulinérzékenység és az inzulinelválasztás egyensúlya, illetve ezen egyensúly felborulása játszik meghatározó szerepet. Az egyensúly maga egy hyperbolikus összefüggésként értelmezhető: az ún. inzulin diszpozíciós indexet az insulinérzékenység és az insulinelválasztás szorzata határozza meg (diszpozíciós index=szenzitivitás x szekréció). Az inzulin diszpozíciós indexének csökkenése a 2TDM kialakulásához vezet. Az inzulinérzékenység csökkenését a β -sejtek fokozott inzulinelválasztása egy ideig kompenzálni képes. Amikor azonban a kompenzáló hyperinsulinaemia tovább már nem fokozódik, a diszpozíciós index csökken, és a glukózintolerancia különböző formái válnak észlelhetővé: a csökkent glukóz tolerancia, az emelkedett éhomi vércukorérték és a 2TDM. A manifeszt 2TDM három fő anyagcsere-eltérése: az izmokban és a zsírszövetben jelen lévő inzulinrezisztencia, az excesszív mértékű glukózprodukción és a csökkenő inzulinszekréció. A kialakuló hyperglycaemia ugyanis az oxidatív stressz növelése révén fokozatosan csökkenti a β -sejtek funkcionális kapacitását,

emellett a glukotoxikus hatás miatt egyidejűleg tovább fokozódik az inzulinrezisztencia is. Ezek a történések tovább fokozzák a hyperglycaemiát és a circulus vitiosus alakul ki.

Kockázati tényezők

Klinikai megfigyelések eredményei szerint az elhízás, az etnikai hovatartozás, a serdülés, a családban előforduló 2TDM és az inzulinrezisztenciával járó állapotok a gyermek- és serdülőkori 2TDM kockázati tényezőinek tekinthetők.

A gyermek-és serdülőkori *elhízásban* a hyperinsulinaemia, az inzulinrezisztencia és a glukóztolerancia csökkenése gyakran kimutatható. Az elhízás mértékét jelző testtömeg-index (BMI) vagy a test százalékos zsírtartalma korrelál a hyperinsulinaemiával és az inzulinrezisztenciával. A hyperinsulinaemia és az inzulinrezisztencia az elhízás centrális típusában a gyermekkorban is kifejezettebb.

Az *etnikai hovatartozásnak* a 2TDM prevalenciájára kifejtett hatását már érintettük.

A 2TDM gyakran a *serdülőkorban* manifesztálódik, aminek magyarázatát a serdülőkorra jellemző átmeneti hyperinsulinamia és inzulinrezisztencia adja. Ebben a növekedési hormon elválasztás pubertásban bekövetkező növekedése, és nem a nemi hormonok szekréciójának fokozódása játszik szerepet.

A *pozitív családi előzmény* is kockázati tényezőt jelent a 2TDM kialakulása tekintetében. Ennek alapját, a pozitív és a negatív családi előzménnyel rendelkező gyermekek esetében végzett vizsgálatok eredményei szerint, az inzulinérzékenység csökkenése képezi az érintettekben.

Kockázati tényezőt képeznek továbbá a gyermek- és serdülőkori *inzulinrezisztenciával járó állapotok* is. Az elhízás és az acanthosis nigricans (AN) együttes előfordulása esetén az inzulinrezisztencia fokozottabb mértékű, mint egyszerű elhízásban. Emiatt gyermekkori elhízásban az AN jelenléte a 2TDM kockázati tényezőjének tekinthető.

Klinikai tünetek

A gyermek- és serdülőkori 2TDM klinikai manifesztációja változatos lehet. A tünetek spektruma az enyhe incidentális hyperglycaemiától a súlyos inzulinhiányos állapotra jellemző tünetcsoportig terjedhet. Előfordulhat, hogy tünetmentes gyermekben szűrővizsgálat fed fel a betegséget, de az is, hogy a betegség a ketoacidosis tüneteivel manifesztálódik. Ilyenkor az előzményben szerepel a polyuria, polydipsia, súlyvesztés, hányás és a dehidráció, s a vizsgálat során hyperglycaemia, glucosuria, ketonuria, acidosis mutatható ki. Általánosságban az állapítható meg, hogy a 2TDM kórfejlődése lassú folyamat, és a betegség klinikai tünetei

enyhébbek, mint a 1TDM esetében. Ez szolgálhat magyarázatul arra, hogy a gyermek- és serdülőkori 2TDM enyhébb esetei gyakran nem is kerülnek felismerésre.

A gyermek- és serdülőkori 2TDM is a metabolikus szindróma egyik összetevőjének tekinthető, s emiatt a 2TDM esetében is sajátos komorbiditással számolhatunk. A betegség gyakran jár együtt obesitással, hipertenzióval, dyslipidaemiával, gyakran észlelhetők emellett pszichoszociális problémák is.

Diagnózis

A 2TDM és a glukoreguláció enyhébb formáinak, az IFG-nek és az IGT-nek a kimutatása a gyermek- és serdülőkorban is az éhomi és az orális glukóztolerancia teszt (OGTT) során mért vércukorértékek értékelésén alapszik. Ha az ismételt éhomi vércukor vizsgálat vagy a random vércukormérés eredményei a diabetes mellitus kritériumait teljesítik, az OGTT vizsgálat elvégzése nem indokolt. A 2TDM megállapításához még további vizsgálatok elvégzése szükséges.

A 2TDM fennállása mellett szól az autoimmunitást bizonyító vizsgálatok negatív eredménye. Ezért szükséges vizsgálni a különböző szigetsejt antigének, úgymint: szigetsejt antigen (ICA), szigetsejt-2 antigén (IA-2), glutaminsav decarboxiláz 65 (GAD65) ellen termelődött autoantitestek kimutathatóságát. A betegség korai időszakában fontos információt nyújt a szérum inzulin és C-peptid szintjének vizsgálata is. Kifejezett inzulinrezisztencia esetén ilyenkor az inzulinszekréció még megtartott, sőt hyperinsulinaemia is kimutatható lehet. Az inzulinrezisztencia az éhomi vércukorszint és szérum inzulin-koncentráció alapján az ún. homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR) értékének kalkulálásával becsülhető. Az inzulinhatás pontosabb megítélésére alkalmas módszerek alkalmazására bonyolultságuk miatt általában nem kerül sor. A diagnosztikában hasznosítható továbbá a 2TDM rizikó faktorainak vagy a jellegzetes komorbiditásnak az figyelembe vétele is.

Kezelés

A kezelés célja a gyermek és serdülőkori 2TDM-ban is a közel normális glukóz és hemoglobinA1c értékek elérése. A felnőttkori 2TDM kezelésével foglalkozó nagy tanulmányok igazolták, hogy a normoglycaemiára való törekvés kedvező a microvascularis komplikációk megelőzése szempontjából. Ez a szempont a gyermek- és serdülőkori diabetes estében még inkább fontos, mert a nem kielégítő anyagcsere kontroll miatt bekövetkező akcelerált atherosclerosis kialakulása hamarabb következhet be.

A gyermek- és serdülőkori 2TDM főként elhízott gyermekekben észlelhető. A kezelés első lépése emiatt a szükséges életmódváltozás elérése. Ez a testsúlycsökkenés érdekében magában foglalja az étrendi kezelés megvalósítását, a fizikai aktivitás fokozását, a szükséges pszichés támogatás biztosítását. A tapasztalatok szerint az életmód-változtatást biztosító intervenció bevezetése már akkor az anyagcserehelyzet javulását eredményezi, amikor még a testsúlycsökkenés nem is következett be. A siker esélyét fokozza, ha az életmód-változtatás a család egészére kiterjed.

A gyermek- és serdülőkori 2TDM gyógyszeres kezelésében az orális antidiabetikumok közül a biguanidok csoportjába tartozó metformin alkalmazása javasolt. Randomizált placebo-kontrollos vizsgálat eredményei szerint a metformin kezelés hatásos és biztonságos: normalizálja az anyagcsere helyzetet számottevő mellékhatások nélkül.

Ha a 2TDM a gyermek és serdülőkorban ketoacidotikus tünetekkel manifesztálódik, akkor inzulinkezelésre, folyadék és elektrolit terápiára van szükség. Az akut anyagcserezavar rendezését követően a betegség biztos diagnózisának birtokában törekedni kell arra, hogy az életmódváltoztatással és orális antidiabetikum kezeléssel érjük el a közel normoglycaemiás állapotot. A β -sejtek szekréciós kapacitásának számottevő csökkenése vagy kimerülése esetén viszont már feltétlenül inzulinkezelés szükséges.

Míthogy a 2TDM gyermek- és serdülőkori eseteinek többsége elhízott, a hipertensio és a hyperlipidaemia kezelésére is szükség lehet.

A 2TDM-ban szenvedő gyermekek és serdülők gondozásának szempontjai lényegében azonosak az 1TDM gondozásában alkalmazottakkal: az anyagcsere-helyzet ellenőrzése (vércukor, HbA1c vizsgálat), a diéta tartásával és a fizikai aktivitással kapcsolatos kérdések megbeszélése, a szövődmények vizsgálata, a fenntartó edukáció végzése, aktuális problémák megbeszélése.

Prevenció

A gyermek és serdülőkori 2TDM megelőzése a prevenció primer, szekunder és terciér formájának, valamint populációs és rizikócsoporthatású stratégiájának együttes alkalmazását jelenti.

A betegség primer prevenciójában az elhízás kialakulásának megakadályozása alapvetően fontos. 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 súlya.

Az intrauterin retardáció következtében pedig az ún. programming mechanizmus révén a későbbi életkorban alakulhat ki elhízás. A csecsemőtáplálás követelményeinek betartása is

nagy fontossággal bír. Túltáplálás esetén a zsírszövet mennyiségének főként a sejtszám-szaporulatból adódó növekedése következik be. A harmonikus anya-csecsemőkapcsolat pedig az örömforrást jelentő túlzott táplálkozásból adódó elhízás valószínűségét csökkenti. - A gyermek és serdülőkor folyamán a magas energia- és zsírbevitel és a nem kielégítő fizikai aktivitás vezethet elhízáshoz. A kiegyensúlyozott táplálkozás és a rendszeres fizikai aktivitás, sportolás segít ennek kivédésében. A gyermek szocializációja úgy következzen be, hogy az egészséges életmód követelményei beépüljenek a személyiségbe. Ennek a családi hatásokon túl nagy szerepe van az iskolának, a lakóhelyi környezetnek és a társadalmi hatásoknak.

A szekunder prevenció a 2TDM kialakulásához vezető rizikótényezők felismerését, a betegség korai stádiumban történő megállapítását, és a szükséges intervenció időben történő bevezetését jelenti. Alapja a rizikó személyek identifikálása és szűrővizsgálat a betegség korai felismerésére. A rizikó tényezők feltárása a gyermekek és serdülők egészségügyi alapellátása során az ún. opportunistá stratégia alkalmazásával általában lehetséges. A szűrővizsgálat feltétlenül indokolt, ha az elhízás mellett az alábbiak közül legalább 2 kockázati tényező kimutatható: 2TDM előfordulása az első vagy másodfokú rokonokban, magas 2TDM prevalenciával rendelkező etnikumhoz való tartozás, inzulinrezisztencia fennállását valószínűsítő adat (PCOS, AN). A szűrővizsgálatot a 10 éves életkor felett vagy a pubertásban ajánlják elvégezni, módszere az éhomi vagy OGTT során a 120. perces vércukor-érték meghatározása.

A komplex intervenció magában foglalja az étrend normalizálását, a fizikai aktivitás fokozását és a célzott egészségnevelési tevékenységet. Ezáltal meggátolható a nagyobb fokú elhízás kialakulása és a következményes szénhidrát-anyagcsere zavarok, ezek között a 2TDM kifejlődése.

A gyermek- és serdülőkori 2TDM terciér prevencióját jelenti, ha a betegség kialakulását követően a későbbi következményeket és ezáltal a felnőttkori veszélyeztetettséget komplex gondozással törekszünk megelőzni. Ezt a kérdést az előzőekben már érintettük.

Egyéb diabetes-formák gyermek- és serdülőkorban

Az 1TDM és a 2TDM ismertett kórképein túl gyermek és serdülőkorban a diabetes formák széles skálájával találkozhatunk. A legfontosabbakat az alábbiakban foglaljuk össze.

MODY-szindrómák: a β -sejt működés genetikai defektusai

A fiatalok felnőtt-típusú diabetesét (maturity-onset diabetes of young - MODY) korábban a 2TDM egyik formájának tartották. Ma a MODY a diabetesformák azon csoportját jelenti, melyekben a diabetes tünetei a β -sejt működés monogénes ártalmi következtében alakulnak ki. Ezen formák fontos klinikai jellemzője a mérsékelt fokú hyperglycaemia, ami gyakran csak interkurrens betegségek időszakában vagy a terhesség során igényel gyógyszeres kezelést. A β -sejtek reziduális inzulin-szekrúciós kapacitását jelzi a C-peptid szint. Az idetartozó diabetesformák öröklődése autoszómális domináns. A diabeteses anyagcserezavar az érintett családok két-három generációjának tagjai esetében is kimutatható lehet. A betegség a fiatal felnőttkorban vagy ezt megelőzően manifesztálódik, megjelenésére gyermek- és serdülőkorban is számíthatunk.

Az utóbbi pár évben megkétszereződött azon gének száma, melyek mutációiról bizonyították, hogy a MODY-formák hátterében állnak. A következőkben felsoroljuk az egyes formákat, bemutatva a géneket, a kromoszóma régiókat, a diabeteshez társult betegségeket.

A *MODY1* esetében a hepatocita nukleáris faktor 4- α (HNF4 α) génjének defektusa mutatható ki. A gén a 20q12-q13.1. kromoszóma-régió lokalizált. A HNF4 α és az inzulin promotor faktor1 (IPF1) gén transzkripciója károsodik.

A *MODY2* a 7 p15-p13 kromoszóma-régió lokalizált glukokináz gén defektusa következtében alakul ki. Az enzim a glukóz átalakulását katalizálja glukóz-6-foszfáttá.

A *MODY3* a hepatocita nukleáris faktor1- α (HNF1 α) gén defektusának következménye. A gén a 12q24.2 kromoszóma-régióban helyezkedik el, a kódolt fehérjének az inzulin-gén transzkripciója regulációjában van szerepe.

A *MODY4* a pancreatic and duodenal homeobox 1 (PDX1) IPF1 gén defektusa következtében alakul ki. A gén a 13q12.1 kromoszóma-régióra lokalizált. A betegséget a pancreas fejlődési zavara jellemzi.

A *MODY5* a hepatocita nukleáris faktor1- β (HNF1 β) gén defektusára vezethető vissza. A gén a 17q12 kromoszóma régió lokalizálódik, a fehérje pedig a HNF4 α gén transzkripcióját regulálja.

A *MODY6* esetében az ún. neuro-D1 fehérje károsodott, ami a β -sejtek fejlődésében és az inzulin-elválasztásban játszik szerepet; a gén a 2q32 kromoszóma-régió lokalizált.

A *MODY7* esetében Kruppel-kike factor 11 (KLF11) gén defektusa okozza a diabetes mellitust; a gén a 2 p25 kromoszóma régió lokalizált.

A *MODY8* kialakulásában a carboxy-ester-lipase gén (CEL) mutációja játszik szerepet; a gén a 9q34.3 kromoszóma-régió lokalizálódik.

A *MODY9* esetében a paired box 4 gén (PAX4 gén) eltérése felelős a felnőttkorban kialakuló diabetes mellitusért. A gén a 7q32.1 kromoszóma-régióon található.

A *MODY10* esetében az Insulin gén defektusa, növekedési retardációt és diabetes mellitus kialakulását okoz. A gén a 11 p15.5 kromoszóma-régióon helyezkedik el. A mutációk átmeneti és végleges újszülöttkori diabetes (TNDM illetve PNDM) kialakulását is eredményezhetik.

A *MODY11* kialakulásában a BLK protooncogene, Src család tyrosine kinase gén (BLK) mutációi szerepét mutatták ki a felnőttkori diabetes kialakulásában; a gén a 8 p22-23 kromoszóma-régióon helyezkedik el.

A *MODY12* az ATP-binding cassette, C alcsaládjá 8. tagjának génje (ABCC8) a 11p15.1 kromoszóma-régióon lokalizált. Mutációi fejlődési elmaradást, epilepsiát okoznak, emellett TNDM valamint PNDM kialakulását, illetve hyperinsulinaemiás hypoglycaemiát is eredményezhetnek. Öröklődése autoszomális domináns.

A *MODY13* kialakulásában a K-csatorna J alcsaládjá 11 tagjának génje (KCNJ11) játszik szerepet, ami ugyancsak a 11 p15.1 kromoszóma-régióon lokalizált. Mutációi ugyanazon következménnyel járnak, mint a *MODY12*, beleértve a TNDM és a PNDM kialakulását is.

A *MODY* esetek döntő többségében, mintegy 90%-ában a HNF4 α , HNF1 α és a GCK gének mutációi állnak a háttérben.

Mitochondriális diabetes

Mitochondriális mutációk következtében is inzulindependens diabetes mellitus alakulhat ki. Ezekre a formákra a diabetes és különböző szervi tünetek (idegrendszeri károsodás, myopathiák, halláscsökkenés, mentális retardáció) együttes előfordulása jellemző.

A *MELAS-szindróma* alkotó részei a mitochondriális myopathia és encephalopathia, a laktát-acidózis, diabetes és a stroke-szerű epizódok. A betegség gyermekkorban a növekedés lassulásával kezdődik, majd siketség alakul ki, később pedig diabetes és encephalopathia fejlődik ki. A szindróma genetikai hátterét a mitochondriális DNS genetikai defektusa képezi. Ennek hátterében 17 mutációt is kimutattak, közülük a leggyakoribb az MT-TL1 gén A3243G mutációja, ami az esetek több mint 80%-áért tehető felelőssé. Az öröklődés maternális, a betegséget az anyák örökítik át, lányokban és fiúkban egyaránt előfordul.

A szénhidrát-anyagcsere zavarára az inzulin-elválasztás fokozatos csökkenése jellemző. Kezdetben az étrendi kezelés hatásos lehet, később az inzulinkezelés is szükségessé válik.

A *Wolfram-szindróma* esetében is felmerült a mitochondriális DNA-készlet defektusa, az esetek többségében azonban más genetikai eltéréseket igazoltak.

Wolfram szindróma

A Wolfram szindróma összetevői a **d**iabetes **i**nsipidus, a **d**iabetes **m**ellitus, az **o**pticus **a**trophia és az idegi halláscsökkenés (**d**eafness), a szindróma megjelölésére a DIDMOAD rövidítés is használatos. A tünetegyüttes kialakulásáért a 4p16. kromoszóma-régió elhelyezkedő WFS1 vagy Wolframin gén mutációi lehetnek felelősök. Az esetek egy részében a mitochondriális genom delécióját is feltételezik. Klinikailag a tizen-éves korban megjelenő diabetes és a progresszív opticus atrophia együttes előfordulása a szindróma kialakulását vetíti előre. A későbbiekben a centrális diabetes insipidus is megjelenik, idegi halláscsökkenés következik be és a kialakuló neurodegeneratív folyamat következtében neurológiai tünetek is felléphetnek. A diabetes fokozatosan alakul ki, étrendi kezeléssel, majd inzulinnal kezelendő. A betegség kimenetelét a progresszív neurodegeneratív folyamat következményei határozzák meg.

Újszülöttkori diabetes mellitus

Az újszülöttkorban jelentkező diabetes mellitus igen ritka, becslések szerint 100000–200000 szülésre esik egy eset. Újszülöttkori diabetesnek tekinthetők azok az esetek, melyekben a diabetes mellitus diagnózisának megállapítására a hat hónapos életkort megelőzően került sor. A betegségnek permanens és átmeneti formája különböztethető meg.

Permanens újszülöttkori diabetes mellitus (PNDM). A betegség általában 3–4 hetes életkorban, gyakran intrauterin retardált újszülöttekben manifesztálódik, hyperglycaemiával, glucosuriával, következményes dehidrációval, acidosisal. A C-peptid-szint alacsony vagy nem detektálható, autoantitest negativitás észlelhető. A glukóz-anyagcsere zavara permanensnek bizonyul. A diabetes tünetei mellett neurológiai tünetek, mint idegrendszeri fejlődési elmaradás, epilepsia is észlelhetők lehetnek. A genetikai hátteret az esetek többségében a β -sejtek ATP-szenzitív K-csatornáinak Kir6.2 alegységét kódoló KCNJ11 gén (gl: 11p15.1), illetve SUR1 alegységét kódoló ABCC8 gén (gl: 11p15.1) aktiváló mutációi képezik. Ezek nagyrésze spontán mutáció, a családi előfordulás esetén az öröklődés autoszómális domináns. A mutációk következtében az ATP-függő K-csatornák nem záródnak, a Ca-csatornák nem nyílnak meg, így inzulinszekréció nem következik be. Ha azonban a SUR1 alegységhez szulfanilurea vegyület kapcsolódik, a K-csatornák ATP-től független módon záródnak, és inzulinszekréció következik be. A PNDM kezelésében ebből adódóan hatásosak a szulfanilureák. E felismerés jelentőségét fokozza, hogy a felnőttkorukban inzulinnal kezelt PNDM- ben szenvedő betegek is átállíthatók szulfanilurea készítményre.

Transiens újszülöttkori diabetes mellitus (TNDM). Az újszülöttkori diabetes mellitus átmeneti formája főleg az intrauterin retardált újszülöttek esetében észlelhető. Hyperglycaemia, kifejezett glucosuria, súlyos dehidráció, alkalmanként metabolikus acidózis, de csak minimális ketonaemia és ketonuria jellemzi. A C-peptid-szint alacsony, vagy nem detektálható, autoantitest negativitás észlelhető. A kifejezett tünetek miatt a dehidráció gyors rendezése és inzulinkezelés bevezetése szükséges. A betegség korán manifesztálódik, s 3-6 hónapos korra viszont remisszió következik be. A betegség genetikai hátterét az érintettek többségében 6q24 kromoszóma-régió overexpressziója képezi, ami a több mechanizmussal jöhet létre. Lehetséges a 6. kromoszóma paternális uniparentális diszómia, a paternális allél 6q24 régiójának duplikálódása, ritkán a maternális allél e régiójának csökkent vagy hiányzó metilálódása (ami az imprinted szakasz aktiválódását okozza). Ritkán a KCNJ11 és az ABCC8 gének mutációi is okozhatnak TNDM-t. A TNDM eseteiben is a későbbi életkorban újra jelentkezhetnek a diabetes mellitus tünetei és kezelés válhat szükségessé. Ilyen esetekben, mivel korábban genetikai vizsgálatra nem kerülhetett sor, fontos a diagnózis genetikai vizsgálattal történő pontosítása.

Az ún. *IPEX-szindróma* az újszülöttkori diabetes speciális formáját jelenti. A diabetes mellett immun-diszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia fordul elő és a tünetegyüttes öröklődése X-hez kötött. A betegség genetikai hátterét a FOXP3 génnek (gl: Xp11.23) és a CD25 génjének (IL2RA, gl: 10p15.1) mutációi képezik, melyek a regulátor T-sejtek működésének és az adaptív immunválasznak a zavarát okozzák. A diabetes korán jelentkezik. Enteropathia, a szomatikus fejlődés zavara, haemolyticus anaemia, thrombocytopaenia, autoimmun thyreoiditis és hypadrenia alakulhat ki. A diabetes kezelése mellett immunszuppresszív kezelésre és a csatlakozó autoimmun betegségek kezelésére is szükség lehet.

1-es típusú diabetes mellitus és egyéb autoimmun betegségek

Az autoimmun betegségek együttes előfordulása a gyermekgyógyászatban is jól ismert. Az 1TDM-ban szenvedő gyermekek körében az autoimmun pajzsmirigy-betegségek és a coeliakia, ritkábban az autoimmun hypadrenia előfordulásával számolhatunk.

Az autoimmun pajzsmirigy-betegségek közül a *juvenilis lymphocytás thyreoiditis* (JLT) a gyermekkori 1TDM eseteinek 15–30%-ában fordul elő. A JLT a lányok körében gyakoribb és gyakorisága az életkorral nő; az 1TDM-ban előforduló JLT esetében is ez észlelhető. A JLT diagnózisának, kezelésének és gondozásának részleteit illetően a pajzsmirigybetegségekkel foglalkozó fejezetben írottakra utalunk.

A *coeliakia* a gyermekkori 1TDM esetek 4–9%-ában igazolható. Az 1TDM és a coeliakia társulása estén az esetek többségében először a diabetes manifesztálódik, de előfordul, hogy coeliakiás gyermeknél mutatható ki az 1TDM. A betegség szűrését az anti-endomysium és anti-transzglutamináz antitestek vizsgálata teszi lehetővé. A diagnózis megállapítása a bélbiopszia elvégzését igényli. Diagnosztizált coeliákia is lehet aszimptomatikus. A glutenmentes étrend bevezetése szükséges. Az antitestpozitivitás és normális mucosa szövettani kép potenciális coeliakiát jelent, ami követést indokol.

Az *autoimmun hypadrenia* az 1TDM eseteinek mintegy 0,5%-ában fordul elő. A genetikai fogékonyság HLA típushoz, leginkább a DR3 haplotípushoz kötött, a kezdetet a 21-hidroxiláz elleni antitest megjelenése jelzi. A hypadrenia lassan alakul ki, a klinikai tünetek megjelenését követően azonban gyorsan adrenális krízis következhet be. Az antitest pozitív esetekben ezért szoros követés szükséges, aminek részeként az ACTH stimulációs teszt évenkénti elvégzését is javasolják.

Az autoimmun hypadrenia az autoimmun polyglanduláris szindróma (APS) I. és II. típusának is részét képezi. Az APS1 (APECED - autoimmun polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy) fő alkotó részei a krónikus mucocutan candidiasis, a hypoparathyreosis, a primer hypadrenia és az ectodermalis dystrophia, de változó gyakorisággal számos más autoimmun betegség, ezek között az 1TDM is, a szindróma részét képezheti.

Az APS1 kialakulása az autoimmun regulátor - AIRE gén (21q22.3) mutációinak következménye, prevalenciája 1/100 000. Az 1TDM az APS1 esetek mintegy 15%-ában fordul elő. Az APS2 összetevői az autoimmun hypadrenia, thyreoiditis és a diabetes. HLA asszociált betegség (DQB1 haplotípusok), prevalenciája 1/20 000, leggyakrabban a 3.-4. évtizedben alakul ki. Az 1 TDM az érintettek 50–60%-ában van jelen.

Diabetes mellitus szindrómákban

Számos genetikus szindróma esetén gyakoribb a diabetes mellitus előfordulása.

A *Down-szindróma* (21 trisomia) és a *Turner-szindróma* (egy normális X kromoszóma) esetén gyakoriak az autoimmun betegségek, és az 1TDM prevalenciája is nagyobb, mint az egészségesekben. A Turner-szindrómában a komplex terápia részét képező GH-kezelés emellett inzulin-rezisztencia kialakulásához, s esetenként 2TDM kifejlődéséhez is vezethet. A *Klinefelter-szindrómában* (XXY) is előfordulhat inzulin-rezisztencia, de a glukózanyagcsere autoimmun folyamatra visszavezethető zavara is. A *Prader-Willi-szindrómában* is gyakori a diabetes mellitus, de ez nem magyarázható csupán az elhízással összefüggő inzulin-rezisztenciával, mert a szindrómában az inzulin-elválasztás primer defektusát is leírták.

HYPOGLYCAEMIÁK ÚJSZÜLÖTT-, CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORBAN

Az újszülött-, csecsemő és gyermekkorban a hypoglycaemiával járó állapotok nagyon sokféle tényező következtében alakulnak ki. Ezen állapotok ismerete és időben történő felismerése igen fontos a csecsemő- és gyermekellátás gyakorlatában, mert a gyakran fellépő és/vagy hosszan taró hypoglycaemiák idegrendszeri károsodást, mentális retardációt okozhatnak. Ezek veszélye gyors és adekvát beavatkozással kivédhető, mert ezáltal nem csupán akután szüntethetjük meg a hypoglycaemiás epizódokat, hanem a pathomechanizmus ismeretében a terápiánkkal az újabb epizódokat is meg tudjuk előzni.

A vércukorszint szabályozása.

A hypoglycaemia definíciója, tünetei és osztályozása

A vércukorszint hormonális szabályozása

A vércukorszint szabályozása összetett folyamat, különböző hormonok hatásának együtteseként valósult meg. A glukóz felhasználását fokozó inzulin effektusával áll szemben a glucagon, a növekedési hormon és a glucocorticoidok vércukorszintet emelő hatása. Az *inzulin* anyagcserehatásai szerteágazók: fokozza a fehérjeszintézist és gátolja a fehérjék lebomlását; az izmokban fokozza a glukóz oxydációját, a glycogen, aminosav és fehérjeszintézist; a zsírszövetben serkenti a glukóz felvételét, fokozza a glukóz-oxidációt, a zsírsav és lipid-szintézist és gátolja a lipolysist; a májban serkenti a glycogen, a zsírsav- és a lipidszintézist, gátolja a lipolysist, a ketogenesisist, a gluconeogenesisist, a glycogenolysist és a fehérjebontást. A *glucagon* a májban fokozza a glycogenolysist és csökkenti a glycogen-képződést; csökkenti a fehérje-szintézist és fokozza a gluconeogenesisist; a zsírszövetben aktiválja a lipázt, így fokozza a lipolízist. A *catecholaminok* a májban fokozzák a glycogenolysist és a gluconeogenesisist, az izmokban is gluconeogenetikus hatásuk; csökkentik a szövetek inzulinérzékenységét. A *glucocorticoidok* katabolikus hatással bírnak: fokozzák a fehérjék lebontását, növelik a glukóz szintézisét és a máj glycogen tartalmát, emelik a vércukorszintet. A *növekedési hormon* fehérje-anabolikus hatású, közvetlenül serkenti az inzulinválasztást, s csökkenti a szövetek glukóz felhasználását.

A vércukorszint állandósága biztosításának kiemelt jelentősége abban áll, hogy a központi idegrendszer egyetlen adekvát energiaforrása a glukóz, aminek biztosításához megfelelő szénhidrát-raktárakra, megfelelő gluconeogenesisre és a vércukorszint gyors regulációjára van szükség.

A hypoglycaemia definíciója

A hypoglycaemia klinikai tünetegyüttes, a neuroglucopaenia megnyilvánulása. Azzal a vércukorszinttel jellemezhető, melynek fennállásakor a jellegzetes tünetek megjelenésére számíthatunk. A gyermekkori hypoglycaemia biokémiai definíciójaként <2,6 mmol/l vércukorszintet fogadják el. Mindazonáltal a hypoglycaemiás vércukor-tartomány nem egyértelmű. Minél fiatalabb ugyanis az egyén, annál alacsonyabb az éhgyomri vércukorszintje, s annál alacsonyabb értékek esetében jelentkeznek a hypoglycaemia tünetei. Koraszülöttekben, újszülöttekben, kisgyermekekben ez a vércukor-koncentráció eltérő lehet.

A hypoglycaemia tünetei

A hypoglycaemia enyhe fokát a szimpatoadrenális rendszer ellenregulációja jellemzi. Éhségérzet, sápadtság, nyirkos bőr, enyhe fejfájás, nyugtalanság, remegés, szapora szív működés a bevezető tünetek. Jellegzetes a szájkörüli zsibbadás. A beteg bizonytalan, feledékeny. A közepesen súlyos hypoglycaemiára a neuroglucopaenia enyhe foka, az indulati élet zavarai jellemzők. Csökken az önkritika, a magatartászavarok széles skálája fordulhat elő, a tudati kontrol a cselekvésekben csökken. A harmadik stádiumban már a tájékozódás és a gondolkodás súlyos zavara fejlődik ki. A beszéd inkoherenssé válik, alvás közben gyakori a felsikoltás, alvajárás is előfordulhat. Később a tudat elhomályosul, a beteg csak erősebb ingerekre reagál, majd mély kómába esik.

Gyermekkorban gyakoriak a hypoglycaemia atípusos formái. A vegetatív tünetek gyakran elmosódnak, és a görcsök megjelenése, az eclampsia lehet az első felismert tünet. Újszülöttek hypoglycaemiás rohamában még elmosódottabb lehet a klinikai kép. Előfordul, hogy csak apnoe és cyanosis észlelhető, ilyenkor a roham nehezen különíthető el a respiratoricus distress állapottól. Csecsemőkorban gyengeség, a szopási készség hiánya, közönyösség előzi meg az eclampsia kibontakozását; ilyen életkorban a nem jellemző tünetek esetén is gondolni kell hypoglycaemiára.

A hypoglycaemiák osztályozása

Az osztályozás különböző szempontok figyelembe vételével történhet.

A 44. táblázaton bemutatott felosztás gyakorlati megközelítésű, az életkort és a patogenezist egyaránt figyelembe veszi.

44. táblázat. Hypoglycaemiák újszülött, csecsemő és gyermekkorban

Újszülöttek tranzitorikus hypoglycaemiája

Koraszülöttek, small for date újszülöttek hypoglycaemiája

Újszülöttkori hypoglycaemiák fokozott inzulintermelés miatt

Diabeteses anya újszülöttjének hypoglycaemiája

Erythroblastosisos újszülöttek hypoglycaemiája

Újszülöttkori hypoglycaemia stressz állapotok miatt

Csecsemő- és gyermekkori rekurráló/perzisztáló hypoglycaemiák

Hypoglycaemiák hepatikus enzimdefektusok következtében

Glycogen-szintetáz defektus

Glykogen tárolási betegségek

A gluconeogenesis enzimdefektusai

Galactosaemia

Fruktóz-intolerancia

Hypoglycaemiák elégtelen hormonhatás következtében

Panhypopituitarismus

Izolált növekedési hormon hiány

A cortisol-hatás elégtelensége

A catecholamin-hatás elégtelensége

Glucagon hiány

Hyperinsulinismus okozta perzisztáló hypoglycaemiák

Egyéb hypoglycaemiával járó állapotok

Mérgeзések

Ketotikus hypoglycaemia

Iatrogen hypoglycaemiák

A következőkben az egyes hypoglycaemia-formákat a táblázat sorrendje alapján tekintjük át.

Újszülöttek tranzitorikus hypoglycaemiája

Koraszülöttek, small for date újszülöttek hypoglycaemiája

Újszülöttkorban, különösen koraszülöttekben és kis súlyú újszülöttekben, olyan alacsony vércukorértékek mérhetők, melyek a későbbi életkorban már tüneteket okoznak. A klinikai tünetekkel is járó, ún. szimptomatikus hypoglycaemia eseteiben igen alacsony vércukorkoncentráció is mérhető lehet.

Patogenezisében alapvető a máj glikogen készletének elégtelensége. A glikogenraktár a terhesség utolsó harmadában halmozódik fel; koraszülöttekben és intrauterin retardáltakban a raktárak kicsinyek. Születés után a máj glikogen-tartalma csökken, s gluconeogenesis nem tud ezzel lépést tartani.

A *tünetek* már az első életnapon jelentkezhettek. Korai jel az izmok hypotoniája, tremor, nyugtalanság, sápadtság. Apnoék léphetnek fel, gyakran convulsiók észlelhetők. A nem specifikus tünetek mellett a vércukormérés igazít útba.

A *kezelést* a glukóz-infúzió alkalmazása jelenti. Fontos a korai táplálás és az esetleges hypoxia megszüntetése is. A prognosis nagyban a korai felismerés és az adekvát kezelés függvénye.

Újszülöttkori hypoglycaemiák fokozott inzulintermelés miatt

Újszülöttkori tranzitorikus hypoglycaemia fokozott inzulintermeléssel járó állapotokban is kialakulhat.

Diabeteses anya újszülöttjének hypoglycaemiája

A diabeteses és a gesztációs diabeteses anyák újszülöttjei hajlamosak korai szimptomatikus hypoglycaemiára. Kialakulásának alapja az, hogy az anyai magasabb inzulinszint a magzat hyperinsulinaemiáját okozza. Egészséges újszülöttben a vércukorszint a második órában alacsony, a negyedik órára már emelkedik. A diabeteses anya újszülöttjében ez az emelkedés a β -sejtek hyperplasiája miatt elmarad. Szerepet játszhat az ellenreguláció gyengesége is. Ezek az újszülöttek általában nagyobb súlyúak, gyakran respiratoricus distress alakul ki. Hypoglycaemia az első négy órában már jelentkezhethet, előfordulhat a későbbi megjelenés is. Korai táplálás, glukóz infúzió bevezetése a kezelés alapja. Súlyos esetben glucagon adására is szükség lehet. Adekvát anyai diabetes-gondozással az állapot kialakulása megelőzhető.

Erythroblastosis-os újszülöttek hypoglycaemiája

Az erythroblastosis foetalisban szenvedő újszülöttek korai hypoglycaemiája is hyperinsulinaemia következtében jön létre. A betegségben a β -sejtek hyperplasiája és a szérumban emelkedett inzulin szintje jól ismert adat. A korai táplálás és a glukóz-adása kivédi a súlyos tünetek kialakulását. A hypoglycaemia ezen formája az erythroblastosis ritkábbá válásával veszített jelentőségéből.

Újszülöttkori hypoglycaemia stressz állapotok miatt

Az újszülöttkori stressz állapotokban - sepsis, hideghatás, súlyos központi idegrendszeri sérülések és vérzések, respiratoricus distress szindróma, nagyobb műtéti beavatkozásokat követő posztoperatív állapot - szinte törvényszerűen számolhatunk hypoglycaemia fellépésével. Kialakulásában a hypoxia és az acidosis játssza a fő szerepet. A glukóz anaerob felhasználása energetikailag gazdaságtalan, így a hypoxia gyorsan kimeríti a rendelkezésre álló szénhidrát-készletet. A kezelés nem csupán a glukóz pótlását jelenti, hanem a hypoxia megszüntetését és az alaptergység intenzív kezelését is.

Csecsemő- és gyermekkori rekuráló/perzisztáló hypoglycaemiák

Ebbe a csoportba a hepatikus enzimdefektusok és az elégtelen hormonhatás következtében kialakuló hypoglycaemia formák valamint a csecsemő és gyermekkori hyperinsulinaemiás hypoglycaemia tartoznak.

Hypoglycaemiák hepatikus enzimdefektusok következtében

A glycogen szintézisében és lebontásában valamint a gluconeogenesisben résztvevő enzimek hiánya vagy csökkent aktivitása hypoglycaemia kialakulásához vezet.

Glycogen-szintetáz defektus (GSD 0)

Ritka kórkép. A 12p12.2 kromoszóma-régióján lokalizált GYS2 gén mutációi (15 mutáció ismert) következtében alakul ki. Öröklődése autoszómális recesszív. A hiányzó vagy csökkent enzimaktivitás miatt a glycogen felépülése szenved zavart. Hypoglycaemia kialakulása és mentális retardáció jellemzi.

Glycogentárolási betegségek

Azok a betegségek tartoznak ide, melyekben enzimdefektus miatt a szénhidrátok glycogen formájában történő raktározódása valamint a glukóz glycogénből történő mobilizálódása szenved zavart, és emiatt hypoglycaemia alakul ki.

A glukóz-6-foszfataz hiány (Gierke-betegség - GSD Ia). A betegség a G6PC gén mutációinak következménye; a gén a 17p21 kromoszóma-régió lokalizált. Az autoszómális recesszív öröklődésű enzimopathia miatt a májban glycogen halmozódik fel, ennek a glukózzá való lebomlása pedig gátolt. Hypoglycaemia lép fel, a glukóz hiányában fokozódik a lipolysis, a ketogenesis és a laktát-produkció.

A Debrancher enzim hiánya (Forbes-betegség - GSD III.). A betegség az 1p21 kromoszóma-régió lokalizált AGL gén mutációinak következménye. A glycogen lebontása a molekula elágazásai előtt leáll, a hepatocytákban ún. limitdextrin szaporodik fel. A következmény az előző típusban leírtakhoz hasonló lesz.

A hepaticus foszforiláz hiánya (GSD IV). A betegség a PYGL gén mutációinak következménye; a gén a 14q21-22 kromoszóma-régió lokalizált. Az öröklődés autoszómális recesszív: a betegség mérsékeltebb hypoglycaemiával és enyhébb tünetekkel jár.

A glycogen tárolási betegségekben közös *tünetek* az éhezési hypoglycaemia, a glucagonra és az adrenalinra adott csökkent glukózprodukciónak, a hepatomegalia, a fejlődés és a növekedés elmaradása.

A diagnosis felállítását segítik a klinikai tünetek, a glucagon teszt pozitív eredménye és az enzimvizsgálatok. A glukóz-6-foszfatazt a májból és a bélből, a debrancher enzimet májból és izomból, a foszforilázt májból, leukocytákból mutathatjuk ki.

A terápiában a különösen éhezéskor és infekciók esetében gyorsan kialakuló hypoglycaemia miatt a gyakori táplálás fontossága emelhető ki. Manifeszt hypoglycaemia esetén intravénás glukóz adása szükséges.

A gluconeogenesis enzimdefektusai

A gluconeogenesis során a máj nem szénhidrát-természetű anyagokból glukózt készít. Előanyagok a laktát, az ún. glucoplastikus aminosavak és a glycerol. A laktát az izomban keletkezik, nem megfelelő oxigén-ellátás mellett; a májban glukóz majd glycogen képződik belőle. A glucoplastikus aminosavak közvetve vagy közvetlenül pyruvátá alakulnak; a gluconeogenesis szubsztrátjának többségét jelentik. A glycerol a triglyceridek hydrolysiséből származik, szerepe e szempontból kevésbé jelentős.

A glyconeogenesis folyamata számos enzim defektusa miatt károsodhat. Ezek közül a fruktóz-1,6-difoszfát hiány és a pyruvátcarboxiláz hiány szerepe emelhető ki.

A *fruktóz-1,6-difoszfát (FBP1) hiány* esetén a fruktóz-6-foszfát keletkezésének elmaradása miatt károsodik a gluconeogenesis. Az FBP1 enzim génje a 9 q22.2-22.3 kromoszómaregióban lokalizált. Öröklődés autoszómális recesszív.

A *pyruvát-carboxyláz (PC) hiány* esetén pedig a glukóz pyruvátból történő keletkezése szenved zavart. A PC enzim génje a 11. kromoszóma q13.4-q13.5 régiójában lokalizált. Öröklődés autoszómális recesszív.

Mindkét enzimdefektus következményként éhezési hypoglycaemia, metabolikus acidózis, ketonuria, hányás, fejlődési zavar, fertőzések kapcsán laktátacidózis alakulhat ki.

Galactosaemia

Ha a galaktóz átalakulása enzimdefektus miatt zavart szenved, a szervezetben galaktóz és metabolitjai szaporodnak fel és ürülnek a vizelettel. A betegség két kongenitális enzimdefektus következménye, ezek a galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz illetve a galaktokináz hiány.

A laktóz a bélrendszerben galaktózra és glukózra bomlik; a felszívódott galaktóz a májban glukózzá konvertálódik.

A *galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz (GALT) hiánya*. Az enzim génje a 9 p13 kromoszómaregióban lokalizált. Az enzimhiány a galaktóz-1-foszfát felszaporodásához vezet, ami súlyos tünetekkel jár. Az anyatejes táplálás hányást, hasmenést vált ki, hepatomegalia, sárgaság alakul ki. Fehérjevizelés, aminoaciduria következik be. Nagyobb laktóz-mennyiség elfogyasztása manifeszt hypoglycaemiához vezet. Jellemző a cataracta-képződés. Öröklődése autoszómális recesszív.

A *galaktokináz (GALK) hiánya*. Az enzim génje a 17 q24 kromoszómaregióban lokalizált. Az enzimhiány a galaktózanyagcsere első lépésében okoz zavart. A tünetek enyhébbek, mint az előző kórképben. Fontos a cataracta-képződés.

A galactosaemia *diagnosztikájában* kiemelt szerepe van a galactosuria kimutatásának. Az enzimhiányok vörösvértestekből mutathatók ki.

A *kezelés* alapja a galaktóz kiiktatása az étrendből, speciális tápszerek alkalmazása.

A *galactosaemia szűrés* az újszülöttkori szűrővizsgálat részét képezi.

Fruktóz-intolerancia

A fruktóz-1-foszfát aldoláz enzim génje (az aldoláz B gén) a 9 q 23.3 kromoszóma-régióon lokalizált, mutációi hatására az enzim aktivitása csökken vagy hiányzik. Emiatt fruktózbevitelt követően a májsejtekben fruktóz-1-foszfát szaporodik fel, ami glycogenolysis gátlásához vezet. A betegség öröklődése autószómalis recesszív.

Újszülöttek szacharóztartalmú, vagyis cukrozott tejjel történt táplálása után hypoglycaemia, tudatzavar, elhúzódó icterus, májkárosodás alakulhat ki, emellett fructosuria, albuminuria, aminoaciduria válik észlelhetővé. A diagnózist az előzmény ismerete, a tünetek azonosítása, a vizelet vizsgálatának eredménye valószínűsíti. Az enzimaktivitás csökkenésének kimutatása májsejtekből vagy bélsejtekből, továbbá a DNA-analízis eredménye bizonyító erővel bírnak. A fruktózterhelés veszélyes módszer, ma már nem ajánlják. A kezelés fruktózmentes étrend.

Hypoglycaemiák elégtelen hormonhatás következtében

A multiplex hypophysis hormon hiány, az izolált növekedési hormon hiány, a cortisol-hatás elégtelensége, beleértve az ACTH-hiányt, az adrenocorticalis elégtelenséget és a congenitalis adrenalis hyperplasiát, továbbá a catecholamin-hatás elégtelensége és a glucagon hiánya vezethet hypoglycaemia kialakulásához.

A hypoglycaemia kivizsgálása során ezekre a lehetőségekre is gondolni kell, és a kivizsgálást az endokrin okok szerepének vizsgálatára is ki kell terjeszteni. E tekintetben a vonatkozó fejezetekre utalunk.

A catecholamin-hatás elégtelenségének szerepét a hypoglycaemia kialakulásában az támasztja alá, hogy korábbi tanulmányok szerint egyes személyekben az inzulin-indukált hypoglycaemia hatására a catecholamin koncentráció emelkedése a vizeletben nem kielégítő; a jelenség háttere azonban kellőképpen nem tisztázott.

A glucagon hiánya extrém ritka lehetősége a spontán hypoglycaemiának, glucagon meghatározással kizárható.

Persistens csecsemő- és gyermekkori hyperinsulinaemiás hypoglycaemia

Definíció és patogenezis

Az újszülöttkorban az átmeneti hyperinsulinaemia következtében létrejött hypoglycaemia-formákkal szemben a csecsemő- és gyermekkori hyperinsulinaemiás hypoglycaemia az újszülöttkort követően is perzisztál. Hátterében β -sejt hyperplasia (nesidioblastosis), ritkán fokális elváltozás, insulinomia áll. A betegség pathophysiológiai lényege az inzulinnak az

aktuális vércukorszinttől függetlenül észlelhető szabálytalan és túlzott mértékű szekréciója. A vércukorszint csökkenésével párhuzamosan nem csökkenő inzulin-elválasztás oka a β -sejtek inzulin-elválasztása szabályozásának zavara. Az inzulin-elválasztás mechanizmusának első lépése, hogy a vércukorszint emelkedésére a sejtmembrán ATP-dependens K-csatornái bezáródnak, majd a depolarizáció hatására a Ca-csatornák megnyílnak, és az intracelluláris Ca mennyiségének növekedése fokozza az inzulin szekrécióját. A vércukorszint csökkenése ellenirányú változást okoz. Az ATP-dependens K-csatorna heterooctamer molekula: négy-négy Kir6.2 és a SUR1 (sulfonilurea-receptor-1) alegységből áll. A csatorna zavartalan működéséhez az alegységek integritása szükséges. A Kir6.2 alegységet a KCNJ11 gén (gl: 11p15.1), a SUR1 alegységet pedig az ABCC8 gén (gl: 11p15.1) kódolja. E gének mutációi esetén szabályozatlan, fokozott inzulin-elválasztás következik be. Ezekben az esetekben az öröklődés autoszómális recesszív.

Emellett a glukokináz génjének (GCK gén, gl:7p13) és a glutamát-dehydrogenáz génjének (GUD1 gén, gl: 10q23.3) mutációi is okozhatnak pezisztáló hyperinsulinaemiás hypoglycaemiát, autoszómális domináns öröklésmentel.

Tünetek és diagnosztika

A hypoglycaemia tünetei az újszülöttkorban vagy korai csecsemőkorban jelentkeznek. A betegség gyanúja akkor merül fel, ha az újszülöttkori hypoglycaemia néhány hét után sem szűnik meg. Nagy születési súly anyai diabetes nélkül foetálisan is fokozott inzulin-elválasztás lehetősége mellett szól. A diagnózis felállításában alapvető a vércukor, az inzulin és a C-peptid koncentráció, valamint a szabad zsírsav- és ketontest koncentráció meghatározása. A hypoglycaemia mellett az inzulin- és a C-peptid koncentráció emelkedett, a szabad zsírsav- és a ketontest-koncentráció pedig az inzulin lipolysist és ketogenesisist gátló hatása következtében csökkent. Diagnosztikus segítséget jelenthetnek még a továbbiak: glucagon adására az egészségesek válaszát meghaladó vércukorszint-emelkedés következik be; a normális vércukorszint fenntartása csak nagyütemű glukóz-infúzióval lehetséges; a hypoglycaemia az inzulin-hyperszekrécióját csökkentő somatostatin-analóg infúziójával megszüntethető. A fokális elváltozások bizonyítása az ultrahang, CT és MR vizsgálatokkal is rendkívül nehéz, ezért vált szükségessé a szelektív transzhepatikus pancreas-véna katéterezés és az inzulin-meghatározáshoz szegmentális vérminták vétele is. Újabban a fokális és diffúz elváltozások elkülönítésében a ^{18}F -DOPA-PET-CT alkalmazása bizonyult sikeresnek.

Kezelés

A betegség kezelése nagy erőfeszítéseket követel. A gyógyszeres kezelésben a diazoxidot már a patogenezis feltárása előtt alkalmazták. Mára már ismert, hogy hatását a K-csatorna megnyitása útján fejt ki. Folyadékretenciót és hypertrichosist okoz. Próbálkoznak a Ca-csatorna blokkoló nifedipinnel is, ami hypotensiót vált ki. A somatostatin-analógokat és a glucagont is alkalmazzák. Ajánlják továbbá a diazoxid, a somatostatin-analóg és a glucagon kombinációját is. A gyógyszeres kezelésre nem reagáló esetekben indokoltnak tartják a szubtotális pancreatectomia elvégzését is. Ez komoly megfontolást igényel a következményes inzulinhiányos diabetes kialakulása miatt.

Prognózis

A kimenetel egyrészt attól függ, hogy a diagnózis fennállásáig mennyi idő telt el, milyen fokú idegrendszeri károsodás alakult ki, másrészt függ a betegség megoldhatóságától: a fokális elváltozás könnyebben eltávolítható, a gyógyszeres kezelés hatékonysága pedig változó. Összességében azonban nem kedvező prognózisú hypoglycaemia-formáról van szó.

Hyperinsulinaemiás hypoglycaemia Beckwith-Wiedemann-szindrómában

A Beckwith-Wiedemann-szindróma túlnövekedéssel járó tünetegyüttes. A macrosomia mellett macroglossia, omphalocele és fülcimparedő, továbbá a Wilms tumor és az adrenocorticalis tumorok kialakulására való hajlam jellemzi. Az érintettek jelentős hányadában (közel 50%-ában) hyperinsulinaemiás hypoglycaemia is észlelhető lehet. A hypoglycaemia már az újszülöttkorban spontán megszűnhet, az esetek egy részében viszont perzisztálhat, ami a β -sejtek hyperplasiája miatt akár pancreas-műtétet tehet szükségessé.

A szindróma genetikai hátterét a 11p15 régió egyes génjeinek funkcióváltozása képezi, melyek uniparentális diszómia (UPD) vagy a metilációs mintázat változása révén kövekezhettek be. A macrosomia az insulin-szerű növekedési faktor-2 (IGF-2) génje (gl: 11p15.5) apai UPD-jának a következménye. A perzisztáló csecsemő és gyermekkori hyperinsulinaemiás hypoglycaemia genetikai hátterét a KCNJ11 és az ABCC8 gén mutációi képezik és e gének a 11p15,1 lókuszon helyezkednek el, a Beckwith-Wiedemann szindróma esetén is vizsgálták e gének mutációjának szerepét. Ennek bizonyítása nem járt sikerrel. Igazolták azonban a β -sejtek ATP-szenzitív K-csatornájának defektusát, ami a SUR1 protein működészavarát okozta. Mások pedig az ABCC8 gén ritka homozigóta SNP-t mutattak ki, és igazolták, hogy mozaik UPD hyperinsulinaemiás hypoglycaemiával járó Beckwith-Wiedemann szindrómát okozhat.

Egyéb hypoglycaemiával járó állapotok

Mérgezések és iatrogen hypoglycaemiák

Az alkohol és néhány gyakran használt gyógyszer által okozott mérgezés hypoglycaemiával járhat.

Az *akut alkoholmérgezés*, ami már gyermekkorban és serdülőkben sem ritka, a glukóz-koncentráció csökkenését okozza, különösen, ha az étkezés elmaradása vagy a csatlakozó stressz-hatás miatt a máj glycogen tartalma megfogyatkozik.

A *salicylat-intoxicatio* is járhat hypoglycaemiával, erre a lehetőségre e készítmények túladagolásakor gondolni kell.

Az *orális antidiabetikumok* nagyobb dózisának öngyilkossági szándékkal történt bevétele igen súlyos hypoglycaemiát válthat ki.

Az *inzulinkezelés* kapcsán kialakuló hypoglycaemia több okra is visszavezethető lehet: tévedés történik az adagolásban; az inzulin-szükséglet csökkenése ellenére az eredeti inzulinadag alkalmazása folytatódik; jelentős fizikai megterhelés történik; az inzulin beadása után az előírt szénhidrátbevitel valami miatt elmarad. A tünetek megegyeznek az endogen hyperinsulinaemia tüneteivel, a felismerés az inzulinkezelés ismeretében nem okoz nehézséget.

Megemlíthető még a *beta-blokkolók* hypoglycaemiát okozó *mellékhatása*, ami túladagoláskor fordulhat elő, ha az alkalmazott készítmény gátolja az éhezésre vagy inzulinhatásra kompenzációként fellépő glykogenolysist.

Ketotikus hypoglycaemia

Definíció és patogenezis

A ketotikus hypoglycaemia tünetegyüttes, melyet a hypoglycaemia mellett ketonaemia, ketonuria jellemez, s ez az éhezésre adott fokozott válaszreakciónak tartható. Az éhezés minden gyermek esetében a vércukorszint csökkenését váltja ki, a ketotikus hypoglycaemiára hajlamos gyermekek esetében azonban a vércukoresés gyorsan következik be, kifejezettebb és elhúzódó. A ketonaemia és ketonuria mellett kimutatható a szabad zsírsavak, a glycerol és a glucagon szintjének emelkedése, az inzulin koncentrációja alacsony.

Tünetek

Óvodás- és iskoláskorú gyermekek betegsége, ami gyakran enyhe infekciók kapcsán jelentkezik. A gyermek étvágytalan, bágyadt, feje fáj, esetleg már a lehelete acetonszagú. Hányások következnek be, hasmenés, hasi fájdalom nem észlelhető. Gyorsan exiccosis keletkezhet, amit aláárkolt szemek, csökkent turgor jelez. Acidózis alakul ki, magas légzés is felléphet.

Diagnosztika, kezelés

A fizikális vizsgálat, a vércukormérés a ketonuria kimutatása rendszerint már útba igazít. További segítséget jelent az inzulin, szabadzsírsav, glicerol és glucagon meghatározás, a ketonaemia kimutatása. Éhezés vagy ketogen diéta hatására vércukoresés következik be, acetonaemia jelentkezik, de a szérum inzulin szintje nem emelkedik. Glucagon adására, ha sor kerül rá, a vércukorszint emelkedése elmarad az egészségesek válaszáétól, a csökkent glycogenraktárnak megfelelően.

A betegsége hajlamos gyermekek esetében intercurrents betegség idején szénhidrát-dús zsírszegény étrend alkalmazandó. A ketotikus hypoglycaemia bekövetkeztekor glukóz-fiziológiás sóoldat infúzió alkalmazása szükséges.

LIPOPROTEIN-ANYAGCSERE ELTÉRÉSEK GYERMEKKORBAN

A lipoproteinek összetevői és csoportjai

A lipoproteinek felépítése

A lipoproteinek lipideket és fehérjéket tartalmazó makromolekulák. A molekula belsejében az apoláris lipidmag foglal helyet, amit poláris, foszfolipidet, szabad koleszterint és apolipoproteint tartalmazó köpeny vesz körül. Az egyes lipoproteinek esetében eltérő a lipidmag összetétele és különböznek a felszínükön található fehérjékben (az apo-lipoproteinekből) is.

A lipoproteinek összetevői

A lipoproteinek lipidtartalma

A lipoproteinek lipidtartalma koleszterinből, triglyceridből és foszfolipidekből áll. A koleszterin a tápanyagokkal bevitt exogen és a sejtek által termelt endogen koleszterinből származik. A koleszterinészter a lipoproteinek magjában található. A szérumban a koleszterin tartalma a lipoproteinek által tartalmazott koleszterin mennyiségek összege. A triglycerid glicerinnel és zsírsavakkal áll. A táplálékkal bevitt triglycerid chylomicron formában, a májban termelődő triglycerid pedig az igen kis denzitású lipoproteinnel jut a keringésbe. A foszfolipidek a tápanyagokból vagy a máj és a bél szintéziséből származnak, a lipoproteinek fontos összetevői.

Apolipoproteinek

Az apolipoproteinek a lipoproteinek fehérjetermészetű struktúrális komponensei.

Apolipoprotein A (ApoA). Az ApoA1 (gl: 11q23) és az ApoA2 (gl: 1q21-23) a HDL fő fehérjekomponensei. A májsejtek és a bélhámsejtek termelik.

Apolipoprotein B (ApoB). Az ApoB (gl: 2p24) a chylomicron és a VLDL fő fehérjekomponensei. Az apoB48 a chylomicron, az apoB100 a VLDL apolipoproteinje. Az előző a bélsejtekben, utóbbi a májsejtekben termelődik.

Apolipoprotein C (ApoC). Az apoC2 (gl: 19q13.2) aktiválja, az apoC3 (gl: 11q23) gátolja a lipoprotein lipáz (LPL) működését.

Apolipoprotein E (ApoE). Az apoE (gl: 19q13.2) a chylomicron metabolizmusban vesz részt.

A lipoproteinek osztályozása

A lipoproteinek osztályozása a denzitásuk és az elektroforetikus mobilitásuk alapján történik. A fő lipoproteinek a következők: chylomicron, VLDL - very low density lipoprotein, IDL - intermediate density lipoprotein, LDL - low density lipoprotein és a HDL - high density lipoprotein. A Lp(a) - lipoprotein(a), ami LDL-ből és a hozzá kapcsolódó apolipoprotein (a)-ból áll.

A lipoproteinek anyagcseréje, a hyperlipoproteinaemiák felosztása

A lipoproteinek anyagcseréje

A lipoproteinek anyagcseréje három, egymással szorosan kapcsolódó folyamatra osztható. Ezek az exogen lipidtranszport, az endogen lipidtranszport és a koleszterin visszaszállítása a perifériáról a májba.

Az *exogen lipidtranszport* a táplálékból származó lipidek chylomicron formájában történő szállítását végzi. A nascens chylomicron és a keringő HDL-részecskék között apoproteincsere történik: a chylomicron apoA1 és apoA2 tartalma apoC-re és apoE-re cserélődik. A koleszterin észter transzport protein (CETP) hatására pedig a chylomicron triglycerid tartalmának egy része a HDL-re kerül, a HDL-ről pedig koleszterin észter kerül a chylomicronra. Az így keletkezett érett chylomicron részecskéinek TG-tartalma a plazma lipoprotein-lipáz (LPL) enzimjének hatására bomlik le. A zsírsavak az izom- és zsírszövetben felvételre kerülnek. A maradék rész (chylomicron remnant) pedig a májsejtek specifikus receptorai útján a májba jut; a folyamatot az apoE fokozza, az apoC viszont gátló hatású. A koleszterin-tartalom nagy részét a máj hasznosítja.

Az *endogen lipidtranszport* kiinduló pontja, hogy a máj VLDL-particulumokat szintetizál és választ a keringésbe. A VLDL apoB100 és apoC és apoE apolipoproteineket tartalmaz. A nascens VLDL-részecskékből a HDL-lel megvalósuló kölcsönhatás révén érett forma keletkezik. A CEPT hatására a VLDL-ről TG kerül a HDL-re, a HDL-ről pedig koleszterin észter a VLDL-re. Ennek TG-tartalma a plazma-LPL hatására lehasad, a remnant részecskék pedig a májsejtek felszínén ún. intermediér density lipoprotein (IDL) részecskékké alakulnak.

Az IDL részekék a máj apoB/E receptorához kötődve felvételre kerülnek, vagy pedig a hepatikus lipáz (HL) hatására LDL-lé alakulnak. Ezek az apoB-100-at és koleszterint tartalmazó részecskék a sejteket látják el koleszterinnel; a felvételük specifikus LDL receptorok útján történik. A sejtekbe jutó koleszterin fedezi a szükségletet, meggátolja a további koleszterin-szintézist és szabályozza a felszíni receptorok számát. Az LDL oxidációval vagy acetilációval módosulhat; ezek a molekulák kifejezetten aterogének, az oxydált LDL a scavenger receptorokon a macrophagokba kerülnek felvételre.

A HDL fő funkciója a *koleszterin visszashállítás a perifériáról* a májba. A HDL-részecskék a májban szintetizálódnak. A revers koleszterin transzport útján, az ABCA1 transzporter segítségével a perifériás sejtekből a koleszterint a májba juttatják. Ennek során a TG-ben gazdag partikulumokról koleszterin és foszfolipidek átkerülnek a HDL-rendszerre, ami maga is változik. Az ún. nascens HDL után a kisebb átmérőjű, nagyobb denzitású HDL₃, majd a nagyobb méretű és kevésbé sűrű LDL₂-particulum jön létre. A HDL érésében fontos szerepe van a foszfolipid transzport proteinnek (PLTP) és a lecitinkoleszterin-aciltranszferáz (LCAT) enzimnek. Utóbbi hatására a felszínről a koleszterin észtereződve a magba jut, és a HDL ezáltal újabb koleszterint tud felvenni. A HDL végállomása a máj; parciális degradáció után mint HDL₃ kerül vissza a keringésbe. A HDL-forgalom az optimális koleszterinszint biztosításához járul hozzá, ez egyben az antiatherogen tulajdonságának is alapja. Emellett a HDL a hozzákötött paraoxonáz és LCAT révén védi az LDL-t az oxydációtól.

A lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek osztályozása.

A lipoprotein-anyagcsere primer, genetikus eredetű, illetve szekunder, betegségekben, gyógyszerek szedésekor kialakuló eltérései különböztethetők meg.

A hyperlipoproteinaemiák alapvető felosztását Fredrickson és munkatársai dolgozták ki: a hyperlipoproteinaemiák formáit öt típusba sorolták be. Majd a WHO oly módon módosította a Fredrickson-beosztást, hogy a 2. típusú hyperlipoproteinaemiát 2a. és 2b. típusra osztotta. A WHO klasszifikáció a hyperlipoproteinaemiák fenotípusainak meghatározásakor az egyes típusok etiológiáját nem vette figyelembe. Az osztályozásában az össz-koleszterin (T-C), az LDL-C és a TG koncentrációjának alakulását veszi alapul és megjelöli viszont az észlelt lipoprotein abnormalitások természetét is.

A WHO beosztást a 45. táblázat mutatja be.

Az I. fenotípus a chylomicronaemiából eredő hypertriglyceridaemiát jelenti.

A IIa típusnál a hypercholesterinaemia az LDL-C frakció növekedéséből adódik, míg a IIb-ben az LDL-C-szaporulat a nagyon alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (VLDL) frakció felszaporodásból származó enyhe vagy közepes fokú hypertriglyceridaemiával társul.

A III. típus esetében a koleszterin, chylomicron maradványok és az átmeneti denzitású lipoprotein koleszterin (IDL-C) játszanak szerepet.

A IV. típus esetében a hypertriglyceridaemia döntően a VLDL növekedéséből származik. Végül az V. típusnál a markáns hypertriglyceridaemia részben chylomicron-szaporulat eredménye, részben a VLDL-C-szint emelkedéséből adódik.

Mindegyik fenotípus lehet genetikusan eredetű (primer) vagy szekunder. Gyakran a genetikai faktorok és környezeti hatások (pl. táplálkozási szokások) együttesen játszanak szerepet.

45. táblázat A hyperlipoproteinaemiák osztályozása a WHO szerint

Típus	Összkoleszterin	LDL-koleszterin	Triglycerid	Lipoprotein eltérés
I.	emelkedett	alacsony vagy normális	emelkedett	chylomicron
IIa.	emelkedett vagy normális	emelkedett	normális	LDL-többlet
IIb.	emelkedett	emelkedett	emelkedett	VLDL és LDL többlet
III.	emelkedett	csökkent vagy normális	emelkedett	chylomicron remnant és IDL-többlet
IV.	emelkedett	normális	emelkedett	VLDL-többlet
V.	emelkedett	normális	emelkedett	chylomicron és VLDL-többlet

A hyperlipoproteinaemiák patogenetikai osztályozása

A WHO lipoprotein típusai még ma is használatosak a klinikumban, de egyre inkább a hyperlipoproteinaemiák patogenetikai osztályozása kerül előtérbe. Ez az osztályozás a lipoprotein-anyagcsere folyamataiban bekövetkezett biokémiai eltéréseket veszi alapul. Három csoportot különít el; ezek az LDL-anyagcsere zavarai, a triglyceridben gazdag lipoproteinek anyagcserezavarai és az HDL szint csökkenésével járó dyslipoproteinaemiák.

A hyperlipoproteinaemiák patogenetikai osztályozását a 46. táblázat demonstrálja.

46. táblázat. A hyperlipoproteinaemiák patogenetikai osztályozása

Az LDL-anyagcsere zavarai

Familiáris hypercholesterinaemia (FH)

Familiaris apoprotein-B-100 hiány

Protein konvertáz szubtilizin/kexin type 9 (PKSK9) mutációk

Polygenes hypercholesterinaemia (PH)

Familiaris kombinált hyperlipidaemia (FCH)

Triglyceridben gazdag lipoproteinek anyagcserezavarai

Familiaris lipoproteinlipáz- (LPL) hiány

Familiaris apoprotein-C-II-hiány

Familiaris hypertriglyceridaemia

Familiaris dysbeta-lipoproteinaemia

A HDL szint csökkenésével járó dyslipoproteinaemiák

Hypoalfalipoproteinaemia

Apolipoprotein-A-I variánsok

LCAT-hiány

Egyéb ritka zavarok

Familiaris és szekunder hyperlipoproteinaemiák gyermekkorban

Az LDL-anyagcsere zavarai

Gyakoriságuk miatt a familiaris hypercholesterinaemia (FH) heterozygota esetei és a familiaris kombinált hyperlipidaemia (FCH) emelhetők ki.

Familiaris hypercholesterinaemia

A familiaris hypercholesterinaemia (FH) lényege az LDL-receptor (gl: 19p13.1-13.3) működészavara, ami az LDL-receptor hiányának vagy funkciója károsodásának következménye. A LDL-receptor csökkent vagy hiányzó működése koleszterin anyagcsere

autoszómális domináns módon öröklődő zavarát okozza. Az LDL kötődése és a sejtekbe való bejutása szenved zavart, ami miatt a plazma LDL-C koncentrációjának kifejezett emelkedése következik be. A FH eseteinek több mint kétharmadában a LDL-receptor génjének mutációi mutathatók ki, eddig több mint 800 mutációt írtak le. A FH homozigóta formájának prevalenciája 1/1000000, a heterozyigóta esetek gyakorisága pedig 1/500. A heterozigótáknak az összkoleszterin és a HDL-C szintje a normális kétszerese-háromszorosa, a homozigótáké sokszorosa lehet. A heterozigoták az első évtizedekben általában tünetmentesek, csak később jelennek meg a jellegzetes xanthomák és fejlődnek ki a koszorúér-betegség tünete. Homozigotákban viszont már a korai életkorban megjelenhetnek a xanthomák, s a második évtizedben már rendszerint igazolható a koszorúér-betegség is. Az életet a szívinfarktus és súlyos arteriosclerosis veszélyezteti. Emiatt a FH-t az igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal járó betegségek csoportjába sorolják.

Familiaris apo B-100 hiány

Az LDL-részecske kötődését az LDL-receptorhoz az apoprotein B-100 tartalma biztosítja. A szintéziséért felelős gén (gl: 2p24) mutációja heterozigótákban mérsékelt, homozigótákban pedig kifejezett LDL-C-szint emelkedést okoz. A FH háttérében az esetek 4-5%-ában apoB100 mutáció áll. A betegség prevalenciája 1/800, öröklődése autoszómális domináns. Az apo B-100 defektus a kevésbé súlyos tünetekkel jár, mint a FH.

Protein konvertáz szubtilizin/kexin type 9 (PKSK9) mutációk

A PKSK9 gén (gl: 1p34.1-p32) által kódolt fehérje az LDL-receptorhoz kötődve a receptor degradációját idézi elő. A gén mutációja ritkán előforduló autoszómális domináns öröklődésű hypercholesterinaemiához vezet, PKSD9 mutáció a FH esetek 1%-áért felelős. A PKSK9 funkciójának gátlása csökkenti a koleszterin szintet; felnőttkori FH kezelésében ez megközelítés ma már gyakorlati lehetőséget jelent.

Polygenes hypercholesterinaemia

A polygenes hypercholesterinaemia (PH) a koleszterinszintet befolyásoló több gén és környezeti (leginkább táplálkozási) tényezők együtthatásának következményeként alakul ki. A korai infarktusban szenvedők családjában gyakran fordul elő. A 2a. típusú hypercholesterinaemia valószínűleg leggyakoribb formája.

Familiaris kombinált hyperlipoproteinaemia

A FCH lényege az apoprotein B-100-ban relatíve gazdag LDL particulumok keletkezése, ami a máj VLDL szintézisének növekedésével kapcsolatos. Autoszómális domináns öröklődésű kórképnek tartják, de a pontos genetikai háttere kutatások tárgya. Az első fokú rokonokban ugyanis gyakran változatos lipideltérések mutathatók ki (IIa, IIb és IV WHO-típusok). Az érintettek T-C és LDL szintje emelkedett, HDL szintje alacsony, emellett gyakran TG emelkedés, vagyis atherogen dyslipidaemia is észlelhető. Fokozott atherosclerosis-rizikóval jár. Az átlagos népesség 0,5–2%-ában is előfordulhat. Gyermekkorban a lipideltérések általában nem, majd csak a serdülést követően mutathatók ki.

A triglyceridben gazdag lipoproteinek anyagcsere-zavarai

A WHO-osztályozás négy típusa (az I., a III., a IV. és az V. típusú hyperlipoproteinaemia) ebbe a csoportba tartozik.

Familiaris lipoprotein-lipáz-hiány.

Alapja az LPL enzim génjének (gl: 19q13.2) mutációja. Több mint 60 LPL-mutáció ismert. A betegséget, amit familiaris chylomicronaemiának vagy I. típusú familiaris hyperlipoproteinaemiának is neveznek, a chylomicronok nagymértékű felszaporodása és a plazma rendkívül magas TG-tartalma jellemez. Ritka elváltozás, a prevalenciája 1:1000000. Öröklődése autoszómális recesszív. Már gyermekkorban tüneteket okozhat: leginkább hasfájás, pancreatitis, hepatosplenomegália, eruptív xanthoma fordul elő, a korai koszorúér-betegség előfordulása viszont nem jellemző. A táplálkozás-terápiájában középszénlancú triglyceridek, (MCT) és halolaj alkalmazása, a zsírolékony vitaminok pótlása javasolt. Kifejezett TG szintemelkedés esetén plasmaferesis is szóba jöhet.

Familiaris apoprotein CII defektus

Az apoprotein CII az LPL kofaktora. Az apo CII gén (gl: 19q13.2) mutációja a familiaris chylomicronaemiának megfelelő kórképet okoz. Az apoCII defektus igen ritka, öröklődése autoszómális recessív. Tünetei a familiaris LPL-hiány tüneteivel egyezők.

Familiaris hypertriglyceridaemia

A IV. és az V. típusú familiaris hypolipoproteinaemiát sorolják ide. A IV. típusú hyperlipoproteinaemiában az a pathológiai alap, hogy a máj a normálisnál nagyobb méretű VLDL-részecskéket termel, melyeknek az LDL-particulákká történő alakulása nehezített.

Öröklődése autoszómális domináns. Gyakorisága a populációban 0,2–0,3%-ra tehető. A TG-szint emelkedett, a koleszterin szint normális vagy kissé emelkedett, a HDL szint csökkent. Gyermekkori megjelenése ritka, felnőttkorban obesitas, csökkent glükóztolerancia és peripheriás érbetegség fordulhat elő. Az V. típusú familiaris hyperlipoproteinaemiában a VLDL-szintézis fokozott, az elimináció csökkent. A chylomicronok és a VLDL-partikulumok felszaporodása jellemzi. A TG-szint kifejezetten emelkedett, a koleszterin szint is magasabb. Öröklődése autosomalis dominans és összefüggés mutatható ki a IV. típus öröklődésével. Klinikai tünetei is hasonlóak.

Familiaris dysbeta-lipoproteinaemia

A kórképet remnant hyperlipoproteinaemiának is nevezik, a III. típusú familiaris hyperlipoproteinaemiának felel meg. Lényege kóros lipoprotein-felszaporodás, mely a VLDL-LDL átalakulás során megrekedt köztitermeknek felel meg. Alapja, hogy a májsejtek apoprotein E receptor segítségével veszik fel a chylomicron és VLDL remnantokat és e receptorok működésének genetikai kontrollja zavart. Az apoE három alléljának (ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4) kombinációi hat fenotípust határoznak meg. Ezek közül az ϵ_2/ϵ_2 fenotípus 90%-ban III. típusú familiaris hyperlipoproteinaemiát vált ki. Az ϵ_2/ϵ_2 fenotípus ugyanis az IDL receptorok kötőképességének csökkenését, a chylomicron és a VLDL remnantoknak a felszaporodását, a koleszterinben és triglyceridben gazdag IDL hosszú keringésben maradását eredményezi. A betegség már a gyermekkorban előfordulhat, bár a súlyosabb formák felnőttkorban észlelhetők. Tuberoeruptiv és tendinosus xanthomák megjelenése jellemzi. Korai koszorúér-betegség és perifériás érbetegség is előfordulhat.

A HDL-szint csökkenésével járó dyslipoproteinaemiák

A HDL-szint csökkenése a revers koleszterin transzport kapacitásának csökkenéséhez vezet.

A *hypoalfa-lipoproteinaemia* megjelöléssel a HDL-C koncentráció csökkenésének családi halmozódását illetik. Heterogén kórállapot, genetikai háttere még nem teljesen feltárt. Az apoprotein A-I gén (gl: 11q23), az lecitin koleszterin-acil-transzferáz (LCAT) gén (gl: 16q22.1) és az ATP-kötő transzporter A 1 (ABCA1) gén (gl: 9q22-q31) mutációi észlelhetők leggyakrabban.

Az *apoA1* a revers koleszterin transzport egyik fontos lépésének, a koleszterin észterifikációjának kofaktora. Mutációi esetén a HDL-szint csökken, az atherosclerosisra vonatkozó hajlam fokozott, xanthomák és corneahomály fordulnak elő.

Az *L-CAT* enzim génje által kódolt fehérje a HDL-hez kötődik és észterifikálja a koleszterint. Az *LCAT* mutációk familiáris *LCAT* hiányt és az ún. fish eye betegséget okoznak. A familiáris *LCAT*-hiány a csökkent HDL szint mellett korai szívinfarktushoz vezethet.

Az *ABCA1* transzporter funkciója, hogy elősegíti a koleszterin és a foszfolipidek kiáramlását a makrofágokból a HDL-re. Az *ABCA1* gén polimorfizmusai esetében ez a funkció károsodik. Az autoszómális recesszív öröklődésű Tangier betegséget koleszterin retikulo-endoteliális szervekben történő felhalmozódása, a lipidszegény HDL-részecskék gyors lebomlása, csökkent HDL szint és korai kardiovaszkuláris betegség jellemzik.

A hypoalfa-lipoproteinaemia *ritkább formáinak* jelentősége az atherosclerosis kialakulásában szerepet játszó lipid- és lipoprotein-eltérések kialakulásában még kellően nem tisztázott.

Szekunder hyperlipoproteinaemiák gyermekkorban

A szekunder hyperlipoproteinaemiák a gyermekkorban sem ritkák. A szekunder formák kialakulásához vezető legfontosabb betegségek a hypo- és hyperthyreosis, a diabetes mellitus, a nephrosis-szindróma és a krónikus vesebetegségek. A ritkábban előforduló SLE és az anorexia nervosa is a lipoprotein-anyagcsere zavarával járhat. Az exogen faktorok szerepe is fontos; prednison-kezelés, anabolicus steroidok, diureticumok, béta-blokkolók, orális anticoncipienssek, alkohol használata okolható. A gyermek- és serdülőkori elhízásban is gyakran észlelhető a lipoprotein-anyagcsere zavara, mely hypertriglyceridaemiában, emelkedett össz-C és LDL-C értékekben, valamint a HDL-C frakció szérumszintjének csökkenésében nyilvánul meg.

A hyperlipoproteinaemiák szűrése és diagnosztikája gyermekkorban

A hyperlipidaemiák már a gyermekkorban történő felismerése az atherosclerosis prevenciója szempontjából kiemelkedő jelentőséggel bír. A rutinszerű tömegszűrések végzését azonban nem ajánlják; a célzott szűrések indikációját a 47. táblázat mutatja.

Azon gyermekek esetében, akik családjában korai szívinfarktus fordult elő, feltétlenül indokolt a lipoprotein-anyagcsere vizsgálata. Szükséges a vizsgálat, ha a szülők peripheriás érbetegségben szenvednek, xanthomák, xanthalesmák mutathatók ki náluk, illetve akkor is, ha a szülők és/vagy családtagok kóros lipid-, illetve lipoprotein-koncentrációi ismertté válnak. Természetesen akkor is elvégzendők a vizsgálatok, ha az előzményi adatok és klinikai tünetek

alapján az adott gyermek esetében merül fel a familiaris hyper/dyslipoproteinaemia valamely formája fennállásának lehetősége. Ugyancsak elvégzendők a vizsgálatok akkor is, ha szekunder hyperlipoproteinaemiát okozó alapbetegség fennállására derül fény. Feltétlenül indokolt a szűrővizsgálat gyermekkori elhízás fennállása esetén is.

47. táblázat. A hyperlipoproteinaemiák célzott szűrővizsgálata gyermekkorban

A szülők korai szívinfartusa és/vagy peripheriás érbetegsége

A szülők és/vagy családtagok hyperlipoproteinaemiája

Hyperlipoproteinaemiára utaló klinikai tünetek

Szekunder hyperlipoproteinaemiával járó betegségek

Gyermekkori elhízás

Az öröklődő hyperlipoproteinaemiák jellemzőinek ismerete segíthet abban, hogy a lipoprotein-anyagcsere mely eltéréseinek manifesztálódásával kell számolnunk és azok mely típusba sorolhatók be. A szekunder hyperlipoproteinaemia gyanúja pedig az alapbetegség ismeretében merül fel.

Gyermekkorbán az emelkedett össz-C-szint leginkább az LDL-C emelkedéséből adódik (II. típusú hyperlipoproteinaemia). A TG-szint általában normális (II/a típus), de lehet kissé emelkedett is (II/b típus). Ha az össz-C- és az LDL-C-szint kifejezetten magas és legalább az egyik szülő esetében is hasonló a helyzet, az FH gyanúja merül fel. Ha a vizsgált gyermek dyslipoproteinaemiája különbözik a szülökétől, akkor az FCH-ra kell gondolni. Az össz-C és LDL-C enyhe emelkedése enyhe TG-emelkedéssel együtt pedig PH fennállására utalhat.

A TG kifejezett emelkedése gyermekkorban ritka. A hypertriglyceridaemiás esetek többsége az emelkedett VLDL-szint manifesztálódását jelenti (IV. típusú hyperlipoproteinaemia); a koleszterinszint ilyenkor általában normális. A familiaris hypertriglyceridaemia V. típusú hyperlipoproteinaemia képében való manifesztálódása gyermekkorban ritkább, az olyan súlyos hypertriglyceridaemia-formák pedig, mint az LPL vagy apoprotein C-II hiányban láthatók (I. típusú familiaris hyperlipoproteinaemia), még ritkábbak. Hasonló mondható el a familiaris dysbeta-lipoproteinaemiáról is (III. típusú hyperlipoproteinaemia).

A szérúm összkoleszterin- és TG-tartalmának, valamint HDL-C és LDL-C szintjének enzimikus módszerekkel történő vizsgálata az esetek többségében valószínű besorolást tesz lehetővé. A primer formákban a genetikai háttér pontos tisztázása természetesen további

vizsgálatokat igényelhet. Ezek közül a plazma lipolyticus aktivitásának mérését (LPL, LCAT), a különböző apoprotein vizsgálatokat, valamint a genetikai vizsgálatokat emelhetjük ki.

A hyperlipoproteinaemiák típusainak legfontosabb etiológiai tényezőit a 48. táblázat összegzi.

48. táblázat A hyperlipoproteinaemiák típusainak etiológiája

Típus	Primer ok	Szekunder ok
I.	Lipoprotein-lipáz-hiány ApoC-II hiány	SLE (ritka)
IIa.	familiaris hypercholesterinaemia	hypothyreosis
IIb.	familiaris kombinált hyperlipidaemia	nephrosis szindróma diabetes anorexia nervosa
III.	familiaris III. típusú hyperlipoproteinaemia	hyperthyreosis diabetes obesitas
IV.	familiaris kombinált hyperlipidaemia, familiaris hypertriglyceridaemia	diabetes krónikus veseelégtelenség
V.	familiaris hypertriglyceridaemia	diureticumok alkohol oralis anticoncipiens

A hyperlipoproteinaemiák megelőzése és kezelése gyermekkorban

Primer prevencióra a gyermekkori hyperlipoproteinaemiák egyes szekunder formái esetében van lehetőség. Példaként a diuretikumok, az alkohol és az orális anticoncipientek használatát említhetjük, s feltétlenül kiemelés érdemel a gyermekkori elhízás kérdése. A lipoprotein-anyagcsere gyermekkori elhízásban észlelhető eltéréseit az elhízással foglalkozó részben ismertettük, s ugyanott vettük számba az elhízás megelőzésének primer prevenciók lehetőségeit is. Ezek egyúttal az elhízásban kialakuló szekunder dyslipidaemia megelőzését is jelentik.

A gyermekkori hyperlipoproteinaemiák *szekunder prevenciójának* módszere a fentiekben említett célzott szűrővizsgálat, ami az egyes hyperlipoproteinaemia-formák korai stádiumban történő felismerését biztosíthatja. Ezen esetekben a szükséges intervenciót az életmódkezelés bevezetése képezi, aminek két fő összetevője a fizikai aktivitás fokozása és adekvát étrendi kezelés folytatása. Az étrendi kezelés lényege a kiegyensúlyozott táplálkozás követelményeinek biztosítása. Ez az élettanilag szükséges energiabevitel mellett a táplálék-összetevők optimális arányát jelenti. Fontos a zsírbevitel részarányának, az alacsony koleszterintartalomnak, valamint a telített és telítetlen zsírsavak megfelelő arányának biztosítása. A részleteket illetően e vonatkozásban is az elhízással foglalkozó témakörre utalunk.

A hyperlipoproteinaemiás gyermek ellátása a *tercier prevenciót jelentő rendszeres gondozás* keretében valósítandó meg. Ez magában foglalja a rendszeres ellenőrzést, a csatlakozó kóros állapotok, következmények időben történő felismerését, az életmódkezelés irányítását és a szóbajövő egyéb terápiás lehetőségek alkalmazását. Sajnálatosan gyermekkorban a hyperlipoproteinaemiák *gyógyszeres kezelésére* alig van lehetőség. A hypercholesterinaemia kezelésére a korábban alkalmazott epesav kötő gyanták ma már nem érhetők el. A statinok használata pedig (az alkalmazhatóságot bizonyító tanulmányok hiányában) nem engedélyezett. Az ezetimib adása 10 éves kor felett megkísérelhető. A hypertriglyceridaemia kezelésére a gyermekkorban gyógyszer-készítmény nincs törzskönyvezve.