

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Az embryonális fejlődési maradványok
megjelenésének és előfordulásának
vizsgálata a gyermeksebészeti
gyakorlatban**

Dr. Józsa Tamás

Témavezető: Dr. Balla György
egyetemi tanár

Debreceni Egyetem
Orvos és Egészségtudományi Centrum
Gyermecklinika
2007

1. Bevezetés

A veleszületett fejlődési rendellenességek kezelése a gyermeksebészet dinamikusan fejlődő területe. A fejlődési rendellenességek között etiológiailag külön csoportot képeznek az embryonális szervtelepek maradványai által előidézett betegségek. Ezek a szervmaradványok sok esetben hosszú ideig nem okoznak tüneteket, máskor akut sebészeti beavatkozást igényelnek, vagy malignus átalakulás indul ki belőlük. A visszamaradt embryonális struktúrák leggyakoribb képviselői a magzati vérkeringésből rendellenesen tovább persistáló aberrans erek, melyek gyakran járulékos vérellátást biztosítanak valamelyik szervnek. Ezeken kívül a primitív csík, az urachus, a ductus omphaloentericus, a ductus mesonephricus, a ductus paramesonephricus, a ductus thyreoglossus és a kopolyúívek maradványai mellett az előbél járulékos tüdőtásakjaiból kiinduló ectopiás lebenyek a legismertebb, panaszokat okozó szervmaradványok. Jelenleg ezeket az anatómiai struktúrákat nem funkcionáló, „felesleges” képletként tartjuk számon, melyek felismerésük esetén sebészi eltávolítást igényelnek. Dolgozatomban az aberrans erek kivételével áttekintem az embryonális maradványok előfordulási gyakoriságát, megjelenési formáikat és az általuk okozott tüneteket a DE OEC Gyermekklinika beteganyagában 1997 és 2006 között. Kiemelten foglalkozom a ductus paramesonephricus azaz a Müller-cső maradványával, az appendix testis vagy Morgagni hydatidával, mivel az embryonális szervmaradványok közül ez található meg a populáció legnagyobb százalékában. Intraoperatív felmérés során meghatározom az előfordulási gyakoriságát descendált és nem descendált herékben, anatómiai struktúrájának és szteroid hormon receptorainak vizsgálatával pedig a rejtettheréjűség kialakulásában betöltött esetleges szerepére hívom fel a figyelmet.

2. Célkitűzések

1. Az embryonális fejlődési maradványok előfordulási gyakoriságának és megjelenési formáinak vizsgálata a DE OEC Gyermekklinika beteganyagában 1997. január 1. és 2006. december 31. között.
2. A feldolgozott anyagban a különböző fejlődési maradványok megjelenési formái és tünetei közül az irodalomban nagyon ritkán előforduló típusok, vagy az eddig nem leírt tünetek keresése.
3. A leggyakrabban megtalálható embryonális fejlődési maradvány, az appendix testis (Morgagni hydatida) előfordulási gyakoriságának meghatározása intraoperatív vizsgálattal descendált herék esetén és rejtettheréjűségben.
4. Az appendix testis előfordulási gyakoriságát esetlegesen befolyásoló tényezők vizsgálata rejtettheréjűségben.
5. Az appendix testis szteroid hormon receptorainak vizsgálata különböző betegcsoportokban, összefüggés keresése az androgén receptor megléte és a rejtettheréjűség különböző formái között.
6. Az appendix testis károsodásának vizsgálata vízérv esetén, a függelék hámját érintő destrukció valamint az androgén és ösztrogén receptorok hiánya alapján.

3. Betegek és módszerek

3.1 A fejlődési maradványok előfordulási gyakoriságának és megjelenésének vizsgálata

A DE OEC Gyermekklinika 10 éves beteganyagában vizsgáltuk a fejlődési maradványok előfordulását. A MedSol adatbázisból az adekvát BNO kódok alapján lekerestük az embryonális szervek pesistálása által kiváltott betegségek miatt 1997.01.01 és 2006.12.31. között klinikánkon kezelt gyermekek adatait. A betegségek megjelenési formája és tünetei kerültek feldolgozásra. Az előfordulás értékeinek megadásánál a Központi Statisztikai Hivatal által közzé tett korcsoportos népesség megoszlást vettük figyelembe, tekintettel arra, hogy a klinika ellátási területe az észak-alföldi régió, három megye: Hajdú-Bihar, Jász-Nagykun-Szolnok és Szabolcs-Szatmár-Bereg megye 14 év alatti lakosainak számát vettük figyelembe. A vizsgált periódusban minden évben meghatároztuk az előfordulási gyakoriságot százalékban a kezelt betegek számát elosztva a

populáció számával, majd összeadtuk és átlagoltuk a 10 év előfordulási adatait s az így meghatározott tartam prevalenciát tekintettük előfordulási gyakoriságnak.

3.2 Az appendix testis előfordulási gyakoriságának és az azt befolyásoló tényezőknek a meghatározása

Az appendix testis előfordulási gyakoriságának meghatározásához 208 gyermek adatainak retrospektív feldolgozását végeztük. A betegek életkora 2 hónapos kortól 12 éves korig terjedt, átlag életkor 4.5 év volt. A gyermekeknél a DE OEC Gyermekklinika Gyermeksebészeti osztályán 2004. május 1. és 2005. november 30. között orchidopexia vagy vízсérв illetve lágyéksérв műtét történt, melynek során a here látótérbe került és a herefüggelékek jelenléte vizsgálható volt. Ezek alapján a tanulmányban 108 egymást követő beteg adatát vizsgáltuk, akiknél rejtettheréjűség miatt összesen 125 orchidopexiát végeztünk és 100 sérв, illetve vízсérв miatt operált beteg adatait, akiknél összesen 103 műtét történt. A diagnózisokat és műtéti indikációkat 3 gyermeksebész szakorvos állította fel ugyanazon kritériumok alapján. Nem kerültek a tanulmányba az ectopias here, illetve iatrogen here miatt műtétre került gyermekek adatai.

Az orchidopexias esetekben a feldolgozás szempontjai voltak a gyermek kora a műtét idején, esetleges here hypoplasia megítélése, illetve az appendix testis megléte. Lágyéksérв, illetve vízсérв műtét esetén, amikor a here a műtét során láthatóvá vált, az appendix testis megléte és a beavatkozás oldalisága került feljegyzésre.

A kiértékelés során összehasonlítottuk az appendix testis előfordulásának gyakoriságát a leszállt, azaz herezacskóban lévő herék esetén (lágyéksérв, illetve vízсérв műtéten átesett gyermekek adatai) és rejtettheréjűség (orchidopexián átesett gyermekek) esetén, valamint elemeztük az összefüggést a rejtettheréjűség és a herefüggelék előfordulása között figyelembe véve a here hypoplasia megjelenését, illetve a sérвтömlő jelenlétét. Az adatok feldolgozását és elemzését Fisher's exact teszt és Chi-square teszt alkalmazásával végeztük, szignifikánsnak tekintve a $p < 0.05$ értéket.

3.3 Az appendix testis androgén és ösztrogén hormon receptorainak kimutatására irányuló vizsgálatok

3.3.1 Vizsgálati módszerek

A herefüggelékek eltávolítása és vizsgálata a tanulmány tervezett protokolljának benyújtása után a DE OEC Humán Etikai Bizottságának számú engedélye alapján történt.

A szülők, illetve kísérők számára készített írásbeli beleegyező nyilatkozat mellékelve.

Orchidopexia, lágyéksérv és vizesérv műtét során, amennyiben a here látótérbe került, az esetlegesen meglévő appendix testist szövettani, immunhistochemiai és immunfluorescence vizsgálat céljából eltávolítottuk.

3.3.1.1 Szövettani vizsgálat

Az eltávolított, formalinban fixált és paraffinba ágyazott herefüggelékek szövettani metszeteit haematoxylin-eosinnal festettük meg és fénymikroszkóp alatt két független pathológus szakorvos részvételével vizsgáltuk.

3.3.1.2 Immunhistochemia

Az eltávolított, formalinban fixált és paraffinba ágyazott herefüggelékek metszeteit BioGenex monoclonalis, egérben termelt anti-human androgén receptor antitesttel (klón: F39.4.1) és DAKO monoclonalis, egérben termelt anti-human ösztrogén receptor (klón: 1D5) festettük meg a következők szerint:

A vizualizációhoz diamino-benzidinevel (DAB) történt. A következő kontrol metszeteket használtuk: pozitív kontrol androgén hormon receptorra pozitív prostata adenocarcinoma, ösztrogén hormon receptorra pedig a emlő carcinoma volt, negatív kontrol mindkét receptorra csak primer antitest elhagyásával készült.

A metszeteket 10, 20 és 40-szeres nagyításban, fénymikroszkóp alatt vizsgáltuk, a fényképeket a mikroszkóphoz integrált fényképezővel készítettük (Leica DM 2500, DFC 480, Leica Microsystem, Heerbrugg, Switzerland).

A herefüggelékek epithelialis felszínén és/vagy az acinusok epithelialis borításában lévő barna festődést tekintettük pozitívnak. A barna festődés androgen receptor esetében mind a sejtmagban, mind a citoplazmában megjelenhetett, ösztrogén receptor esetén a sejtmagban jelentkezett.

3.3.1.3 Immunfluorescence vizsgálat

A herefüggelékek korábbiakban leírt primer antitestekkel inkubált szövettani metszeteit fluorescein-isothiocyanate-tal (FITC) konjugált kecske anti-egér másodlagos antitesttel festettük meg és inkubáltuk 45 percig szobahőmérsékleten. A metszeteket 4,6-diamino-2-phenylindole (DAPI, Vector Laboratories, Burlingame, USA). Pozitív kontrollként androgén hormon receptorra prostata adenocarcinomát, ösztrogén hormon receptorra pedig emlő carcinomát használtunk. Negatív kontrollként a megfelelő primer antitestet szintetikus blokkoló fehérjével preinkubáltuk. A receptorokat LSM 510 konfokális lézermikroszkópot (Zeiss, Oberkochen, Germany) használva vizsgáltuk, 63x víz immerziós objektívvel (1.2 NA, Zeiss).

Az epithelialis felszín sejtjeiben és/vagy az acinusokban megjelenő zöld fluorescence elszíneződést tekintettük androgén vagy ösztrogén receptorra pozitívnak. Az 5. és 6. kép az androgén és ösztrogén hormon receptorok pozitivitását mutatja appendix testisben.

3.3.1.4 Statisztikai analízis

Fisher's exact tesztet használtunk az adatok statisztikai elemzéséhez, $p < 0.05$ értéknél tekintve szignifikánsnak az összefüggést.

3.3.2 Betegek

3.3.2.1 Rejtettheréjűség vizsgálata

A DE OEC Gyermekklinika Gyermeksebészeti Osztályán rejtettheréjűség vagy lágyéksérv műtét során, 34 fiúból 37 appendix testist távolítottunk el, amennyiben a here látótérbe került. A gyermekek életkora 3 hónap és 9 év között volt, átlagéletkor 33 hónap.

A szövettani, immunhistochemiai és immunfluorescence vizsgálatok után az eltávolított függelékeket 3 csoportba osztottuk, Group AU (szerzett retentio testis, $n=14$), Group CU (veleszületett retentio testis, $n=12$) és kontrolcsoportként Group H (hernia inguinalis, $n=11$) és retrospektív analízist végeztünk. A veleszületett retentio testis miatt operált betegekből eltávolított 12 függelék között volt 3 gyermeknél bilaterális rejtettheréjűség miatt végzett műtét során eltávolított 6 függelék is. Ezek a gyermekek a műtétet megelőzően Human Choriogonin injekciós kúrán estek át, amelynek nem volt terápiás effektusa.

3.3.2.2 Vízszív vizsgálata

Ehhez a vizsgálathoz 23 eltávolított appendix testist használtunk fel. A gyermekek életkora 13 és 79 hónap között volt. A szövettani, immunhistochemiai és immunfluorescence vizsgálatok után az eltávolított függelékeket 3 csoportba osztottuk és retrospektív analízist végeztünk. A Group A (lágysérvi miatt operált gyermekek, átlagéletkor 41 hónap) csoportban 8 függelék, a Group B (kommunikáló vízszív miatt operált gyermekek, átlagéletkor 35 hónap, a vízszív fennállásának ideje átlagosan 3.8 hónap) csoport 4 függelék és a Group C, a nem-kommunikáló vízszív miatt operált gyermekek csoportjában 11 függelék vizsgáltunk. A Group C-ben a műtét idején a betegek átlagéletkora 41 hónap, a vízszív meglétének átlagos ideje 5.2 hónap volt. A feldolgozás során az appendix testis károsodására utaló szerkezeti eltéréseket regisztráltuk haematoxylin-eosin festés során, illetve az androgén és ösztrogén receptorok meglétét vagy hiányát a különböző betegcsoportokban.

4. Eredmények és következtetések

4.1 A fejlődési maradványok megjelenése és előfordulási gyakorisága

A DE OEC Gyermekklinika betegforgalmában 1997. január 1. és 2006. december 31. között megjelenő embrionális fejlődési maradványhoz köthető anatómiai struktúrák megjelenését és előfordulási gyakoriságát az 1. Táblázat szemlélteti. Az adatokat természetesen torzíja az esetek statisztikailag kis száma és a betegek által nem respektált ellátási területek lehetősége, azonban a nagyságrend jól megítélhető volt. Saját vizsgálatunkban a primitív csík maradványainak előfordulása 0.00013%, bronchopulmonaris foregut maradványoké 0.000066%, az urachus maradványoké 0.00013%, a ductus omphaloentericus 0.00093%, a kopoltyúívek 0.00065%, a ductus thyreoglossus maradványok 0.00062% volt az elmúlt tíz évben az észak-alföldi régió 14 év alatti gyermekpopulációjában.

Ezek az értékek jól mutatják a tüneteket okozó embrionális maradványok nagyon ritka előfordulását, azonban még ezeken a ritkán előforduló kórképeken belül is vannak speciális megjelenési formák. Ezeknek ismerete a korai felismerés miatt fontos.

A tüdő extralobaris sequestrációja, mely általában a bal alsó tüdőlebeny és a rekeszizom között fordul elő, ritkán a jobb felső mellkasi régióban is

előfordulhat, ebben az esetben nem szokványos módon az aortából, hanem a jobb artéria subclaviából kapva a vérellátását. Az elmúlt 10 évben feldolgozott eseteink között 1 tüdő sequestratio volt, mely intralobaris és típusos megjelenést mutatott, azonban előző munkahelyemen (B-A-Z Megyei Kórház, Miskolc, GYEK) találkoztunk a ritka az extralobaris elváltozás, ritka, jobb felső mellkasi régióban megjelenő formájával is, melyet a szakirodalomban fellelhető 5. esetként közöltünk. Munkánkban egy 7 hónapos, obstruktív bronchitis miatt felvételre került csecsemő esetét ismertettük, akinél a mellkasi rtg felvétel mutatott parenchyma denzitású árnyékot a jobb felső mellkasi régióban, melyet az MR vizsgálat megerősített és a benne lévő folyadék komponens miatt bronchogen cystának vélelmezett. A műtét során észleltük, hogy az elváltozás nagyon ritka megjelenési formájú extralobaris tüdő sequestratióknak felel meg. Bár dolgozatomban a DE OEC Gyermekklinikán az elmúlt 10 évben észlelt embryonális fejlődési maradványokat dolgoztam fel, ritka megjelenése miatt kiemelésre érdemesnek tartottam a fent bemutatott esetet.

Az általam feldolgozott embryonális maradványok közül a szakirodalomban korábban nem ismertetett tünetet egy komplett lateralis nyaki fistula kezelése során észleltünk. A II. kopolyúírv maradványának, a lateralis nyaki fistulának legjellemzőbb tünete a látható fistula nyílás, amelyen keresztül nyomásra tiszta, mucinosus váladék ürül, illetve gyulladás esetén purulens váladék. A fistula nyílása általában 1 éves kor után jelentkezik, a betegség ritka tünetei lehetnek a stridor, torokfájás, teltségérzés, dysphagia, hyponasalis beszéd. Az általunk kezelt gyermekek közül az általános tüneteken kívül egy, korábban nem leírt tünettel találkoztunk. A 2 éves kislányt édesanyja születése óta észlelt kellemetlen szájszag miatt hozta szakrendelésünkre. A megtekintés során a m. sternocleidomastoideus alsó harmadában színesgombostűfejnyi fistula nyílást találtunk gyulladásmentes környezetben, melyből nyomásra nyák ürült. A nyákból Haemophilus tenyésztett ki, a sipoly jól szondázható volt. Az elváltozás megfelelt lateralis nyaki sipolynak, ezért tervezett műtét mellett döntöttünk, melynek során a narcosis bevezetése és intubálás közben a hátsó garatfalon purulens váladékozás jelentkezett. A sebészi megoldás a járat teljes eltávolítása volt, ennek során komplett, a garatfalig húzódó fistulát találtunk, középső harmadában cystosus tágulattal, melyből a zavaros váladék nem a nyaki nyílás, hanem a garat irányába ürült. Ez a jelenség magyarázta a foetort, mely a fistula külső nyaki nyílásának

megjelenése előtt, már születése óta észlelhető volt s a sebészi beavatkozás után megszűnt

- 1. Táblázat** A DE OEC Gyermekklinika beteganyagában 1997. január 1. és 2006. december 31. között észlelt embryonális fejlődési maradványok megjelenése, tünetei és előfordulási gyakorisága.

Embryonális maradványok származása	Megjelenés	Tünetek	Előfordulási gyakoriság beteg szám incidencia	
Primitív csík	sacroccocygealis teratoma	látható tumor	4	0.00013%
Az előbél bronchopulmonáris szakasza	extralobaris tüdősequestratio	obstruktív bronchitis	1	0.000066%
	nyelőcső enterogen cysta	nyelőcső elzáródás	1	
Urachus	cysta	köldök terime	2	0.00013%
	vesicourachalis diverticulum	húgyúti infekció	2	
Ductus omphaloentericus	cysta	ileus	2	0.00093%
	Ductus omphaloentericus persistens	ileus,	1	
		vérzés	1	
	Meckel-diverticulum	vérzés,	6	
		invaginatio	2	
		aszimptomatikus*	10	
Kopolyúívek (II. Kopolyúív)	cysta	gyulladás	2	0.00065%
	fistula	gyulladás,	4	
		váladék	13	
Ductus thyreoglossus	cysta	duzzanat,	12	0.00062%
		gyulladás	6	
Ductus mesonephricus	appendix epididymis**	aszimptomatikus		

Ductus paramesonephricus	appendix testis	torsio	195	0.0066%
		aszimpto- matikus***		76%

* aszimptomatikus: egyéb műtét során került felismerésre,

** az appendix epididymis esetén az aszimptomatikus esetekben az esetek nem kerültek feldolgozásra

*** appendix testis aszimptomatikus eseteiben a feldolgozás és incidencia megadása 2004. május 1. és 2005. november 30. között végzett lágyéktáji műtétek alapján történt

4.2 Az embryonalis fejlődési maradványok ritka megjelenési formái és tünetei

4.2.1 A tüdő extralobaris sequestrációjának ritka esete

Az elmúlt 10 évben feldolgozott eseteink között 1 tüdő sequestratio volt, mely intralobaris és típusos megjelenést mutatott, azonban előző munkahelyemen (B-A-Z Megyei Kórház, Miskolc, GYEK) találkoztunk a ritka az extralobaris elváltozás, ritka, jobb felső mellkasi régióban megjelenő formájával is, melyet a szakirodalomban fellelhető 5. esetként közöltünk (Cserni 2007). Munkánkban egy 7 hónapos, obstruktív bronchitis miatt felvételre került csecsemő esetét ismertettük, akinél a mellkasi rtg felvétel mutatott parenchyma denzitású árnyékot a jobb felső mellkasi régióban, melyet az MR vizsgálat megerősített és a benne lévő folyadék komponens miatt bronchogen cystának véleményezett. A műtét során észleltük, hogy az elváltozás nagyon ritka megjelenési formájú extralobaris tüdő sequestrációnak felel meg. Bár dolgozatomban a DE OEC Gyermekklinikán az elmúlt 10 évben észlelt embryonális fejlődési maradványokat dolgoztam fel, ritka megjelenése miatt kiemelésre érdemesnek tartottam a fent bemutatott esetet.

4.2.2 A lateralis nyaki fistula első, ritka tünete

Az általam feldolgozott embryonális maradványok közül a szakirodalomban korábban nem ismertetett tünetet egy komplett lateralis nyaki fistula kezelése során észleltünk. A II. kopolyúív maradványának, a lateralis nyaki fistulának legjellemzőbb tünete a látható fistula nyílás, amelyen keresztül nyomásra tiszta, mucinosus váladék ürül, illetve gyulladás esetén purulens

váladék. Az általunk kezelt gyermekek közül az általános tüneteken kívül egy, korábban nem leírt tünettől találkoztunk. A 2 éves kislányt édesanyja születése óta észlelt kellemetlen szájszag miatt hozta szakrendelésünkre. A megtekintés során a m. sternocleidomastoideus alsó harmadában színesgombostűfejnyi fistula nyílást találtunk gyulladásmentes környezetben, melyből nyomásra nyák ürült. A nyákból *Haemophilus* tenyésztett ki, a sipoly jól szondázható volt. Az elváltozás megfelelt laterális nyaki sipolynak, ezért tervezett műtét mellett döntöttünk, melynek során a narcosis bevezetése és intubálás közben a hátsó garatfalon purulens váladékozás jelentkezett. A sebészi megoldás a járat teljes eltávolítása volt, ennek során komplett, a garatfalig húzódó fistulát találtunk, középső harmadában cystosus tággal, melyből a zavaros váladék nem a nyaki nyílás, hanem a garat irányába ürült. Ez a jelenség magyarázta a foetort, mely a fistula külső nyaki nyílásának megjelenése előtt, már születése óta észlelhető volt s a sebészi beavatkozás után megszűnt.

4.3 Az appendix testis előfordulási gyakoriság intraoperatív felmérésen alapuló vizsgálattal

Az appendix testis incidenciája a rejtettheréjűség miatt operált gyermekek között 24% volt (30/125), míg azoknál a gyerekeknél, akik lágyéksérvtől vagy vízszérvtől miatt kerültek műtétre 76% (78/103) volt, szignifikánsan magasabb ($p>0.05$). A rejtettheréjűség 66%-ban társult sérvtömlő jelenlétével (83/125).

Nem volt jelentős különbség az appendix testisek számában a jobboldali és a baloldali rejtettheréjűségben. Az előfordulási gyakoriság jobboldalon 29% volt (19/65), baloldalon 18 % (11/60). Ehhez hasonlóan szintén nem volt szignifikáns különbség a Morgagni hydatida incidenciájában azokban a fiúkban, akiknél a here descensusa megtörtént, lágyéksérvtől vagy vízszérvtől miatt kerültek műtétre és ennek során a here látótérbe hozható volt. 76% (58/76) volt az incidencia a jobboldalon és 74% (20/27) a baloldalon. Rejtettheréjűség során a herék 40%, (50/125) volt hypoplasias.

Saját munkánkban összefüggést kerestünk rejtettheréjűségben a here hypoplasia, az oldaliság, illetve sérvtömlő jelenléte és az appendix testis előfordulása között. A retineált herék 40% volt hypoplasias, közülük az appendix testis előfordulásának aránya a nem hypoplasiasokéhoz hasonló, 32% volt. Vizsgálataink azt mutatták, hogy a here hypoplasia nem befolyásolja az appendix

testis incidenciáját rejtettheréjűségben, és fordítva, az appendix testis hiánya nem vezet hypoplasia kialakulásához.

A társult sérvtömlő jelenléte rejtettheréjűség esetén tanulmányunkban 66% volt, mely McKiernan 1992-es tanulmányában ismertetettel megegyező. Nem volt statisztikailag jelentős összefüggés a sérvtömlő jelenléte és az appendix testis megléte között rejtettheréjűségben: a függelék előfordulásának incidenciája hasonló volt sérvtömlő jelenlétében (26%) mint sérvtömlő hiányában (19%). Szintén nem befolyásolta jelentősen rejtettheréjűségben a Morgagni hydatida előfordulását az oldaliság, jobboldalon 29%, baloldalon 18%-os incidenciát észleltünk.

Eredményeink tehát azt mutatták, hogy az appendix testis előfordulási gyakoriságát az határozza meg, hogy descendált vagy retineált herén vizsgáljuk. Annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy a Morgagni hydatida hiánya eredménye vagy oka-e a rejtettheréjűség kialakulásának nehéz válaszolni, azonban a páciensek életkori megoszlása alapján, valószínűbbnek tűnik, hogy a függelék hiánya szerepet játszik a rejtettheréjűség kialakulásában, mint az, hogy a függelék hiánya a rejtettheréjűség következtében létrejött gyors degradáció következménye.

4.4 A gyermekek átlagéletkora

A gyermekek átlagéletkora az operáció időpontjában leszállt herék esetén (tehát a lágyéksérves és vízszérves gyermekeknél) 48 hónap volt. Azokban a gyermekekben, akiket rejtettheréjűség miatt operáltunk, 53 hónap volt az átlagéletkor a műtét elvégzésének időpontjában.

Azoknak a gyermekeknek az átlagéletkora, akiknél rejtettheréjűségben nem találtunk appendix testist jelentősen alacsonyabb, 39 hónap volt, mint azoknak a retentio testis miatt kezelt gyermekeknek az átlagéletkora, akikben találtunk függeléket (61 hónap). Mivel Magyarországon a házi gyermekorvosi ellátás nagyon alapos, valószínű, hogy azoknál a gyerekeknél, akik később kerültek műtéti ellátásra, illetve az azt megelőző gyermeksebészeti vizsgálatra, az orchidopexia oka nem veleszületett rejtettheréjűség hanem ascendáló here volt. Ha tehát izoláltan vizsgáltuk volna az appendix testis incidenciáját veleszületett rejtettheréjűség miatt operált gyermekekben, akkor az észlelt 24%-nál lényegesen

alacsonyabb lett volna, alátámasztva azt a feltételezést, hogy az appendix testis szerepet játszhat a here descendusának folyamatában.

4.5 Az appendix testis szerkezete

Haematoxylin-eosin festéssel az appendix testis jól erezett stromából és az azt borító pseudocolumnaris epitheliumból áll. A függelék felszíne helyenként kesztyűujjszerű behúzódasokat mutat, a stroma kötőszövetbe ágyazott ereket és különböző számú acinust tartalmaz. E mirigyszerű képleteket oszlophám borítja. Amennyiben tartósan perzisztáló vízsérv észlelhető, epitheliális destructio indul.

4.6 Az appendix testis androgén és ösztrogén receptor statusa descendált és nem descendált herékben

Mivel az androgén szerepe a hereleszállás folyamatának második, inguinoscrotalis fázisában ismert és a Morgagni hydatida epithelialis sejtjeiben ezen hormon receptora kimutatható, vizsgálatot kezdtünk a függelékek androgén és ösztrogén hormon receptorainak kimutatására descendált, illetve nem descendált herék esetén.

Immunhistochemiai vizsgálattal az androgén receptor pozitivitás a Morgagni hydatidák epitheliális felszínének és az acinusok epithelialis bélésének sejtjeiben volt kimutatható, barna elszíneződés formájában. A receptorok intranuclearis és cytoplasmaticus elhelyezkedést is mutathattak. A stroma sejtjeinek pozitivitása változó volt.

Immunofluorescence festéssel, pozitivitás esetén, az androgén receptorok élénkzöld elszíneződést mutattak, amely a függelékek epitheliális felszínének és az acinusok epithelialis bélésének sejtjeiben volt kimutatható, stromalis sejtek pozitivitása nem igazolódott. Ezért a későbbiekben a receptor pozitivitást a felszín illetve a mirigyszerű struktúrák hám bélésének festődése alapján adtuk meg.

Ösztrogén receptorra vonatkoztatva a receptor jelenlétét szintén barna festődés mutatta az immunhistochemiai vizsgálat során. Ezek alapján az ösztrogén receptor az androgénhez hasonlóan epithelialisan a felszínen vagy az acinusok bélésében jelent meg. A stroma sejtjeinek festődése változó volt. Immunfluorescens jelöléssel az ösztrogén receptor jelenlétét zöldes elszíneződés igazolta, mely az epithelialis sejtek magjában volt látható. Stromális sejtek festődését nem észleltük.

Rejtettheréjűség vagy lágyéksérv műtét során, 34 fiúból 37 appendix testist távolítottunk el, amennyiben a here látótérbe került. Ezen műtétek egyaránt történhettek inguinalis, inguinalis és scrotalis vagy csak scrotalis feltárásból. A rejtettheréjűség műtéti megoldásakor a hagyományos lágyéktájon és herezacskón vezetett metszés mellett a Bianchi által leírt transscrotalis műtétet is alkalmaztuk. A gyermekek életkora 3 hónap és 9 év között volt, átlagéletkor 33 hónap. Három betegcsoportban, immunhistochemiai és immunfluoreszens vizsgálattal mutattuk ki a függelékben lévő androgén és ösztrogén receptorokat. A Group H-ban, azaz a kontrollként használt, lágyéksérv miatt operált gyermekek csoportjában mind a 11 esetben mindkét módszerrel androgén és ösztrogén pozitivitást észleltünk. Ehhez hasonlóan, a szerzett rejtettheréjűség miatt operált gyermekek csoportjában (Group AU) is kimutathatóak voltak mind az androgén, mind az ösztrogén receptorok. Ezzel szemben, a veleszületett rejtettheréjűség miatt operált gyermekek csoportjában androgén receptor egyik függelékben sem volt kimutatható egyik eljárással sem, míg az ösztrogén receptor mind a 12 függelékben látható volt mind immunhistochemiai mind immunfluorescence vizsgálattal.

Ez a megfigyelés azzal az epidemiológiai vizsgálati eredménnyel, mely azt mutatta, hogy míg leszállt herékben 76%, addig nem descendált herékben, lényegesen kisebb, csak 24% az appendix testis előfordulási gyakorisága, arra utal, hogy a Morgagni hydatida szerepet játszik a hereleszállás folyamatában. Azokban az esetekben alakul ki rejtettheréjűség, amikor vagy nincs appendix testis, vagy ha van, akkor nincs benne androgén hormon receptor.

A veleszületett retentio testis miatt operált betegekből eltávolított 12 függelék között volt 3 gyermeknél bilaterális rejtettheréjűség miatt végzett műtét során eltávolított 6 függelék is. Ezek a gyermekek a műtétet megelőzően Human Choriogonin injekciós kúrán estek át, amelynek nem volt terápiás effektusa. Ez magyarázható az androgén hormon receptorok hiányával és megerősíti a szakirodalomban található azon tanulmányokat, amelyek megkérdőjelezik a choriogonin terápiás hatását rejtettheréjűség kezelésében.

4.7 Az appendix testis szerkezete, androgén és ösztrogén receptor statusa kommunikáló és nem-kommunikáló vízсérв esetén

Az appendix testisben lévő hormon receptorok előfordulását a lágyéksérв és a rejtettheréjűség különböző formáin kívül a vízсérвben is megvizsgáltuk. Ehhez a vizsgálatához 23 eltávolított appendix testist használtunk fel. A gyermekek életkora 13 és 79 hónap között volt. A szövettani, immunhistochemiai és immunfluorescence vizsgálatokat végeztünk és az appendix testis károsodására utaló szerkezeti eltéréseket regisztráltuk haematoxylin-eosin festés során, illetve az androgén és ösztrogén receptorok meglétét vagy hiányát vizsgáltuk 3 betegcsoportban. A Group A (lágyéksérв miatt operált gyermekek, mint kontrol, átlagéletkor 41 hónap) csoportban 8 függeléket, a Group B (kommunikáló vízсérв miatt operált gyermekek, átlagéletkor 35 hónap, a vízсérв fennállásának ideje átlagosan 3.8 hónap) csoport 4 függeléket és a Group C, a nem-kommunikáló vízсérв miatt operált gyermekek csoportjában 11 függeléket vizsgáltunk. A Group C-ben a műtét idején a betegek átlagéletkora 41 hónap, a vízсérв meglétének átlagos ideje 5.2 hónap volt. A vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy míg a kommunikáló vízсérв esetén a herefüggelékeken károsodás nem észlelhető, addig a nem-kommunikáló vízсérв esetekben egyértelműek a herekárosodás jelei, hámdestrukció 72%-ban, androgén receptor hiány 82%-ban és ösztrogén receptor hiány 64%-ban volt kimutatható. A vízсérвek persistálása és a károsodás kialakulása közötti összefüggés vizsgálata során megfigyeltük, hogy az 1 hónapja, vagy annál régebben fennálló nem-kommunikáló vízсérв esetek 90%-ában már kimutatható volt valamilyen károsodásra utaló tényező, elsőként az androgén receptorok hiánya, majd az ösztrogén receptorok károsodása és a teljes epitheliális felszín destrukciója jelentkezett.

A legtöbb nem-kommunikáló vagy scrotalis hydrocele esetén, amikor a processus vaginalis peritonei obliterálódott széles körben elfogadott, hogy 2 éves korig várni kell a műtéti kezeléssel, mert a folyadék felszívódhat. Christensen 2 éves kort követően kialakult nem-kommunikáló vízсérвek 75%-ban a folyadék felszívódását észlelte a kialakulástól számított átlagosan 6.5 hónap után. Ezek a tanulmányok tehát a tartós obszervációt javasolják a korai sebészeti beavatkozások helyett. Napjainkban a hydrocelék műtéti indikációi: a) lágyéksérвvel, vagy rejtettheréjűséggel társult vízсérв; b) 2-3 éves korig nem

felszívódó vízszerv; c) a mindennapi életminőséget befolyásoló hatalmas kommunikáló vagy nem-kommunikáló vízszervek. Látható, hogy a tunica vaginalisban lévő folyadéknak a herezacskóban lévő szervekre (here, mellékhere, függelékek) irányuló kompressziós hatását nem veszik figyelembe a műtéti indikáció felállításakor. Nagyon kevés adat található a szakirodalomban a vízszervek hatásairól a here szerkezetére és funkcióira, a tanulmányokban a basalis membrán megvastagodása, interstitialis fibrosis és a spermatogenesis sejtjeinek dezorganizációja szerepel. A vízszerv hatása a here androgén hormon receptor státuszára nehezen vizsgálható, csak here biopsiával lehetséges, de az appendix testisben általunk észlelt elváltozások felhívják a figyelmet a folyadék nyomásának gyorsan bekövetkező károsító hatására (1 hónapos fennállás után). Másfelől, a herefüggelék korai károsodása új műtéti indikáció lehet nem-kommunikáló vízszerv esetében.

A vízszervnek a Morgagni hydatidára gyakorolt hatásáról összegezve vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy a nem-kommunikáló hydrocele az appendix testis károsodásához vezet, amit a hám destrukciója és az androgén és ösztrogén hormon receptorok eltűnése jelez, s az appendix testis élettani szerepének további tisztázása kiegészítheti a hydrocele műtéti indikációját.

A ductus paramesonephricus (Müller-féle cső) embrionális maradványának, az appendix testisnek az élettani szerepének pontos meghatározása után megkérdőjeleződhet, hogy valóban szükséges-e eltávolítani asymptomaticus esetben, az esetlegesen később kialakuló csavarodás elkerülése céljából a látótérbe került függeléket, ahogy ezt a mai gyakorlat teszi.

5. A fontosabb eredmények és következtetések összegzése

1. Az DE OEC Gyermekklinika beteganyagában az elmúlt 10 évben előfordult embrionális fejlődési maradványok vizsgálata során észleltünk és közöltünk egy a szakirodalomban korábban nem említett tünetet, mely *első tünetként* hívhatja fel a figyelmet a *II. kopolyútv maradványaként létrejövő komplett lateralis nyaki fistulára*: ez a *fetor ex ore*.
2. Az előbél eredetű embrionális maradványok közé tartozó tüdő sequestratiók egy nagyon ritka megjelenési formájára, az *extralobaris tüdő sequestratióra* hívtuk fel a figyelmet, mely *szokatlan vérellátása miatt jelentős differenciáldiagnosztikai problémát jelent*.
3. Az irodalomban közölt *legnagyobb esetszámú intraoperatív tanulmányban* határoztuk meg az appendix testis (Morgagni hydatida) incidenciáját, mely *76%-nak bizonyult* normálisan descendált herék esetében.
4. Elsőként igazoltuk és közöltük, hogy *retineált herékben szignifikánsan kisebb, 24% az appendix testis incidenciája* s ez alapján felvetettük az appendix testis szerepét a herevándorlás folyamatában. Igazoltuk, hogy *rejtettheréjűség esetén sem az oldaliság, sem a sérvtömlő jelenléte, sem a here hypoplasia nem befolyásolja az appendix testis incidenciáját*.
5. Immunhistochemiai és immunfluorescence vizsgálatokkal meghatároztuk az appendix testis androgén és ösztrogén receptor statusát descendált és nem descendált herékben és igazoltuk, hogy veleszületett rejtettheréjűség esetén az androgén receptorok hiányoznak az appendix testis felszíni hámból és mirigyszerű struktúráinak epitheliumából, míg descendált herék esetén illetve szerzett rejtettheréjűség esetén androgén receptorok minden esetben kimutathatóak. *Ezek az eredmények alátámasztották az epidemiológiai vizsgálat eredményét (szignifikánsan kisebb appendix testis incidencia rejtettheréjűségben) és megerősítették a hypothesis-t, miszerint az appendix testis szerepet játszik a herevándorlás folyamatában, azaz veleszületett rejtettheréjűség esetén vagy nem észlelhető appendix testis, vagy nem mutatható ki benne androgén receptor (az androgén a herevándorlás második, inguinoscrotalis fázisának meghatározója).*
6. Szövettani, immunhistochemiai és immunfluorescence vizsgálatokkal igazoltuk, hogy nem-kommunikáló vízsrvek esetén, szemben a kommunikáló vízsrvekkal és lágycsérvekkal, az appendix testisben károsodás indul meg,

mely az andogén és ösztrogén receptorok eltűnésében, valamint a felszíni hám destrukciójában mutatható ki és az 1 hónapja, vagy annál hosszabb ideje meglévő nem-kommunikáló vízsérvek 90%-ban kialakul.

6. Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni köszönetemet Dr. Balla György Professzor Úrnak, témavezetőmnek, a DE OEC Gyermekklinika Igazgatójának, aki nemcsak ötleteivel, hasznos tanácsaival és ösztönzésével segítette a Ph.D. értekezésem elkészítését, hanem lehetővé tette számomra, hogy a dolgozatban szereplő immunhistochemiai felvételeket laborjában elkészíthessem.

Köszönettel tartozom Dr. Oláh Éva Professzor Asszonynak, a DE OEC Gyermekklinika korábbi vezetőjének a klinikáján töltött 10 év során adott szakmai segítségéért és folyamatos támogatásáért.

A dolgozat jelentős részét képező herefüggelékekkel kapcsolatos kutatások megtervezésében, az eredmények értékelésében és a kéziratok elkészítésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért köszönet illeti Dr. Kiss Csongor Professzor Urat.

Kutatásaimhoz nyújtott segítségükért köszönetemet fejezem ki a debreceni Kenézy Kórház Patológiai Osztályát vezető Dr. Kovács Ilona Főorvos Asszonynak és kollégáinak, Dr. Hargitai Zoltánnak és Dr. Pór Ágnesnek, akik a szövettani feldolgozásban és immunhistochemiai vizsgálatokban voltak segítségemre, valamint a DE OEC Élettani Intézetében dolgozó Dr. Telek Andreának és Dr. Dienes Beatrixnek az immunfluorescence vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségükért.

Köszönetet szeretnék mondani gyermeksebész kollégáimnak, Dr. Csízy Istvánnak, az osztály vezetőjének, valamint Dr. Cserni Tamásnak, Dr. Kutasy Baláznak és Dr. Magyar Ágnesnek, valamint az osztály szakdolgozóinak.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Kertai Pál Professzor Úrnak segítő észrevételeiért és a sok baráti beszélgetésért.

Kutatásaim végzéséhez elengedhetetlen technikai segítséget nyújtott Szécsiné Kerekes Margit, Barna Erika, Sósne Csik Andrea és Gyarmatiné Hadházy Gyöngyi, akiknek ezúton is szeretnék ezért köszönetet mondani.

Végezetül, de nem utolsó sorban, szeretnék köszönetet mondani Családomnak a kutatások és az értekezés elkészítése alatt mutatott türelméért. Köszönöm.

7. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények és könyvrészletek

Józsa T: Retentio testis. In: Kornya L. szerk. Betegség enciklopédia. Springer 2002; 444-5

Józsa T: Tüdő sequestratio. In: Kornya L. szerk. Betegség enciklopédia. Springer 2002; 477-8

Józsa T: Bronchogen cysták. In: Kornya L. szerk. Betegség enciklopédia. Springer 2002; 217

Józsa T, Cserni T, Szikszay E, Csízy I, Oláh É: „Foetor ex ore”-t okozó lateralis nyaki cysta. Gyermekgyógyászat 2003; 54:593-5

Józsa T, Cserni T, Szikszay E, Csízy I, Oláh É: Fetor ex ore – a rare presenting symptom of a complete second branchial fistula. Clinical Pediatrics (Phila) 2004; 43:475-6. **IF: 0,692**

Józsa T, Cserni T, Kutasy B, Csízy I: Bianchi-féle transscrotalis orchidopexiával szerzett rövid távú tapasztalatok. Magyar Urológia 2006; 13:225-9

Cserni T, Kiss Á, **Józsa T, Szőlősi Z, Nagy B:** Extralobar pulmonary sequestration in the right upper thoracic region. Respiration 2007; 74:215-9 **IF:1,649**

Józsa T, Csízy I, Kutasy B, Cserni T, Flaskó T: Decreased incidence of appendix testis in cryptorchidism with intraoperative survey. Urologia Internationalis 2007; Közlésre elfogadva. **IF: 0,709**

Impakt faktor: 3,05

Egyéb közlemények jegyzéke

Cserni T, Pap Szekeres J, Furka I, Németh N, **Józsa T**, Mikó I: Hydrostatic characteristics of the ileocolic valve and intussuscepted nipple valves: an animal model.

J Invest Surg 2005; 18:185-91 **IF: 0,85**

Cserni T, Magyar Á, Németh T, Para ST, Csízy I, **Józsa T**: Atresia of the ileocecal junction with agenesis of the ileocecal valve and vermiform appendix: report of a case.

Surg Today 2006; 36:1126-8 **IF: 0,47**

Cserni T, **Józsa T**, Csízy I, Carr MC, Canning DA, Rushton HG: The danger of intraoperative antegrade cannulation of the ureter in infancy and early childhood. J Urol 2005; 173:967-8 **IF: 3,59**

Csízy I, Furka I, Cserni T, **Józsa T**, Oláh Cs, Pethő K, Németh N, Mikó I: Szöveti microcirculatio mérése kísérletes ureter-neoimplantációk során.

Orv Hetil 2003; 144:129-32

Impakt faktor: 4,91

Kumulatív impakt faktor: 7,96