

**EGYETEMI DOKTORI (Ph.D) ÉRTEKEZÉS**

**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**

# Tartalomjegyzék

|           |                                                                                                       |           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Bevezetés.....</b>                                                                                 | <b>4</b>  |
| 1.1       | Célkitűzések.....                                                                                     | 5         |
| <b>2.</b> | <b>Irodalmi áttekintés.....</b>                                                                       | <b>6</b>  |
| 2.1       | Primitív csík maradványai.....                                                                        | 6         |
| 2.2       | Bronchopulmonaris előbél malformációk.....                                                            | 7         |
| 2.3       | Urachus maradványok.....                                                                              | 9         |
| 2.4       | Ductus omphaloentericus maradványok.....                                                              | 11        |
| 2.4.1     | Meckel diverticulum.....                                                                              | 12        |
| 2.5       | Kopoltyúív maradványok.....                                                                           | 13        |
| 2.5.1     | Az I. kopoltyúív maradványai.....                                                                     | 14        |
| 2.5.2     | A II. kopoltyúív maradványai.....                                                                     | 15        |
| 2.5.3     | A III. és IV. kopoltyúív maradványai.....                                                             | 16        |
| 2.6.      | A ductus thyreoglossus maradványai.....                                                               | 16        |
| 2.7       | Ductus mesonephricus (Wolf-féle cső) maradványai.....                                                 | 17        |
| 2.8       | Ductus paramesonephricus (Müller-féle cső) maradványai.....                                           | 18        |
| 2.8.1     | Herefüggelékek.....                                                                                   | 19        |
| <b>3.</b> | <b>Betegek és módszerek.....</b>                                                                      | <b>24</b> |
| 3.1       | Definíciók.....                                                                                       | 24        |
| 3.2       | A fejlődési maradványok előfordulási gyakoriságának és megjelenésének vizsgálata.....                 | 25        |
| 3.3       | Az appendix testis előfordulási gyakoriságának és az azt befolyásoló tényezőknek a meghatározása..... | 26        |
| 3.4       | Az appendix testis androgén és ösztrogén hormon receptorainak kimutatására irányuló vizsgálatok.....  | 27        |
| 3.4.1     | Vizsgálati módszerek.....                                                                             | 27        |
| 3.4.1.1   | Szövetteni vizsgálat.....                                                                             | 27        |
| 3.4.1.2   | Immunhistochemia.....                                                                                 | 27        |
| 3.4.1.3   | Immunfluoreszcensz vizsgálat.....                                                                     | 29        |
| 3.4.1.4   | Statisztikai analízis.....                                                                            | 32        |
| 3.4.2     | Betegek.....                                                                                          | 32        |
| 3.4.2.1   | Rejtettheréjűség vizsgálata.....                                                                      | 32        |
| 3.4.2.2   | Vízszív vizsgálata.....                                                                               | 32        |
| <b>4.</b> | <b>Eredmények.....</b>                                                                                | <b>34</b> |
| 4.1       | A fejlődési maradványok megjelenése és előfordulási gyakorisága.....                                  | 34        |
| 4.2       | Az embryonalis fejlődési maradványok ritka megjelenési formái és tünetei.....                         | 35        |
| 4.2.1     | A tüdő extralobaris sequestrációjának ritka esete.....                                                | 35        |
| 4.2.2     | A lateralis nyaki fistula első, ritka tünete.....                                                     | 36        |
| 4.3       | Az appendix testis előfordulási gyakorisága intraoperatív felmérésen alapuló vizsgálattal.....        | 37        |
| 4.4       | A gyermekek átlagéletkora a herefixatio idején és a rejtettheréjűség                                  |           |

|                                                                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| formája közötti kapcsolat.....                                                                                                | 39        |
| 4.5 Az appendix testis szerkezete.....                                                                                        | 40        |
| 4.6 Az appendix testis androgén és ösztrogén receptor státusza descendált és nem descendált herékben.....                     | 41        |
| 4.7 Az appendix testis szerkezete, androgén és ösztrogén receptor státusza kommunikáló és nem kommunikáló vízsérv esetén..... | 46        |
| 4.7.1 Epithelialis destrukció.....                                                                                            | 46        |
| 4.7.2 Receptor státusz.....                                                                                                   | 46        |
| <b>5. Megbeszélés.....</b>                                                                                                    | <b>50</b> |
| 5.1 Az embryonalis fejlődési maradványok előfordulásának gyakorisága.....                                                     | 50        |
| 5.2 A tüdő extralobaris sequestrációja.....                                                                                   | 51        |
| 5.3 A laterális nyaki fistula korai tünete.....                                                                               | 52        |
| 5.4 A Morgagni Hydatida incidenciája.....                                                                                     | 53        |
| 5.5 A here descensusának és az appendix testis androgén receptor státuszának a kapcsolata.....                                | 56        |
| 5.6 Az appendix testis károsodás hydrocele esetén.....                                                                        | 60        |
| 5.7 Új megállapítások.....                                                                                                    | 62        |
| <b>6. Összefoglalás/Summary.....</b>                                                                                          | <b>64</b> |
| <b>7. Referenciák.....</b>                                                                                                    | <b>67</b> |
| <b>8. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....</b>                                                                     | <b>75</b> |
| <b>9. Tárgyszavak jegyzéke/Keywords.....</b>                                                                                  | <b>76</b> |
| <b>10. Köszönetnyilvánítás.....</b>                                                                                           | <b>77</b> |
| <b>11. Függelék (közlemények másolata).....</b>                                                                               | <b>79</b> |

## 1. Bevezetés

A veleszületett fejlődési rendellenességek kezelése a gyermeksebészet dinamikusan fejlődő területe. A fejlődési rendellenességek között aetiologailag 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 kopoltyúívek maradványai mellett az előbél járulékos tüdőtasakjaiból 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.

## **1.1 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 vizesérv esetén, a függelék hámját érintő destrukció valamint az androgén és ösztrogén receptorok hiánya alapján.

## **2. Irodalmi áttekintés**

### **2.1 A primitív csík maradványai**

A magzati fejlődés 3. hetében, a gastrulatio, azaz az embryo mindhárom csíralemezének megjelenése a primitív csík kialakulásával veszi kezdetét, mely a már a 7. napon megjelenő, az amnionüreggel szomszédos magas hengerhámból álló egyrétegű sejtek, az epiblast felszínén alakul ki. A 15-16. napon a primitív csíkban már keskeny barázda, a primitív barázda is megjelenik, a csík cranialis végén kialakul a primitív csomó, melyben a primitív gödör található. A gastrulatio folyamán az epiblast az embryo valamennyi csírarétegének (vagyis az ectodermának, a mesodermának és az endodermának) egyaránt forrása (Sadler 1995). A primitív csík az embryopajzs caudalis végén a 4. hét végéig folytatja az új sejtek utánpótlását, fontos szerepet töltve be az embryo fejlődésében. A 4. hét végén a primitív csík degenerálódik, amennyiben ez a regressziós folyamat nem történik meg teljes mértékben, a caudalis régióban primitív csík maradványok maradhatnak s ezekből a pluripotens sejtekből álló csoportok proliferálnak és a sacrococcygealis teratomaként ismert tumorokat hozzák létre, melyek gyakran mindhárom csíralemezből származékokat tartalmaznak (Altman 1974).

A 17 napos embrióban már megjelenő chorda dorsalis, mely a primitív gödörben lévő prechordalis sejtek előre mozgásából alakul ki és középvonali tengelyt kialakítva vázul szolgál a gerinc számára szintén maradvány struktúrák megjelenéséhez vezethet, ezek a gerinc teljes hosszában megjelenő daganatok a chordomák, melyek bár benignusak is lehetnek (Yamaguchi 2005), leggyakrabban malignusak (Vujovic 2006). A tumorokat általában középkorú felnőttekben diagnosztizálják, a diagnózis felállításához az MR vizsgálat a legfontosabb. Sebészi eltávolítás és azt követő sugárkezelés a terápia. További chorda maradvány lehet a

Thornwaldt cysta, vagy másik nevén nasopharyngealis bursa, mely szintén középkorú betegekben jelenik meg és sebészi eltávolítást igényel (Lin 2006).

A sacrococcygealis teratomák előfordulása 35000-40000 élveszülésből 1 (Graf 2003). 90%-ukban jóindulatúak (Donellan 1968). Az extrapelvicus megjelenést is mutató tumorok már prenatális ultrahang vizsgálattal is kimutathatóak, emellett emelkedett AFP szint is utalhat kialakulására. A prenatális diagnózis felállításának a szülés megválasztásában is szerepe van, nagy extrapelvicus terjedést mutató teratomák (átmérő nagyobb, mint 10 cm) esetén császármetszés a választandó szülési mód (Brace 2000). Diagnosztikában az inspekció és rectalis vizsgálat mellett a CT vizsgálatnak van kiemelt jelentősége. A daganat malignizálódási aránya 2 hónapos kortól exponenciálisan növekszik, ezért korai felismerés -mely a csak intrapelvicus kiterjedést mutató esetekben nem könnyű-, és teljes sebészi eltávolítás nagyon fontos.

## **2.2 Bronchopulmonaris előbél malformációk**

A primitív bél az embryo craniocaudalis és oldalsó befűződése miatt, az endodermával bélelt szikzacskónak az embryoba épüléséből jön létre, cranialisan vakon végződő, a pharynxtól a májkezdemény kinövési helyéig tartó része az előbél, mely a 7 somítás embryonális stadiumban megjelenik. Belőle lesz a későbbiekben a nyelőcső, a trachea, a tüdőtasakok, a gyomor, a duodenum proximalis szakasza az epevezeték benyílásáig, illetve a máj, hasnyálmirigy és epeelvezető rendszer.

A 4. magzati héten jelenik meg az előbél ventralis kiöblösödéseként a légződiverticulum vagy tüdőtasak, mely egy válaszfal, a septum oesophageotracheale kialakulásával fokozatosan elkülönül az előbélről. Kezdetben a tüdőtasak ürege közlekedik az előbéllel, majd az 5. hét kezdetére, miközben a

tüdőtasak szeparálódik az előbélből, kialakul belőle a trachea és két lateralis kiöblösödéséből a tüdőhólyagok (Othersen 1993). A septum oesophageotracheale deviációja és fennmaradása rendellenes összenyílásokat alakíthat ki a légcső és nyelőcső között. Az előbél járulékos tüdőtasakjaiból indulhatnak fejlődésnek az ectopiás tüdőlebenyek, melyek a tracheából és oesophagusból egyaránt eredhetnek és függetlenek a légzőrendszer normális szerkezeti elemeitől (Heitzman 1984, Eom 2007). A járulékos tüdőtasakoknak primitív gastrointestinalis csőbe való benövéséből és persistálásából kialakult struktúrákat bronchopulmonaris előbél malformációk gyűjtőnéven foglaljuk össze (Gerle 1968). Ezen maradványok közé soroljuk a tüdő sequestratiókat, bronchogen cystákat és a nyelőcső enterogen cystáit.

A bronchogen cysták lehetnek centralis vagy perifériás elhelyezkedésűek, közülük a centralisak tekinthetők bronchopulmonaris előbél maradványnak. A cysták gyakran tünetmentesek, tüneteket befertőződésük esetén okoznak, ezek lehetnek láz, haemoptoe, köhögés, purulens köpetürítés. A diagnózisban az rtg, a mellkasi CT és a bronchosopia szerepe kiemelendő. Kezelésük sebészi eltávolítás.

A tüdő sequestratiók a légzőrendszer normális szerkezeti elemeitől függetlenek, két típusuk ismert, intralobaris forma, amikor a tüdő tartalmazza az abnormalis szövetet és extralobaris, amikor a sequestratio a normal tüdőlebenytől szeparáltan fordul elő. Közös jellemzőjük, hogy jelentős kaliberű artériából kapnak járulékos vérellátást, bronchialis anomália és parenchyma dysgenesis mutatható ki bennük. Bronchogen cystával kombinálódhatnak (Savic 1979, Black 1988). Az intralobaris sequestratiók általában az alsó lebenyekben találhatók, leggyakrabban a bal postero-basilaris szegmentben, míg az extralobaris sequestratiók általában a diaphragma és a bal alsó lebeny között találhatóak, vérellátásukat az aortából kapják s nem mutatnak közlekedést a légcsőrendszerrel (Carrión-Valero 2003). A felső

thoracalis régióban előfordulásuk nagyon ritka, mindössze 5 esetet közölnek az irodalomban. Ezekben az esetekben a vérellátás a jobb artéria subclaviából ered (Cserni 2007). Visszatérő pneumonia, obstruktív bronchitis tünetei utalhatnak a malformációra. Diagnosztikában a CT mellett az angiographiának és a színes Doppler vizsgálatnak van kiemelkedő szerepe. Kezelés a tüdő sequestratio sebészi eltávolítása.

A mellkasi enterogen cysták a szintén a bronchopulmonaris előbél malformációi közé tartoznak. A trachea és oesophagus szeparálódásának elmaradása és a septum persistálása vezet kialakulásukhoz, gyakran cervicalis vagy felső mellkasi csigolya anomáliák is társulnak az elváltozáshoz. A nyelőcső enterogen cystái kialakulhatnak nyelőcső atresiával együtt, összeköttetésben állva a légcsőrendszerrel (Pokorny 1984). Az atresiával nem kombinálódott esetek általában tünetmentesek, ha tüneteket okoznak, az a fertőződés következménye lehet, ritkán gyomornyálkahártyát tartalmaznak, mely fekély és vérzés forrása lehet. Kezelés a sebészi eltávolítás a nyelőcső és trachea rekonstrukciójával.

### **2.3 Urachus maradványok**

Az urachus, vagy középső umbilicalis szalag egy középvonali csőszerű struktúra, mely a húgyhólyag kupolájától a köldökig terjed. Fejlődésileg két embryonális képlet maradványa, részben a cloacaé, mely a fetalis hólyag prekursora, és az allantois, mely a szikzacskóból ered. A cloaca membrán megjelenésekor, kb. a fejlődés 16. napján a szikzacskó hátsó falán kis diverticulum fejlődik, ezt nevezzük allantois diverticulumnak. A húgyhólyag cranioventralis vége az allantoisba nyílik a köldök szintjében, azaz a hólyag kezdetben a köldökig terjed. A 4. 5. magzati

hónapban a hólyag a kismedencébe süllyed, és az apicalis része elkeskenyedik, egy fibromuscularis köteg marad vissza, melyet urachusnak nevezünk (Yu 2001).

Emberben rudimenter képlet marad, normálisan születés előtt visszafejlődik, csak egy fibrosus köteg marad belőle, melynek funkciója ismeretlen. A felnőttek harmadában azonban megtalálható egy mikroszkopikus, lumennel bíró, a hólyaggal kommunikáló köteg (Schubert 1983). Azokban az esetekben, amikor az urachus intraembryonális része persistál, urachus fistula, urachus cysta vagy urachus sinus maradhat vissza belőle, mely nem csak újszülött- illetve gyermekkorban, hanem felnőttkorban is panaszokat okozhat.

A veleszületett urachus rendellenességek férfiakban kétszer gyakoribbak, mint nőkben, négy típusuk ismert: urachus fistula (persistáló urachus), urachus cysta, urachus sinus és vesicourachalis diverticulum (a köldökben jelentkező elődomborodás) (DiSantis 1991). Az urachus fistula közlekedést okoz a húgyhólyag és a köldök között, vizelet megjelenését eredményezve a köldökben. Az urachus sinus az urachus umbilicalis végének kiöblösödését jelenti, mely nem közlekedik a hólyaggal, de a köldökben észlelhető; a cysta az urachus alsó egyharmadának cystosus tágulata, mely sem a köldökkel, sem a hólyaggal nem közlekedik; a vesicourachalis diverticulum pedig a hólyag apicalis részének kiöblösödése, melyet az urachus distalis végének elmaradt záródása okoz.

A persistáló urachus fistulán kívül a páciensek nagy része tünetmentes marad. A diagnosztikában az ultrahangnak és a CT-nek van kiemelt szerepe, a kommunikáló elváltozások esetén definitív diagnózis fistulographiával vagy cystographiával adható. Az urachus maradványok leggyakoribb következménye az infekció lehet, mely egyéb hasi vagy kismedencei gyulladásokhoz hasonló tüneteket adhat (Ward 1993). Attól függően, hogy az urachus maradvány mivel közlekedik, a purulens váladék

megjelenhet a köldökben, de vezetődhet a hólyagba is, vagy akár mindkét irányba (Thapar 2006). A persistáló urachus másik szövődménye a rosszindulatú daganat, (amely az összes hólyagtumor 0.5%-át adja), leggyakrabban adenocarcinoma kialakulása lehet (Siefker-Radtke 2006). A daganatok az extraperitonealis elhelyezkedés miatt sokáig tünetmentesek maradnak, felnőttkorban kerülnek felismerésre. Az urachus maradványok kezelése infekciómentes esetben sebészi eltávolítás.

## **2.4 Ductus omphalomesentericus maradványok**

A primitív bél az 5. magzati héten gyors növekedésnek indul és a köldöksínóba türemkedik. A herniálódott primitív bél apexa a ductus vitellointestinalissal kapcsolódik a szikzacskóhoz. A középbél részét képező ductus vitellointestinalis vagy omphalomesentericus involutiója a 6. hétre megszűnik, normálisan nem marad kapcsolat a primitív bél és a hasfal között. A populáció 2-4%-ában a járat persistál. Az elmaradt vagy inkomplett visszafejlődés különböző anatómiai struktúrák persistálását eredményezi. Ezek lehetnek umbilicalis cysta, mely intestinalis szövetet tartalmaz; umbilicalis sinus, mely keskeny köteggel kapcsolódik a terminalis ileumhoz; vékonybél nyálkahártyával borított köldök polyp; intraabdominalis cystát tartalmazó köteg, Meckel-diverticulum és a teljes hosszában nyitva maradt, persistáló vitellointestinalis járat (Vane 1987, Moore 1996).

Ezek az embryonális szervmaradványok különböző tüneteket okozhatnak, a leggyakoribbak a bélelzáródás, hasi fájdalom, véres székletürítés és köldöksérv. A tünetek a legtöbb esetben 4 éves kor előtt megjelennek, azonban felnőttkorban gyakran panaszmentesek. Amennyiben a köldökben látható az elváltozás polyp, elődomborodást okozó hasfali cysta, vagy hasfalon keresztül béltartalom ürüléséhez

vezető teljes fistula, a diagnózis megállapítása könnyebb. A diagnózis felállítása az inspekcióval a köldökben nem észlelhető esetekben nehéz, ebben bélelzáródáshoz vezető kötegek esetén natív rtg felvétel segít, masszív, a beteg haemostátuszát is megingató rectalis vérzés Meckel-diverticulumra utal. Köldökben látható járat esetén a fistulographia javasolt. Kérdéses esetekben definitív diagnózist a laparotomia vagy laparoscopia ad (Sawada 2006). Az omphalomesentericus maradványokban kialakulhat gyulladás (sinus, cysta), a cystában akut tüneteket okozó tályog és nagyon ritkán primer omphalomesentericus adenocarcinoma (Brod 1988). A gyulladások kezelése sebészi, drainage alkalmazása. Arról, hogy a felismert, de tüneteket nem okozó persistáló embryonális maradványokat el kell-e távolítani megoszlanak a vélemények (Hinson 1997, Towsend 1989). Saját gyakorlatunkban minden felismert maradványt eltávolítunk.

#### 2.4.1 Meckel-diverticulum

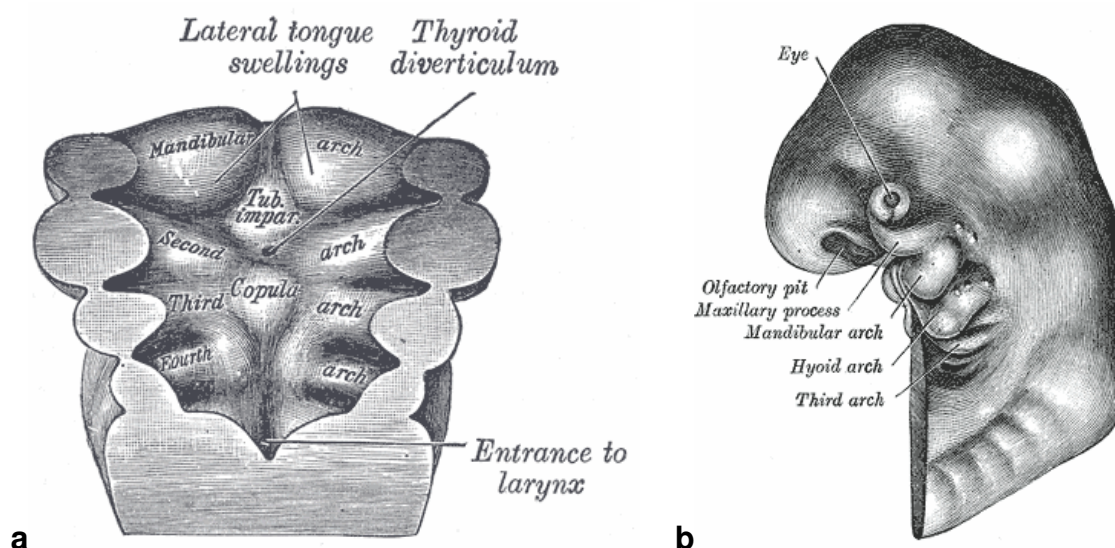
Az omphaloentericus maradványok kétharmada Meckel-diverticulum (Lassen 1994). A Meckel-diverticulum tartalmazhat ectopiás gyomornyálkahártyát vagy hasnyálmirigy szövetet is, okozója lehet invaginatio kialakulásának, benne carcinoid tumor (Moyana 1989, Neis 1992) és adenocarcinoma is kialakulhat (Lin 2000).

Leggyakoribb tünetei a vérzés, hasi fájdalom és intestinalis obstrukció. Komplikációi lehetnek a diverticulitis, melynek tünetei az acut appendicitis tüneteivel megegyezők, preoperatív elkülönítésük nagyon nehéz, a diverticulitis az appendicitishez hasonlóan perforációhoz is vezethet. A súlyos gastrointestinalis vérzés oka a diverticulumban lévő ectopiás gyomornyálkahártya. Diagnózisában a <sup>99m</sup>Techneций izotóp vizsgálat lehet kórjelző. Impactálódott idegentestek, parazitás infekciók is előfordulhatnak a diverticulumban. A sebészi kezelés az eltávolítás. A

tünetmentes esetekben a sebészi eltávolítás szükségszerűsége szintén vitatott. Saját gyakorlatunkban a véletlen leletként észlelt Meckel-diverticulumot is eltávolítjuk.

## 2.5 Kopoltyúív maradványok

A fej és nyak fejlődésének legjellegzetesebb alakzatát adó kopoltyúívek (branchial arch) az embryonális fejlődés 4. és 5. hete során jelennek meg. Az ívek mesenchyma-tömörüléseket tartalmaznak, melyeket kopoltyúbarázdák (branchial cleft) választanak el egymástól, melyek kialakulását kiöblösödések, garattasakok (branchial pouch) megjelenése kíséri (Freidberg 1989). A kopoltyúívek nomenklatúrájában embernél a garatívek kifejezést is használjuk szinonimaként, mivel human embriókban tényleges kopoltyúk (brachiumok) nem alakulnak ki. A garatívek elhelyezkedését az 1. ábra szemlélteti.



**1. Ábra** 18-21 nap közötti human embryo pharynxának keresztmetszete (a) és a 4. hét végén lévő embryo feje (b). A „mandibular arch” az I., a „hyoid arch” a II. kopoltyúívnek felel meg. (Wikipedia)

A nyaki cysták és fistulák a gyakori fejlődési rendellenességek közé tartoznak. Közülük legváltozatosabb megjelenési formákat az embryonális kopoltyúívek maradványai mutatják. A szövődménymentes esetek sokszor csak felnőtt korban jelentkeznek, ilyenkor gyakori a malignus átalakulás bennük (Androulakis 1990). A gyermekkorban felismerésre került rendellenességek általában jóindulatúak, azonban ritkán malignus elváltozás is előfordul. A nyaki cysták és fistulák a nyaki csomók kb. 60%-át képezik, közel fele-fele arányban (Torsiglieri 1988), elhelyezkedése különböző lehet, diagnosztizálásuk a fizikális vizsgálat mellett a fistulák kontrasztanyagossal feltöltésén alapulhat. Igazolt kopoltyúív maradvány esetén műtéti eltávolítás indokolt (Agaton-Bonilla 1996).

#### 2.5.1 Az I. Kopoltyúív maradványai

Az I. kopoltyúív maradványainak diagnosztizálása nehéz. Ritkán fordulnak elő, a kopoltyúív maradványok 8%-át alkotják (Chandler 1981). Amellett, hogy ritkák, gyulladásuk esetén is nehezen felismerhetők, mivel a gyulladás lokalizációja alapján nyálmirigy- vagy szőrtüszőgyulladás lehetősége merül fel elsőként. Az elkülönítésben a gyulladást megelőzően a kórtörténetben szereplő váladékozás és az induratio hiánya lehet segítségünkre. Míg a fistulák már csecsemőkorban felismerhetők lehetnek, a cystákat általában 13-18 éves korban diagnosztizálják (Telander 1977). Triglia és társai 39 eset retrospektív feldolgozása után morfológiailag 3 típust különítettek el, 28% fistula, 51% sinus és 21% cysta, a tünetek 30%-ban krónikus purulens fülváladékozás, míg 70%-ban a fül mellett perzisztáló fistula vagy tályog (Triglia 1998). Arnot és Work a maradványok két formáját különítette el, a ritkább a membranosus külső hallójárat duplikációjának felel meg,

ilyenkor egy, a fül előtt nyíló fistula észlelhető, a gyakoribb típus, amikor a külső hallójárat duplikátumban endo- és ektodermális elemek például porc is megjelenik s a járat ebben fejeződik be( Arnot 1971 és Work 1972). A műtéti kezelés során a legfontosabb lépés a n. facialis ágainak izolálása és megtartása, valamint a járat teljes kimetszésére kell törekedni.

## 2.5.2 A II. Kopolyúív maradványai

A kopolyúív maradványok 90%-a a II. kopolyúívből származik. Általában az első néhány életévben diagnosztizálásra kerül, azonban ha nincs külső nyílása a járatnak, csak felnőttkorban ismerhető fel (Telander 1977). A megjelenési forma lehet cysta vagy fistula, az előbbi 3-szor gyakoribb (Agaton- Bonilla 1996). A külső nyílás nélküli, porcot tartalmazó formák nagyon ritkák. A komplett járatok belső nyílása a nasopharynx vagy oropharynx bármelyik részén lehet, leggyakrabban a fossa tonsillaribusban (Soper 1986 és Ang 2001), külső nyílásuk általában a m. sternocleidomastoideus elülső felszínén, az alsó-középső harmad határán található, de a jugulumtól a processus mastoideusig bárhol lehet a fejbiccentő izom vonalában. A cysták, külső nyílás nélkül, puha csomóként tapinthatóak. A maradványok oldaliságában különbség nincs, 6-10%-ban mindkét oldalon kialakul. Leggyakoribb tünet, amennyiben gyulladás nincs, az átlátszó, mucinosus váladék megjelenése a fistula nyíláson keresztül, mely nyomásra provokálható s már fizikális vizsgálat során felismerhető. A ritkább tünetek közül a stridor (Ford 1992), a pharyngealis cysták torokfájást okozhatnak teltségérzéssel, dysphagiával és hyponasalis beszéddel (Takimoto 1989). Gyulladás esetén hyperaemiás lesz a fistula környezete, tályog vagy purulens váladékozás alakul ki. Ritka, mások által nem publikált tünet lehet a foetor ex ore, a kellemetlen szájszag is, mely megjelenése akár a látható fistula

illetve cysta megjelenését megelőzve születést követően már előfordulhat (Józsa 2004). Bár ritkán, de ahogy más embryonális maradványszervben is, a kopoltyúív maradványban is kialakulhat malignus átalakulás, primer branchialis járat carcinoma kialakulása ismert (Maturo 2007).

A II. kopoltyúív maradványok kezelése a teljes sebészi kimetszés.

### 2.5.3 A III. és IV. kopoltyúívek maradványai

A III. és IV. kopoltyúív maradványainak sinusai nagyon ritkák, a kopoltyúív maradványok 2-3 %-át teszik ki (Choi 1995). Mindkét maradványból kialakulhat komplett fistula, mely a sinus piriformistól a glandula thyreoideáig terjedhet, a ritkábban előforduló IV. kopoltyúív maradvány (a ductus pharyngobranchialis) a pajzsmirigy bal lebenyén keresztül halad, ezért a pajzsmirigy akut gyulladásával társulhat. Gyakori megjelenés lehet nyak lateralis oldalán lévő, kiújuló tályog is (Chaudhary 2003) és jellemző tünete lehet a stridor (Wasson 2007). Mindkét maradvány pár hónapos kortól fiatal felnőttkorig jelenhet meg, születést követően észlelt, gyors növekedést mutató, felső mediastinumba terjedő III. kopoltyúív maradványt is leírtak (Pereira 2004). A diagnózis felállításához a fizikális vizsgálat és fistulogram mellett barium nyeletés és CT vagy MR vizsgálat is szükséges lehet, bár a kontrasztanyag nyeletés nem minden esetben demonstrálja a járat megjelenését. A sebészi kimetszés során a részleges thyreoidectomiát is el kell végezni (Takimoto 1990).

### 2.6 A ductus thyreoglossus maradványai

A pajzsmirigy hámproliferatióként jelenik meg a garat falában, majd kétlebenyes diverticulumként a garatbél előtt lefelé száll. Vándorlása során a mirigyet

egy szűk csatorna, a ductus thyreoglossus kapcsolja a nyelvhez, mely a későbbiekben tömör hámléccé válik, majd eltűnik. További fejlődése során a glandula thyreoidea lefelé szállva a nyelvcsont és gége porcai előtt halad el, majd a 7. héten foglalja el végleges helyét a trachea előtt (Sadler 1995). Amennyiben a ductus thyreoglossus nem tűnik el, a belőle származó cysták a vándorlás útvonalán bárhol megjelenhetnek, de mindig a nyak középvonalában. Cysta colli medianának vagy középső nyaki cystának nevezzük őket, tipikusan a nyelvcsont előtt, alatt, vagy annak közvetlen közelében helyezkednek el, de megtalálhatóak a nyelv gyökerének alájában vagy a pajzsporc szomszédságában is (Nicollas 2000). Amennyiben a cysta egy járattal a középvonalban a felszínen nyílik, fistula colli medianának nevezzük. E járatok általában másodlagosan a cysta rupturája miatt alakulnak ki, lényegesen ritkább, amikor már születéskor láthatóak (Torsiglieri 1988).

Bár egyes szerzők szerint (Niedziela 2006) thyreoglossus maradvány a populáció 7%-ban megtalálható, malignizálódási arány 1% (Dedivitis 2000) s a daganatok 75-85%-a papillaris adenocarcinoma.

A diagnózis felállítása legtöbbször fizikális vizsgálat, inspekció alapján történik, a kérdéses esetekben CT, MR, fistulographia és tűbiopsia is szóba jön (Pitts 1988).

A kezelés infekció mentes állapotban a cysta és a nyelvcsont középső részének teljes eltávolításából áll, Sistrunk műtét, ez a választandó eljárás a cystában kialakult metastasis nélküli papillaris carcinoma esetén is (Weiss 1991).

## **2.7 Ductus mesonephricus (Wolff-féle cső) maradványai**

A 6 hetes embrióban már indifferens állapotban láthatók az ivarcsatornák, a ductus mesonephricus, vagy Wolff-cső, melybe a mesonephros tubulusai nyílnak és

amely a férfi irányú nemi differenciálódás induló szervtelepe. Testoszon által mediált virilizációja után belőle indul ki a hím kivezető csatorna nagyobb része, a ductus epididymis, a ductus deferens és a ductus ejaculatorius. Férfiakban maradványai a herefüggelékek közül az appendix epididymis, a vas aberrans, a Haller-féle szerv és a paradydimis vagy Giraldd-féle szerv. A herefüggelékek előfordulási gyakoriságát, megjelenési formáit és klinikai jelentőségét a „Herefüggelékek” című fejezetben, együtt tárgyaljuk.

Nőkben a ductus mesonephricus maradványai az epoophoron és a vagina vagy uterus lateralis falában lévő Gartner-cysta. Külön csoportot képeznek a Wolff-cső persistálásához kapcsolható neoplasmák, melyet „FATWO”-ként nevezett el a szakirodalom (Female Adnexal Tumor Wolffian Origin) (Devoussaoux-Shisheboran 1999). A tumorok tokkal körülvett, solid képletek, melyek komprimálják az adnexeket, szöveti struktúrájuk hálózatos szerkezetű, esetenként kevés mucinosus komponenst tartalmazó lumennel is bírnak (Balbi 2006). Míg a Gartner-cysták diagnózisa általában gyermekkorban megtörténik (Emmons 2001), addig a Wolff-cső eredetű adnexalis tumorok felnőttkorban kerülnek felismerésre, sokszor adenocarcinoma kifejlődése után (Hinchey 1983). A daganatok teljes sebészeti eltávolítása javasolt.

## **2.8 Ductus paramesonephricus (Müller-féle cső) maradványai**

Kezdetben a hím és nőnemű embryo egyaránt két garnitúra ivarcsatornával rendelkezik, a ductus mesonephricussal azaz a Wolff-féle csővel és a ductus paramesonephricussal, a Müller-féle csővel. A ductus paramesonephricus a coelomahám longitudinalis invaginációja révén alakul ki a plica urogenitalis felszínén. Caudalisan először a ductus mesonephricus lateralis oldalán halad, majd ventralisan keresztezi azt és caudomedialis irányban növekszik (Sadler 1995). A középvonalban

érintkezik a másik oldali ductus paramesonephricussal. Az ivarcsatornák és külső nemiszervek további fejlődése a foetus vérének hormontartalmától függ. A magzat heréjének Sertoli-sejtjei is termelnek nem szteroid anyagot, ez a Müller-féle gátló anyag (Müllerian inhibiting substance) mely a Müller-cső regresszióját idézi elő hímeiben. Nőkben ez az anyag nem termelődik, hiányában a ductus paramesonephricus rendszer fenn marad és tuba uterinává, valamint uterussá alakul.

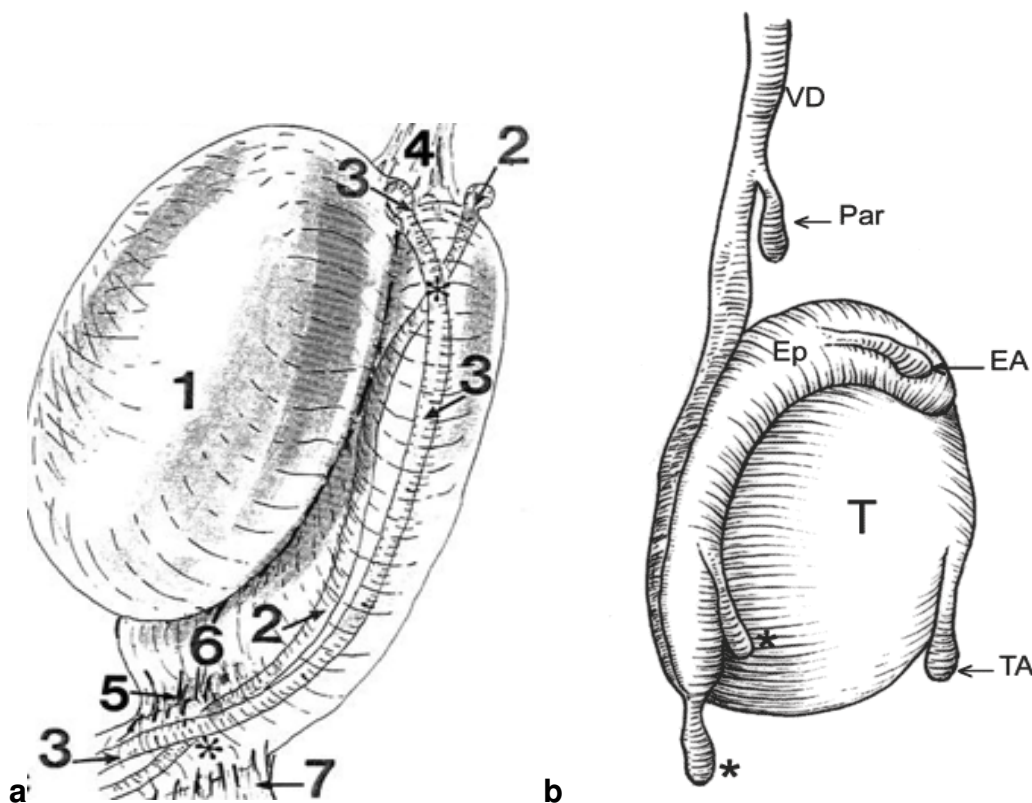
Fejlődési maradványa férfiakban lehet az appendix testis, mely a ductus paramesonephricus kicsiny cranialis része (ismertetését a többi herefüggeléssel együtt a „Herefüggelések” című részben teszem) és a persistáló Müller-cső szindrómaként ismertetett tünetegyüttes, amikor a fiú beteg lágyéksérv tömlőjében uterust vagy uterus maradványt találunk (Rizk 1998). A szindróma részét képezik még a cryptorchismus és a férfi kromoszómális nem. A pontos aetiológiája nem ismert. A tünetmentes formákon kívül a persistáló Müller-cső maradványban rosszindulatú daganat indulhat ki (Romero 2005).

### 2.8.1 Herefüggelések

A herefüggeléseket Giovanni Battista Morgagni, a paduai anatómia professzora írta le először, 1703-ban az appendix epididymist, majd 1705-ben az appendix testist. Leírásában cysticus képleteknek jellemezte őket. Azt feltételezte, hogy a vízsérv kialakulása a függelék rupturájára vezethető vissza. Megfigyeléseit 1761-ben a „De sedibus et causis morborum” munkájában publikálta először. Az appendix testist azóta róla elnevezve, Morgagni hydatidaként is emlegetjük. Az appendix testis és appendix epididymis elnevezés használata Griffithstől származik, 1893-ból.

Az appendix testis a Müller-cső cranialis végének maradványa, ennek felismerése Waldeyertől származik 1877-ből, míg a rajta kívül még ismert három további herefüggelék (Griffiths 1893), a vasa aberrantia (superior és inferior) vagy vas aberrans Halleri, a paradidymis (Giraldes szerv) és a már említett appendix epididymis a Wolff-cső, vagy ductus mesonephricus maradványa. A függelékek elhelyezkedését a 2. ábra szemlélteti.

Az appendix testis ductus paramesonephricusból való eredését Jacob és Barteczko bizonyította először human embryók elektronmikroszkópos vizsgálatával 2005-ben. Ezek alapján a Müller-féle csőnek a legcranialisabb része a csökevényes nephrostomialis pronephricus csőből ered s ez a tölcsészerű terület alkotja nőkben a későbbiekben a tuba uterinát. Férfiakban ebből alakul ki az appendix testis, melyet már az 55 mm-es fiú magzatban is ki tudtak mutatni.



**2. Ábra** (a) az appendix testis és epididymis visszamaradásának sémás rajza: 1 here, 2 Wolff-féle cső, 3 Müller-féle cső, 4 a mesonephricus szalag cranialis része, 5 a here és mellékhere alsó pólusát összekötő mesenchymalis szalag, 6 mellékhere, 7 gubernaculum (Jacob 2005) (b) A leggyakoribb elhelyezkedése a különböző herefüggelékeknek. TA – appendix testis, EA – appendix epididymis, Par – paradidymis, csillagok – superior és inferior vas aberrans Halleri, VD – ductus deferens, T – testis (Rolnick 1968)

A vas aberrans Halleri és az appendix epididymis a Wolff-cső caudalis részének maradványai, míg a paradidymis a cranialis végének.

Az appendix testis előfordulási gyakoriságát 66%-tól (Vermeulen és Hagerty 1945) 92%-ig (Rolnick 1968) írják le a szakirodalomban. Az appendix epididymis 21%-tól (Sahni 1996) 34%-ig (Rolnick 1968) adják meg. A másik két mesonephricus maradvány előfordulása nagyon ritka, Favorito tanulmányában a here és mellékhere közötti fissurában található Haller-féle superior és inferior elhelyezkedésű aberrans erek és a funiculus distalis részén található Giraldo féle paradidymis közül 138 herét vizsgálva egyet sem talált (Favorito 2004).

Az appendix testis a here felső pólusán, közvetlenül a mellékhere feje előtt, lévő kölesnyitől borsónyi nagyságúig előforduló, sessilis vagy nyeles képlet. Funkciója nem ismert, klinikai szerepét a csavarodása miatt kialakuló acut scrotum (Skoglund 1970, Noske 1998) illetve a belőle kiinduló tumorok (Sundarasivarao 1953, Kernohan 1990, Henley 2000, Uschuplich 2006) adják.

Az appendix testis lehetséges funkciójának és fejlődésének vizsgálata nehéz, mert az állatvilágban az emlősök csak néhány fajában található meg, ló, marha, bivaly, juh, emberszabású majom (Jacob és Barteczko 2005), jellemzően azokban,

ahol a here a postnatalis életben állandóan extraabdominalisan a scrotumban helyezkedik el, míg a szokványos kísérleti állatok, egér, patkány, melyek heréje intraabdominalis helyzetben is gyakran megtalálható, appendix testis nincs.

Lehetséges funkciójaként Holstein a tunica vaginalis lemezei között lévő serosus folyadék mennyiségének meghatározását feltételezte (Posinovec 1969, Jacob 2005), ez azonban nem igazolható.

A már említett klinikai szerepét a megcsavarodása által kiváltott, a here torsiótól nehezen elkülöníthető tünetek adják. Az appendix testis csavarodás fizikális vizsgálattal az úgynevezett „blue dot” jel meglétével mutatható ki (Noske 1998), mely a here felső pólusánál tapintható kékesen áttűnő, tömött csomót jelöli. A here fájdalmassá válik, a herezacskó gyakran duzzadt és hyperaemiás és a here felső pólusánál körülírt nyomásérzékenység észlelhető. A legfontosabb a valódi herecsavarodástól való elkülönítése, mivel testis torsio esetén a késedelmes sebészi beavatkozás rövid időn belül a here elhalásához vezethet. A differenciáldiagnosztikában a színes Doppler vizsgálat a legértékesebb (Baldisserotto 2005). A függelékben kialakuló tumorok közül benignusat, cystadenoma (Uschuplich 2006) és malignusat, cystadenocarcinoma is leírtak (Kernohan 1990) Az appendix testis torsio leggyakrabban a prepubertas korban történik, ennek magyarázatául Samnakay 2003-ban a megnövekedett androgén és ösztrogén hormonok által az appendix testisben lévő androgén és ösztrogén hormon receptorokon keresztül elért hyperplasiát találta (Samnakay 2003).

Az appendix epididymisnek, a ductus mesonepricus maradványának klinikai jelentőségét szintén a csavarodás és a tumorok kialakulása adja (Skoglund 1970).

Hasonlóan a többi függelékhez, a paradidymis torsióját is leírták (Orazzi 1989) és szintén daganat alakulhat ki belőle (Scned 1994).

A „Haller-szerv” klinikai jelentősége nem ismert.

Anderson 1994-ben 86 egymást követő orchidopexia során 100 herét vizsgált meg, ezek közül 87%-ban legalább 1 függeléket talált. A függelék csavarodás kockázata miatt azokban az esetekben, amikor a műtét során valamelyik herefüggelék látótérbe kerül, annak eltávolítását javasolta (Anderson 1995). Ezzel a véleménnyel egyetértve, sok gyermeksebészen, köztük a magyar gyermeksebészeti osztályokon, a felesleges, funkció nélküli függelékek eltávolításra kerülnek.

Dolgozatomban célul tűztem ki, az appendix testis előfordulásának és az androgén receptor státuszának meghatározását normálisan leszállt és nem descendált herék esetén.

### 3. Betegek és módszerek

**3.1 Definíciók** ( Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a herevándorlási zavar (retentio testis, cryptorchismus) kezeléséről. Gyermeksebész Szakmai Kollégium)

*Rejtettheréjűség (retentio testis, undescended testis, cryptorchismus):* A scrotumon kívül lévő here nem hozható stabilan a herezacskóba. Az állapot lehet veleszületett vagy szerzett.

*Veleszületett rejtettheréjűség (congenital undescended testis):* a here komplett vándorlása a herezacskóba nem történt meg.

*Szerzett rejtettheréjűség (acquired undescended testis):* a herevándorlás a herezacskóba megtörtént, azonban később a here visszahúzódott a herezacskóból. Idetartoznak a primer formája az ascendáló here, másodlagos formája a iatrogen rejtettheréjűség.

*Ascendáló here (ascending testis):* a somaticus növekedés során a here gubernaculumának alsó pólusa és a scrotum közötti távolság megnő, ezáltal a here visszahúzódik a herezacskóból.

*Iatrogen rejtettheréjűség (iatrogenic undescended testis):* valamilyen műtétet követően kialakult rejtettheréjűség.

*Ingahere (testis retractilis, retractile testis):* a scrotumon kívül lévő normális here stabilan a herezacskóba hozható.

*Ectopias here (ectopia testis, ectopic testis):* a here a normális herevándorlási útvonalon kívül helyezkedik el.

*Hypoplasias here (hypoplasia testis):* a here puhább és kisebb a normális ellenoldali herénél.

*Kommunikáló vízserv (hydrocele communicans, communicating hydrocele):*  
folyadékgyülem a tunica vaginalis rétegei között, mely fizikális vizsgálat során nyomásra megkisebbithető volt.

*Nem-kommunikáló vízserv (hydrocele testis, non-communicating hydrocele):*  
folyadékgyülem a tunica vaginalis rétegei között, mely méretét nem változtatta és fizikális vizsgálat során nem volt megkisebbithető.

### **3.2 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. Az előfordulási gyakoriságot a tartam prevalencia meghatározásával adtuk meg, a vizsgált periódusban minden évében kikerestük a kezelt betegek számát, azt elosztottuk az érintett populáció számával, majd összeadtuk és átlagoltuk a 10 év előfordulási adatait s az így kapott értékeket tekintettük előfordulási gyakoriságnak. Az előfordulási gyakoriság mellett kiemeltük a ritka, a korai felismerést befolyásoló tüneteket és speciális, diagnosztikai problémákat okozó formákat.

### **3.3 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 műtetre került gyermekek adatai.

Az orchidopexias esetekben a feldolgozás szempontjai voltak a gyermek kora a műtét idején, esetleges herehypoplasia 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 herehypoplasia megjelenését, illetve a sérвтömlő jelenlétét. Az adatok feldolgozását és elemzését Fisher-féle  $\chi^2$

próbával teszt és a Chi-square teszt alkalmazásával végeztük, szignifikánsnak tekintve a  $p < 0.05$  értéket.

### **3.4 Az appendix testis androgén és ösztrogén hormon receptorainak kimutatására irányuló vizsgálatok**

#### **3.4.1 Vizsgálati módszerek**

A herefüggelékek eltávolítása és vizsgálata a tanulmány tervezett protokolljának benyújtása után a DE OEC Humán Etikai Bizottságának RKEB/IKEB 2551-2006 számú engedélye alapján történt.

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

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

##### **3.4.1.1 Szövettani vizsgálat**

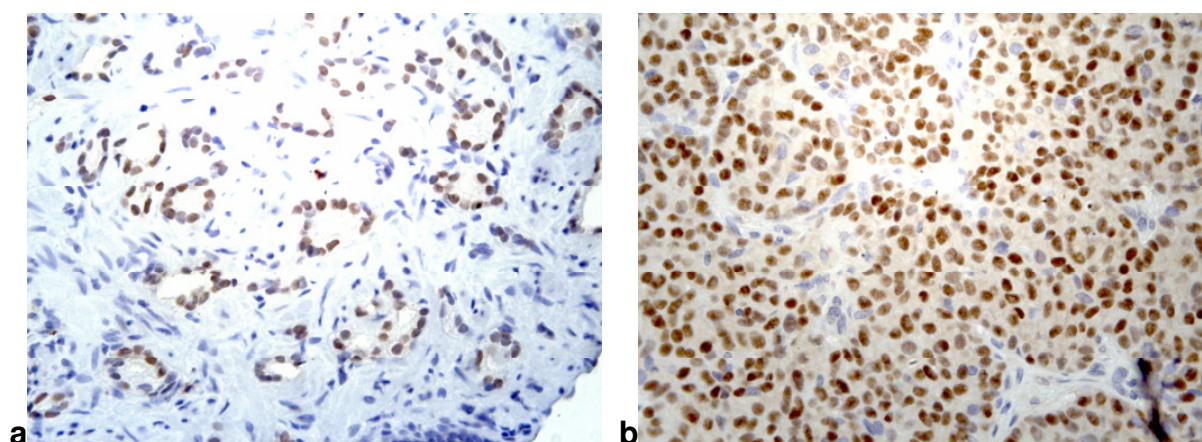
Az eltávolított, formalinban fixált és paraffinba ágyazott herefüggelékek szövettani metszeteit haematoxylin-eosinnal festettük meg és fénymikroszkóp alatt két független pathológus szakorvos részvételével vizsgáltuk.

##### **3.4.1.2 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 antitesttel (klón: 1D5) kezeltük, a láthatóvá tételhez diamino-benzidint(DAB)

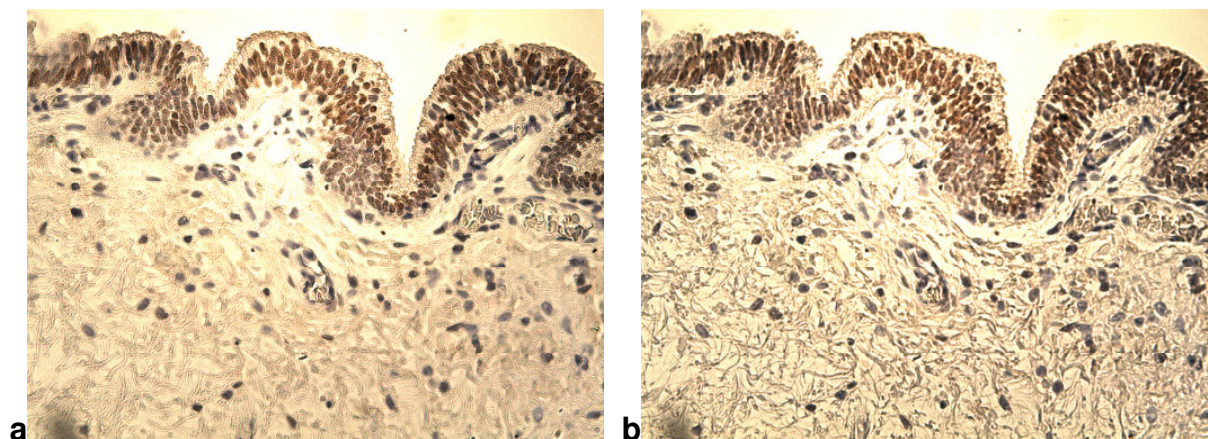
használtunk. A következő kontrol metszeteket használtuk: pozitív kontrol androgén hormon receptorra pozitív prostata adenocarcinomát, ösztrogén hormon receptorra pedig a emlő carcinomát (1. kép), negatív kontrol mindkét receptorra csak primer antitest elhagyásával készült.

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).

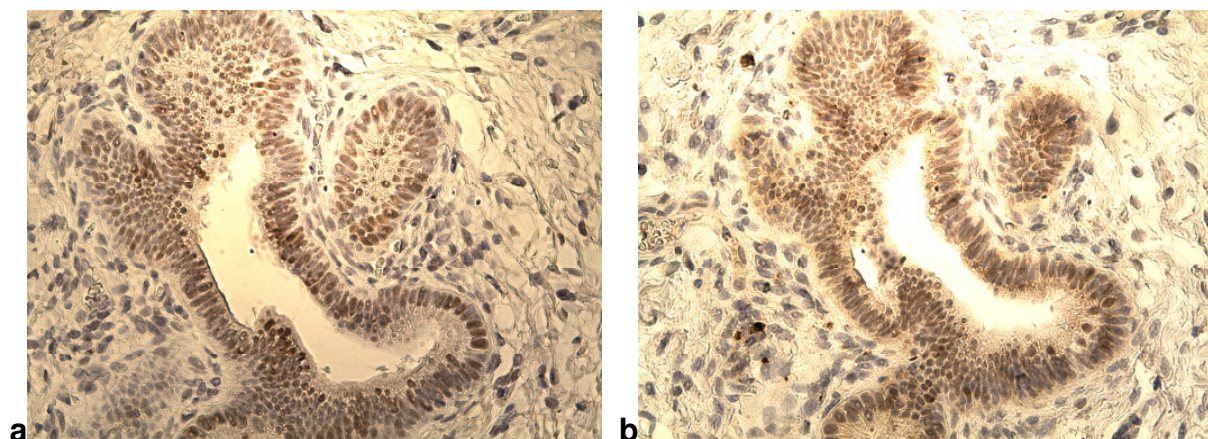


**1. Kép** (a) Androgén hormon receptorok immunhistochemiai vizsgálattal prostata carcinoma metszetében. A receptorokat a barna festődés jelöli (x40); (b) Ösztrogén hormon receptorok immunhistochemiai vizsgálattal emlő carcinoma metszetben. A receptorokat a barna festődés jelöli (x40).

A herefüggelékek epithelialis felszínén és/vagy az acinusok epithelialis borításában lévő barna festődést tekintettük pozitívnak. A barna festődés androgén receptor esetében mind a sejtmagban, mind a citoplazmában megjelenhetett, ösztrogén receptor esetén a sejtmagban jelentkezett. A 2. és 3. kép az androgén és ösztrogén hormon receptorok pozitivitását mutatja appendix testisben immunhistochemiai vizsgálattal.



**2. Kép** Androgén receptor (a) és ösztrogén receptor (b) pozitivitást jelző barna festődés appendix testis hámjában immunhistochemiai vizsgálattal (x40).

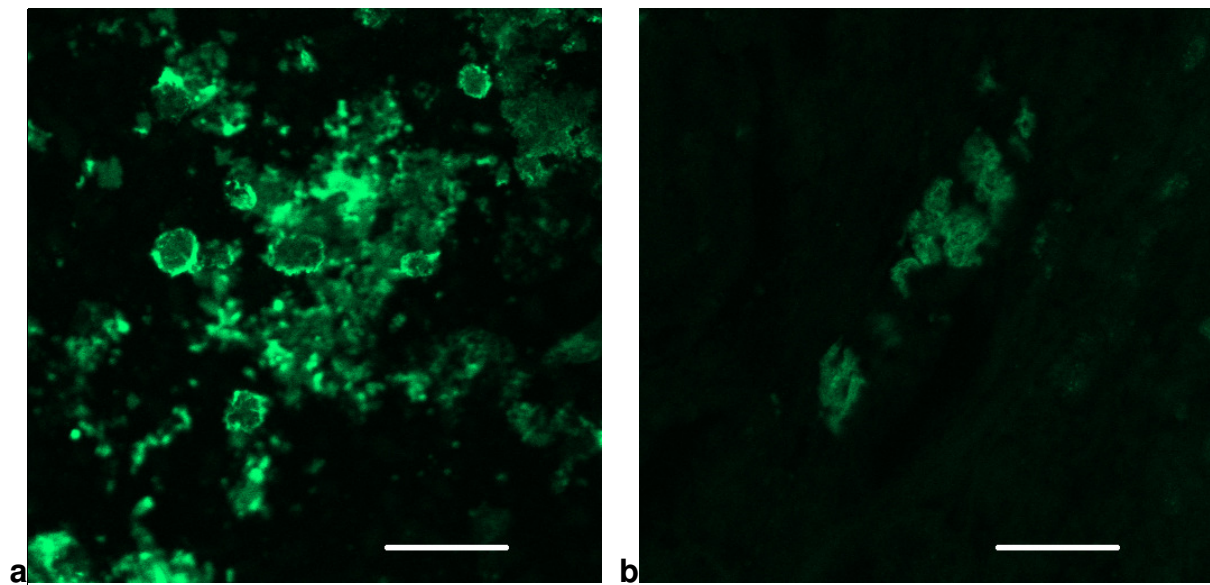


**3. Kép** Androgén receptor (a) és ösztrogén receptor (b) pozitivitást jelző barna festődés a mirigyszerű struktúrák epithelialis bélésének sejtjeiben immunhistochemiai vizsgálat során (x40).

#### 3.4.1.3 Immunfluoreszcenz vizsgálat

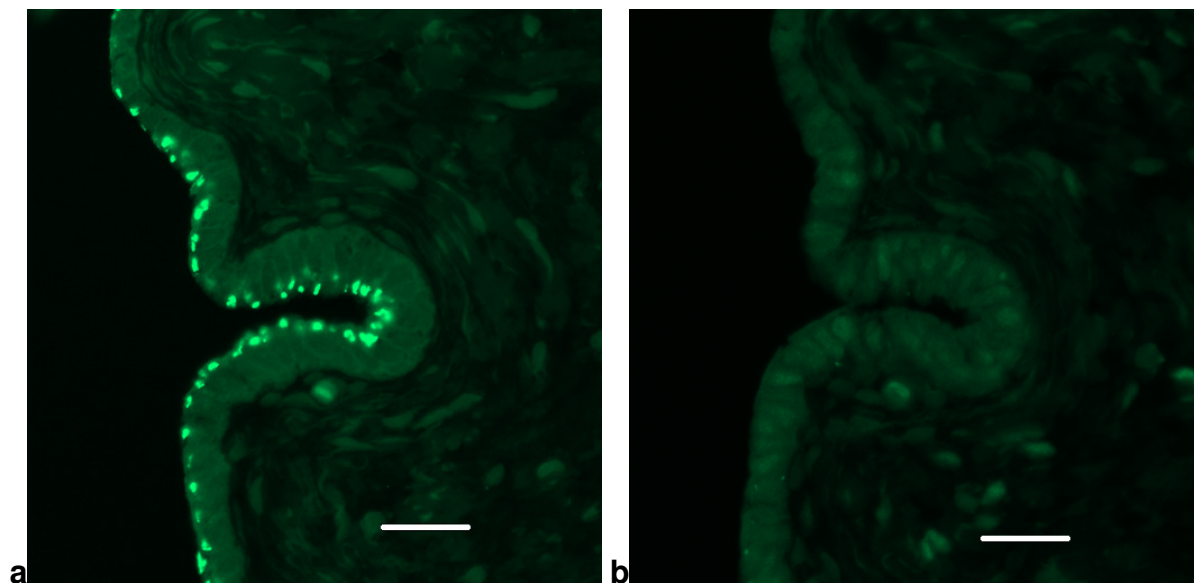
A herefüggelékek korábbiakban leírt primer antitestekkel inkubált szövettani metszeteit fluorescein-isothiocyanate-tal (FITC) konjugált kecske anti-egér másodlagos antitesttel kezeltük és inkubáltuk 45 percig szobahőmérsékleten. A metszeteket 4,6-diamino-2-phenylindole (DAPI, Vector Laboratories, Burlingame,

USA). Pozitív kontrolként androgén hormon receptorra prostata adenocarcinomát, ösztrogén hormon receptorra pedig emlő carcinomát használtunk (4. kép) Negatív kontrolként 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).

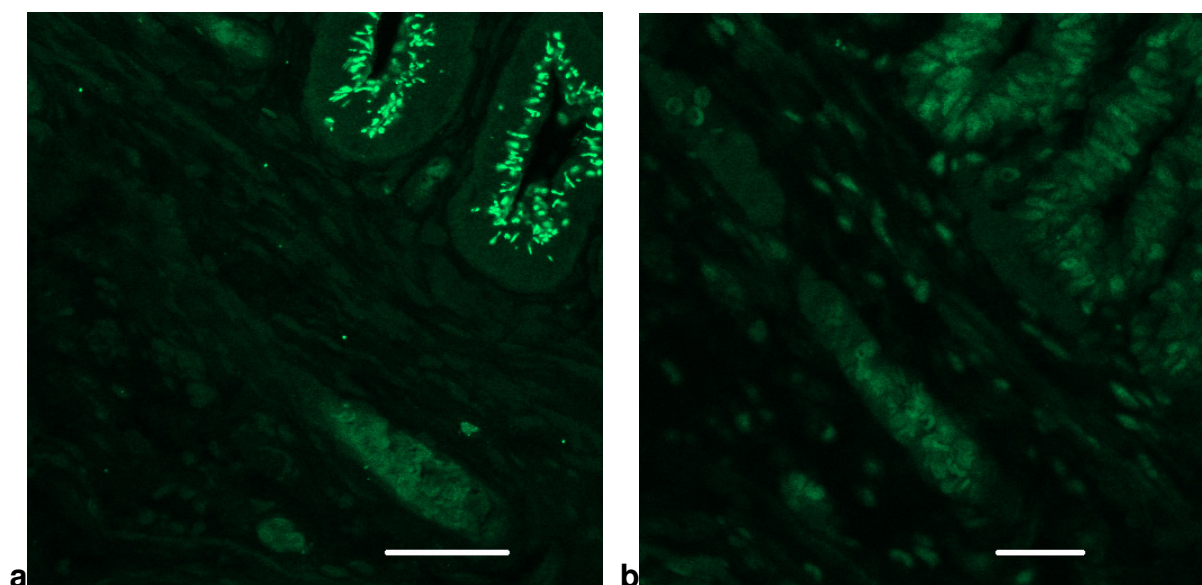


**4. Kép** (a) Androgén hormon receptorok immunfluoreszcensz vizsgálattal prostata carcinoma metszetében. A receptorokat a zöld festődés jelöli; (b) Ösztrogén hormon receptorok immunfluoreszcensz vizsgálattal emlő carcinoma metszetben. A receptorokat a zöld festődés jelöli. (scale bar 30  $\mu$ m).

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



**5. Kép** Androgén receptor (a) és ösztrogén receptor (b) pozitivitást jelző zöld festődés immunfluoreszcensz vizsgálattal az epithelialis felszín sejtjeiben. (scale bar 30  $\mu$ m).



**6. Kép** Androgén receptor (a) és ösztrogén receptor (b) pozitivitást jelző zöld festődés immunfluoreszcensz vizsgálattal a mirigyszerű struktúrák epithelialis bélésében. (scale bar 30  $\mu$ m).

#### 3.4.1.4 Statisztikai analízis

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

### 3.4.2 Betegek

#### 3.4.2.1 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 immunfluoreszcensz 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.

#### 3.4.2.2 Vízserv vizsgálata

Ehhez a vizsgálathoz 23 eltávolított appendix testist használtunk fel. A gyermekek életkora 13 és 79 hónap között volt. A szövettani, immunhistochemiai és immunfluoreszcensz vizsgálatok után az eltávolított függelékeket 3 csoportba osztottuk és retrospektív analízist végeztünk. A Group A (lágyéksérv miatt operált gyermekek, átlagéletkor 41 hónap) csoportban 8 függeléket, a Group B

(kommunikáló vízszerv miatt operált gyermekek, átlagéletkor 35 hónap, a vízszerv fennállásának ideje átlagosan 3.8 hónap) csoport 4 függelékét és a Group C, a nem-kommunikáló vízszerv miatt operált gyermekek csoportjában 11 függelékét vizsgáltunk. A Group C-ben a műtét idején a betegek átlagéletkora 41 hónap, a vízszerv 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

### 4.1 A fejlődési maradványok megjelenése és előfordulási gyakorisága

A DE OEC Gyermekklinika betegforgalmában 1997. január 1. és 2006. december 31. között megjelenő embryonális 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.

**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<br>beteg szám                      tartam<br>prevalencia |           |
|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 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                                                                                |           |
|                                      |                                    | vérzés,               | 6                                                                                |           |
|                                      | Meckel-diverticulum                | invaginatio           | 2                                                                                |           |

|                              |                       |                    |     |          |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|-----|----------|
|                              |                       | aszimptomatikus*   | 10  |          |
| Kopolyúvek<br>(II. Kopolyúv) | 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%  |
|                              |                       | aszimptomatikus*** |     | 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 sequestratiónak 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.

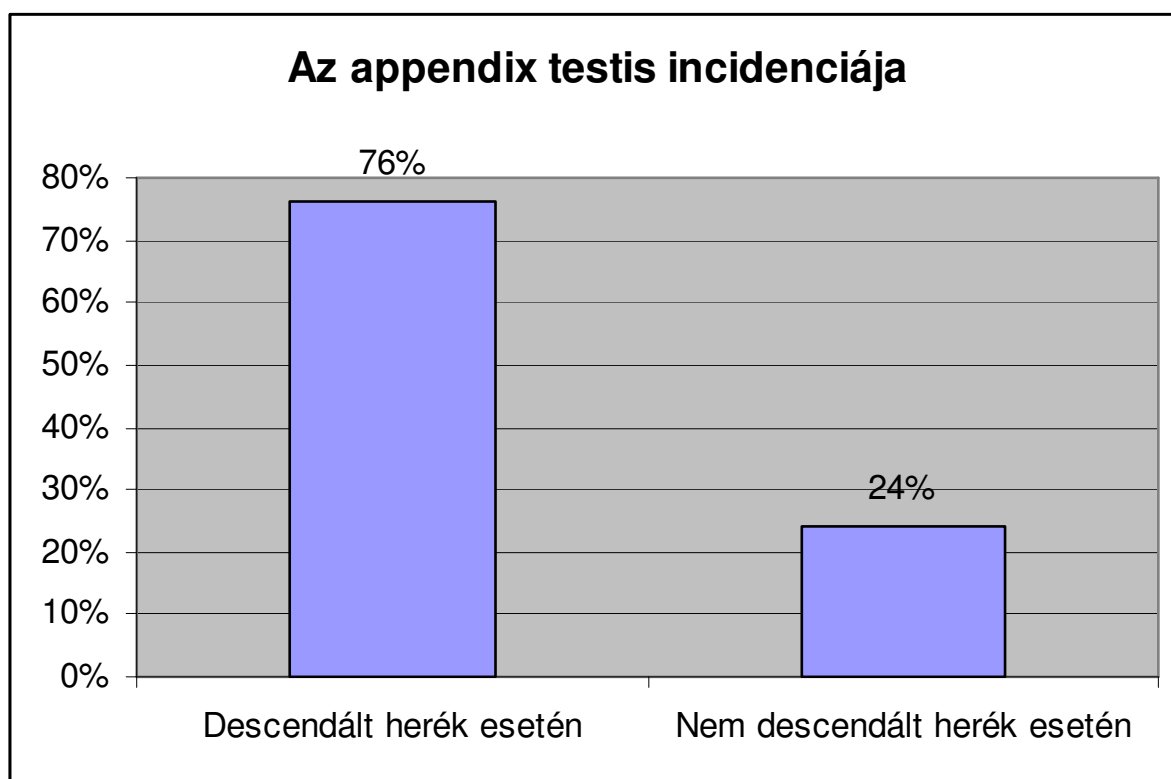
#### 4.2.2 A lateralis nyaki fistula első, ritka tünete

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 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.

### 4.3 Az appendix testis előfordulási gyakorisága intraoperatív felmérésen alapuló vizsgálattal

Az appendix testis előfordulási aránya a rejtettheréjűség miatt operált gyermekek között 24% volt (30/125), míg azoknál a gyerekeknél, akik lágyéksérv illetve vízsérv miatt kerültek műtétre 76% (78/103) volt (1. grafikon), szignifikánsan magasabb ( $p < 0.05$ ). A rejtettheréjűség 66%-ban társult sérvtömlő jelenlétével (83/125).

#### 1. Grafikon



Nem volt jelentős különbség az apendix 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 arányszámában azokban a fiúknál, akiknél a here descensusa

megtörtént, lágyéksérv vagy vízsérv miatt kerültek műtetre és ennek során a here látótérbe hozható volt. 76% (58/76) volt az arányszám a jobboldalon és 74% (20/27) a baloldalon. A 2. táblázat mutatja a megoszlási gyakoriságokat.

**2. Táblázat** Az appendix testis előfordulási gyakorisága descendált és nem descendált herékben

|                                 | Jobb        | Bal         | Összes       |
|---------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Sérv, vízsérv (descendált here) | 58/76 (76%) | 20/27 (74%) | 78/103 (76%) |
| Rejtettheréjűség                | 19/65 (29%) | 11/60 (18%) | 30/125 (24%) |

Rejtettheréjűség során a herék 40%, (50/125) volt hypoplasias, az appendix testis előfordulása a hypoplasias herékben 32% (16/50) volt.

A 3. táblázat a rejtettheréjűség miatt operált gyermekekben mutatja a herehypoplasia, illetve a sérvtömlő jelenlétének kapcsolatát az appendix testis jelenlétével, illetve hiányával. Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy a herehypoplasias gyermekek közül az appendix testis nélküliek aránya 68% volt, míg akikben észleltük herefüggelék jelenlétét 32%-át adták a hypoplasias heréknek. Ezek az egymáshoz viszonyított arányok hasonlóak az appendix testis incidenciához az összes retineált here miatt operált gyermeket tekintve (a rejtettheréjűség miatt operált gyermekek 24%-ában volt és 76%-ában hiányzott a herefüggelék).

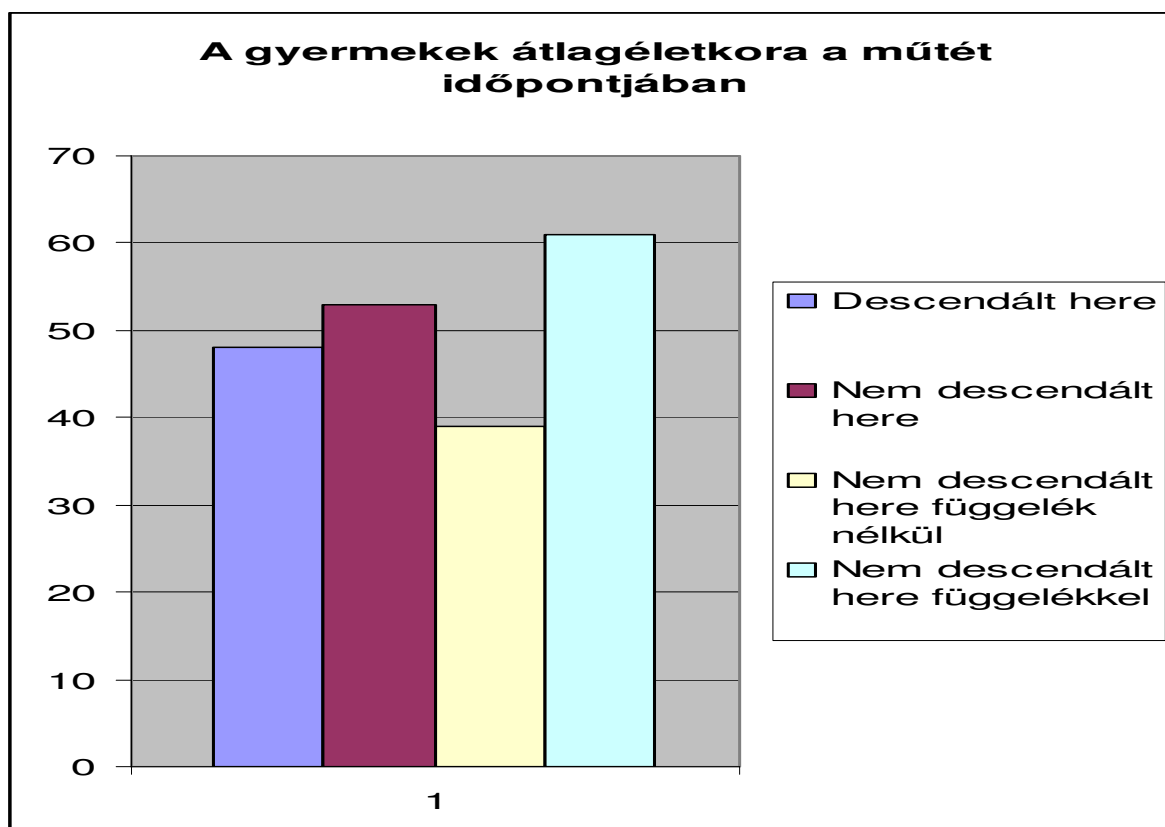
**3. Táblázat** A herehypoplasia és a sérvtömlő jelenlétének összefüggése rejtettheréjűség miatt operált gyermekekben

|                     | Összes       | Appendix testissel | Appendix testis nélkül |
|---------------------|--------------|--------------------|------------------------|
| Hypoplasia          | 50/125 (40%) | 16/50 (32%)        | 34/50 (68%)            |
| Sérvtömlő jelenléte | 83/125 (66%) | 22/83 (26%)        | 61/83 (74%)            |
| Sérvtömlő hiánya    | 42/125 (34%) | 8/42 (19%)         | 34/42 (81%)            |

**4.4 A gyermekek átlagéletkora a herefixatio idején és a rejtettheréjűség formája közötti kapcsolat**

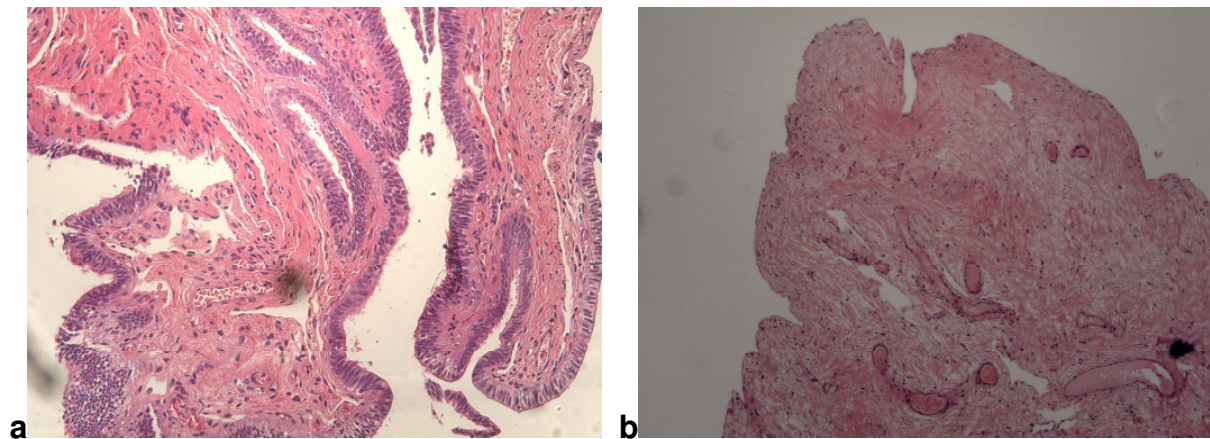
A gyermekek átlagéletkora az operáció időpontjában leszállt herék esetén (tehát a lágyéksérves és vízsérves gyermekeknél) 48 hónap volt. Azokban a gyermekekben, akiket rejtettheréjűség miatt operáltunk, 53 hónap volt az átlagéletkor a műtét elvégzésének időpontjában. Ebben a csoportban ez az érték 39 hónap volt azokban a gyerekekben, akiknek a herefixatio során nem találtunk appendix testist és 61 hónap azokban, akikben találtunk (2. grafikon). Mivel az idősebb korban műtétre kerülők között gyakoribb a szerzett rejtettheréjűség, ezen adatok alapján valószínűsíthetjük, hogy a veleszületett rejtettheréjűség esetében átlagosan még kevesebb a Morgagni hydatida előfordulásának aránya.

## 2. Grafikon A gyermekek átlagéletkora a műtét időpontjában, hónapban megadva



### 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 (7a. kép). Amennyiben tartósan perzisztáló vízsérv észlelhető, epitheliális destructio indul (7b. kép).



**7. Kép** (a) *Descendált, normál appendix testis szerkezete haematoxylin-eosin festéssel (Group H) (x20). A képen jól látható a pseudocolumnaris hám, a kesztyűujjszerű bemélyedésekkel és mirigyszerű struktúrával és az erekben gazdag, laza kötőszövetes állomány. (b) Perzisztáló nem-kommunikáló vízserv esetén az appendix testis hámjának destrukciója (haematoxylin-eosin x10)*

#### **4.6 Az appendix testis androgén és ösztrogén receptor státusza descendált és nem descendált herékben**

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.

Immunfluoreszcensz festéssel, pozitivitás esetén, az androgén receptorok élénkzöld elszíneződést mutattak, amely a függelékek epitheliális felszínének és az acinusok epithelialis bélésének sejtjeiben voltak kimutathatók, 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 sejteinek festődése változó volt.

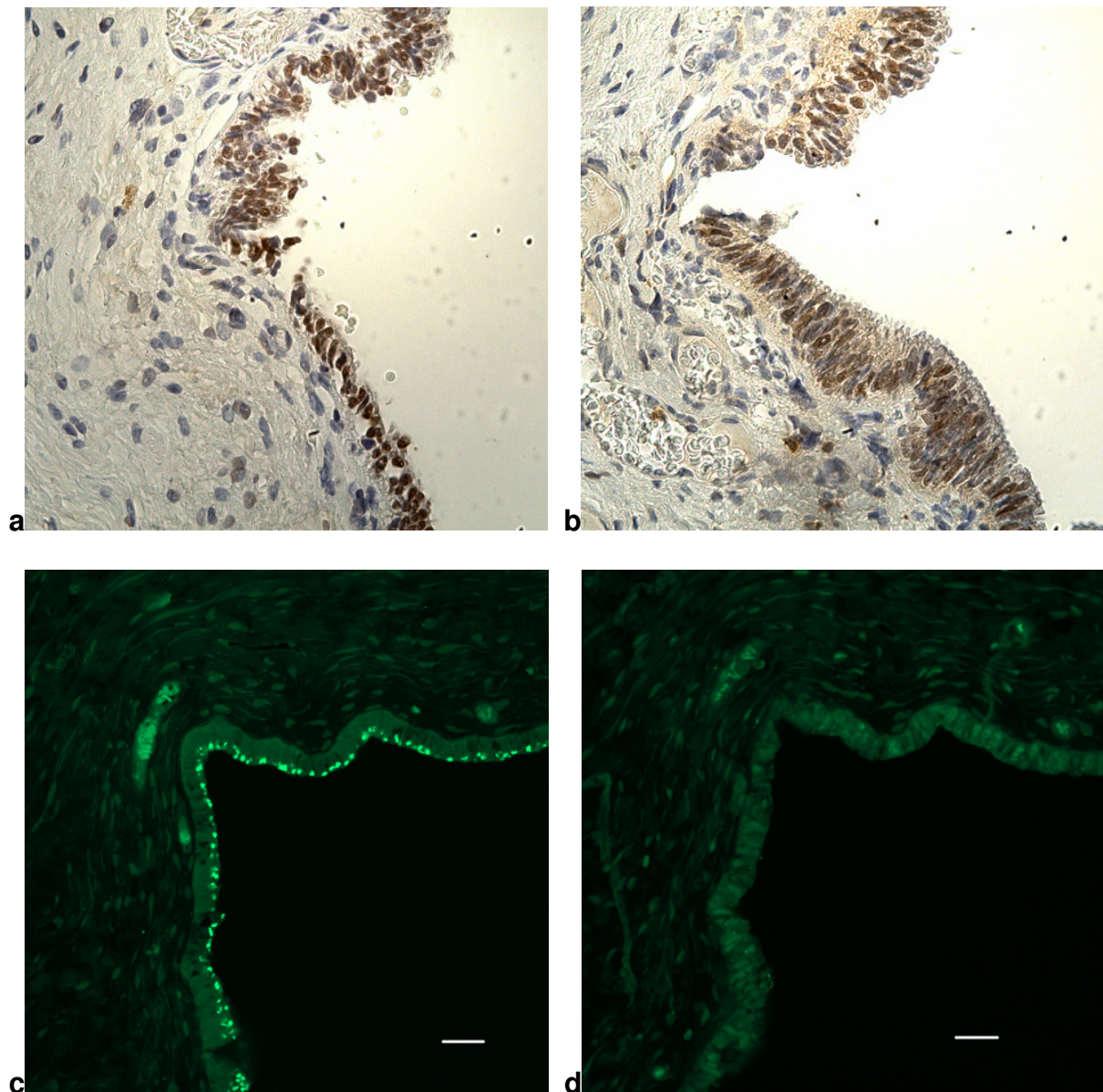
Immunfluoreszcenz jelöléssel az ösztrogén receptor jelenlétét zöldes elszíneződés igazolta, mely az epithelialis sejtek magjában volt látható. Stromális sejtek festődését nem észleltük.

A 4. táblázat mutatja az androgén és ösztrogén receptorok megjelenését immunhistochemiai és immunfluoreszcenz vizsgálattal a három betegcsoportban.

#### 4. Táblázat Androgén és ösztrogén receptorok megjelenése

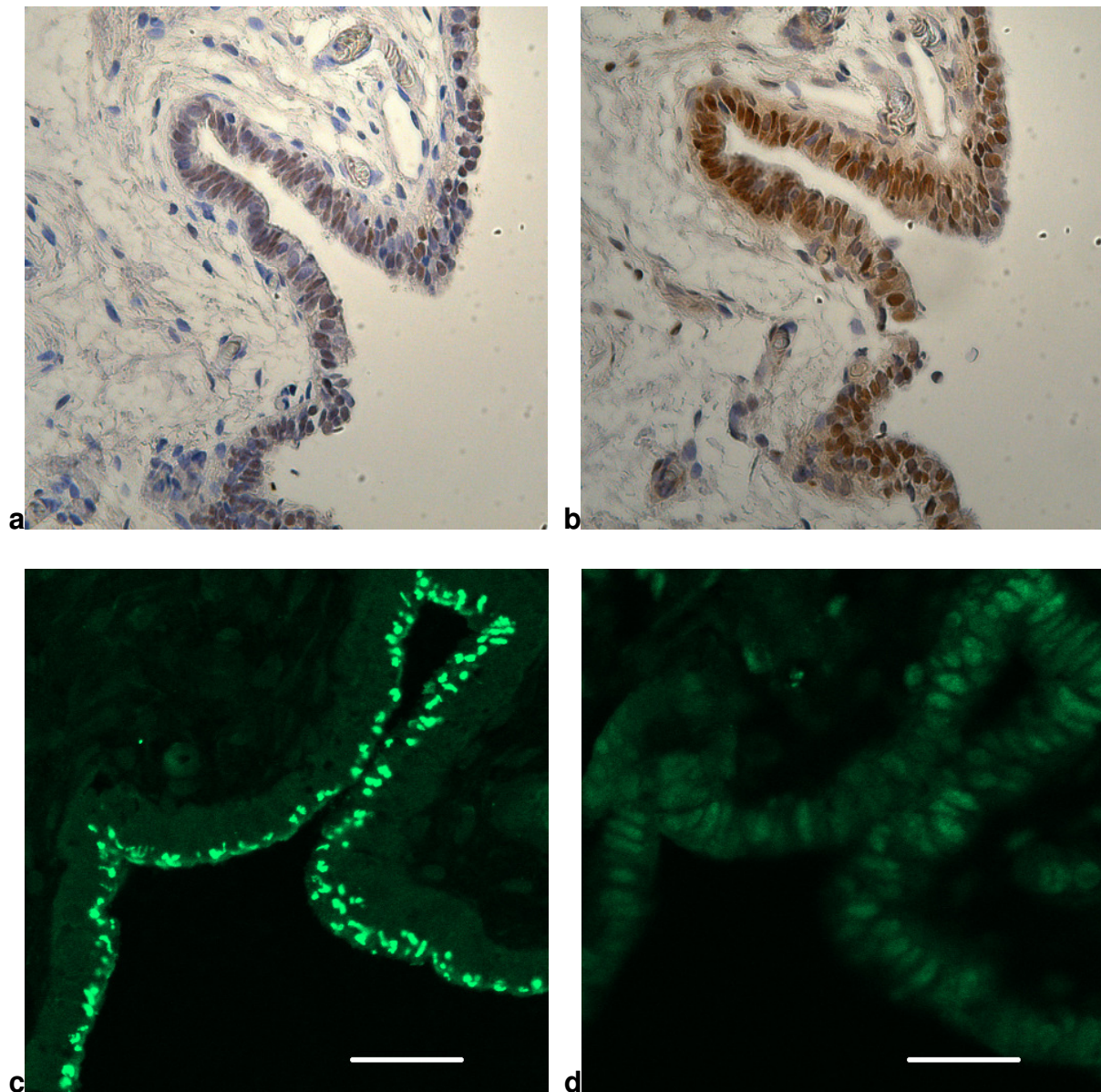
|                          | Androgén receptor<br>pozitivitás | Ösztrogén<br>receptor<br>pozitivitás |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Group H ( <i>n</i> =11)  | 11                               | 11                                   |
| Group AU ( <i>n</i> =14) | 14                               | 14                                   |
| Group CU ( <i>n</i> =12) | 0                                | 12                                   |

A Group H-ban, azaz a kontrollként használt, lágyéksérv miatt operált gyermekek csoportjában mind a 11 esetben mindkét módszerrel androgén és ösztrogén pozitivitást észleltünk. A hormon receptor pozitivitást a 8. kép szemlélteti.



**8. Kép** Lágýéksérv miatt operált gyermek (Group H) appendix testisének androgén hormon receptor (a) és ösztrogén hormon receptor (b) pozitivitását mutatja immunhistochemiai vizsgálatal, a nagyítás: x20; és immunfluoreszcensz vizsgálattal (c) androgén receptor, (d) ösztrogén receptor pozitivitás. Scale bar 30  $\mu$ m.

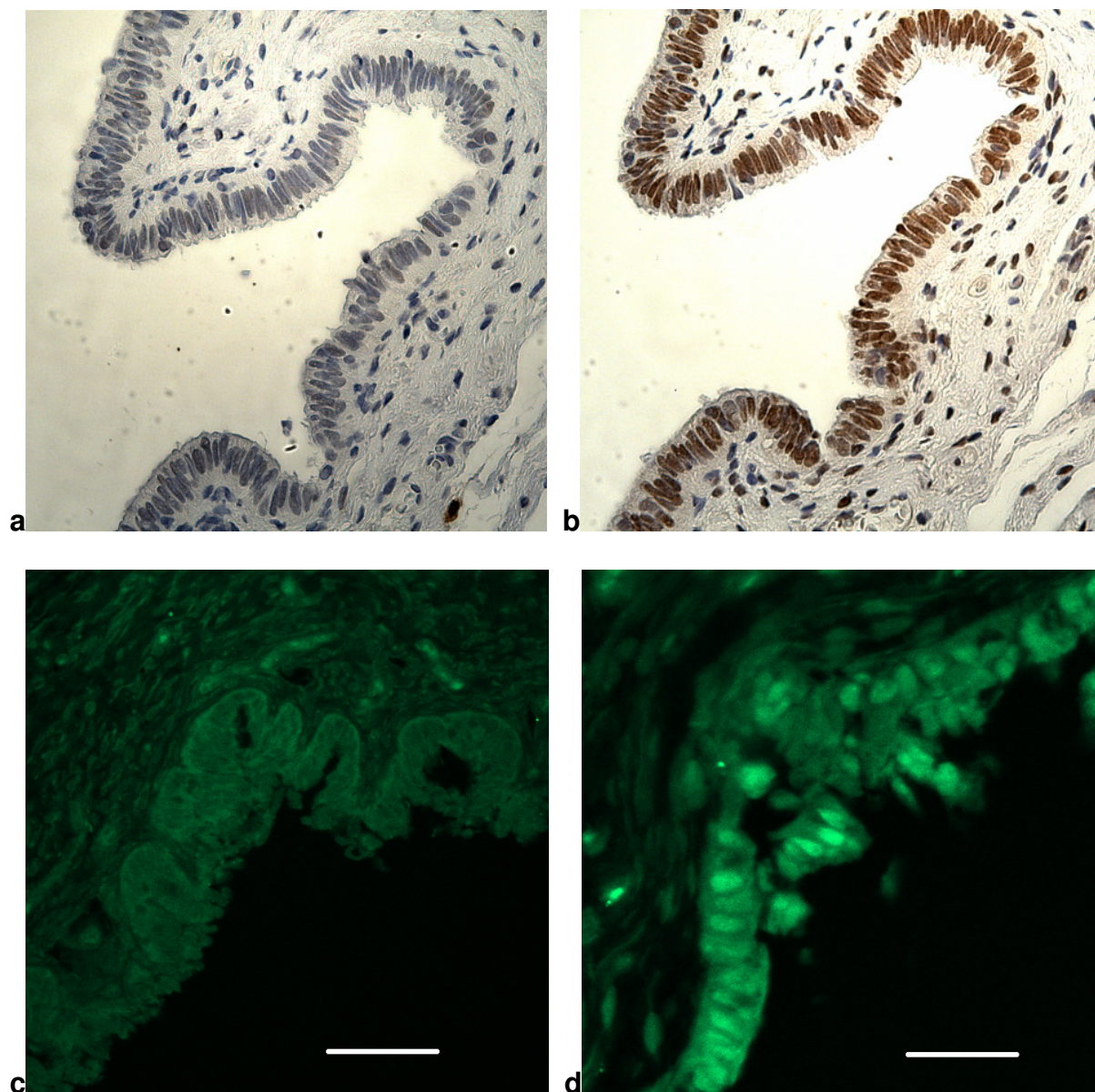
Ehhez hasonlóan, a szerzett rejtettheréjűség miatt operált gyermekek csoportjában (Group AU) is kimutathatóak voltak mind az androgén, mind az ösztrogén receptorok (9. kép).



**9. Kép** Szerzett rejtettheréjűség miatt operált gyermek (Group AU) ) appendix testisének androgén hormon receptor (a) és ösztrogén hormon receptor (b) pozitívását mutatja immunhistochemiai vizsgálattal, a nagyítás: x20; és immunfluoreszcensz vizsgálattal (c) androgén receptor, (d) ösztrogén receptor pozitívítás. Scale bar 30  $\mu$ m.

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 (10. kép).



**10. Kép** *Veleszületett rejtettheréjűség miatt operált gyermek (Group CU) ) appendix testisének androgén hormon receptor negativitását (a) és ösztrogén hormon receptor pozitivitását (b) mutatja immunhistochemiai vizsgálattal, a nagyítás: x20; és immunfluoreszcensz vizsgálattal androgén hormon receptor hiány (c) és ösztrogén hormon receptor pozitivitás (d). Scale bar 30  $\mu$ m.*

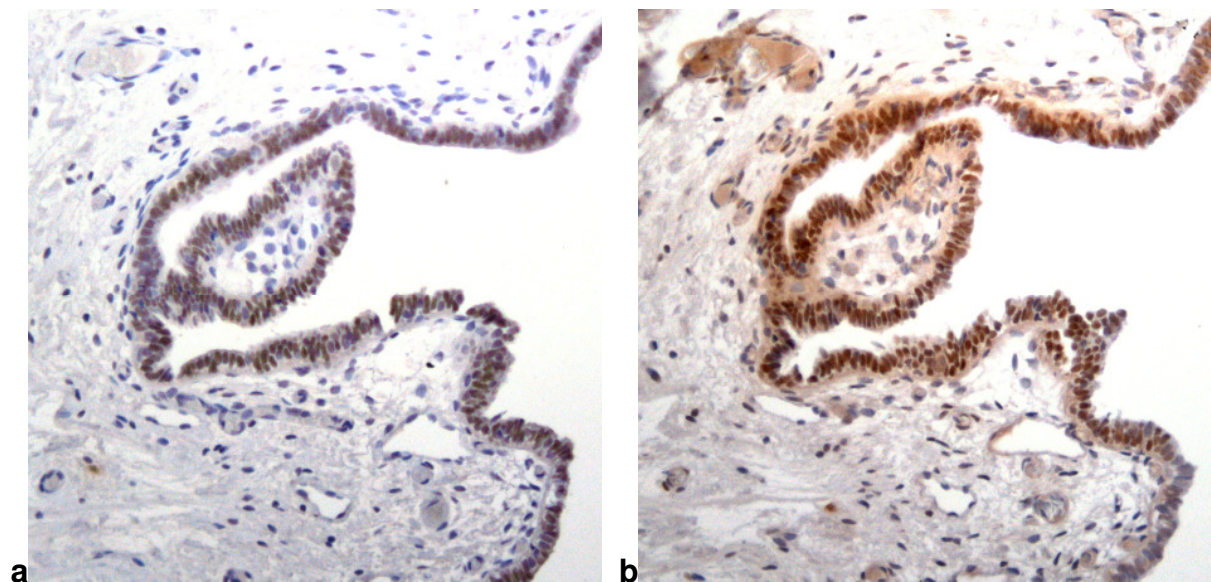
## **4.7 Az appendix testis szerkezete, androgén és ösztrogén receptor státusza kommunikáló és nem-kommunikáló vizesérv esetén**

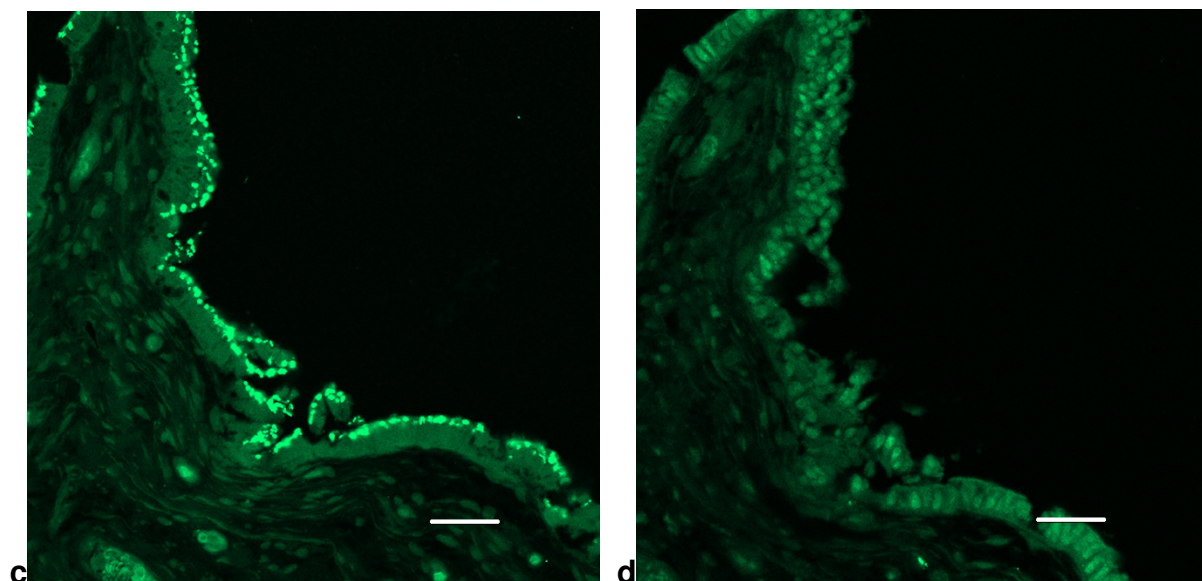
### **4.7.1 Epithelialis destrukció**

A haematoxylin-eosinfestés nem mutatott epithelialis károsodást a Group A (lágysér) és Group B (kommunikáló vizesér) csoportokban, de a nem-kommunikáló vizesérvek (Group C) 72%-ában kimutatható, ez a különbség szignifikáns volt.

### **4.7.2 Receptor státusz**

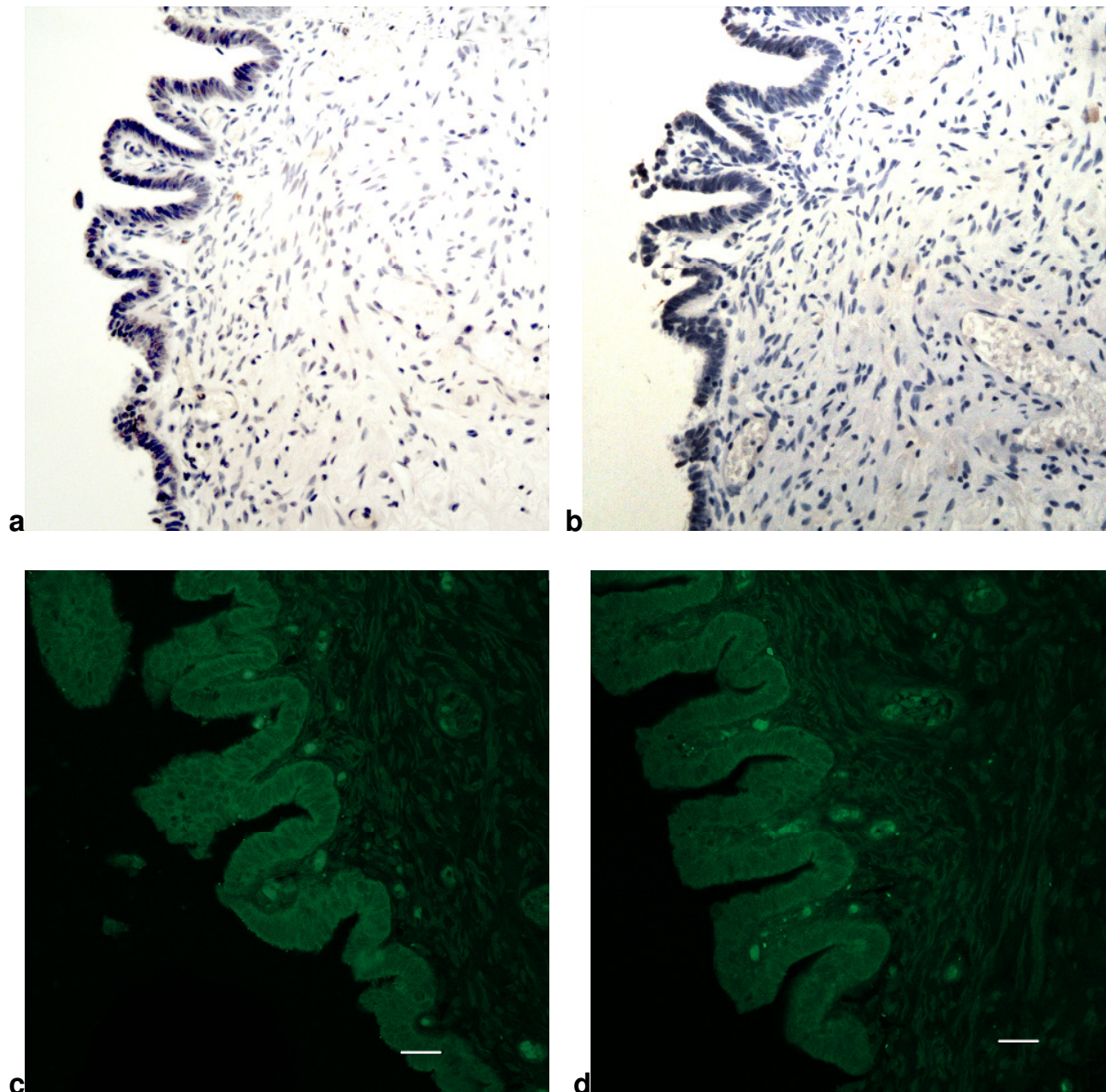
A receptor pozitivitást a 4.4 fejezetben a descendált s nem descendált herék vizsgálatakor leírtaknak megfelelően ítéltük meg. Androgén és ösztrogén receptorok mindkét módszerrel kimutathatóak voltak a Group A és Group B csoportokban mindegyik függelékből készült metszetben (11. kép)





**11. Kép** *Kommunikáló vízszerv miatt operált gyermek (Group B ) appendix testisének androgén hormon receptor (a) és ösztrogén hormon receptor (b) pozitivitását mutatja immunhistochemiai vizsgálattal, a nagyítás: x20; és immunfluoreszcensz vizsgálattal (c) androgén receptor, (d) ösztrogén receptor pozitivitás. Scale bar 30  $\mu$ m.*

A Group C-ben androgén receptorok csak 18%-ban, ösztrogén receptorok 36%-ban voltak kimutathatóak, a különbségek szignifikánsnak bizonyultak (12. kép). Az adatokat az 5. táblázat szemlélteti.



**12. Kép** *Nem-kommunikáló vízsérv miatt operált gyermek (Group C ) appendix testisének androgén hormon receptor (a) és ösztrogén hormon receptor (b) hiányát mutatja immunhistochemiai vizsgálata, a nagyítás: x20; és immunfluoreszcensz vizsgálattal (c) androgén receptor, (d) ösztrogén receptor hiány. Scale bar 30  $\mu$ m.*

**5. Táblázat** Az androgén és ösztrogén receptorok megjelenése valamint az epithelium károsodásának kimutathatósága a különböző betegcsoportokba. Statisztikai analízis Fisher exact teszt, a p az exact értéket jelöli

|                                   | Androgén receptor megjelenése (p<0.001) |      | Ösztrogén receptor megjelenése (p=0.006) |      | Epithelialis destrukció (p=0.001) |     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|------|------------------------------------------|------|-----------------------------------|-----|
| Lágyéksérv (Group A)              | 8 (n=8)                                 | 100% | 8 (n=8)                                  | 100% | 0 (n=8)                           | 0%  |
| Kommunikáló vízsérv (GroupB)      | 4 (n=4)                                 | 100% | 4 (n=4)                                  | 100% | 0 (n=4)                           | 0%  |
| Nem-kommunikáló vízsérv (Group C) | 2 (n=11)                                | 18%  | 4 (n=11)                                 | 36%  | 8 (n=11)                          | 72% |

A nem-kommunikáló vízsérvekben a vízsérv megléte és a károsodások kialakulása közötti időt a 6. táblázat mutatja. Az 1 hónapja, vagy annál régebben fennálló nem-kommunikáló vízsérves esetek 90%-ában már kimutatható volt valamilyen károsodásra utaló tényező, elsőként az androgén, majd az ösztrogén receptorok károsodása és a teljes epithelialis felszín destrukciója jelentkezett. Nem volt kimutatható összefüggés a beteg életkora és a károsodás kimutathatósága között.

**6. Táblázat** A nem-kommunikáló vízsérves esetek adatainak részletes ismertetése

| Az esetszáma | Androgén | Ösztrogén | Hámdestrukció | Életkor (hó) | Időtartam (hó) |
|--------------|----------|-----------|---------------|--------------|----------------|
| 1            | Van      | Van       | Nincs         | 37           | 2 nap          |
| 2            | Van      | Van       | Nincs         | 22           | 1              |
| 3            | Nincs    | Van       | Nincs         | 41           | 1              |
| 4            | Nincs    | Van       | Van           | 27           | 1              |
| 5            | Nincs    | Nincs     | Van           | 48           | 1              |
| 6            | Nincs    | Nincs     | Van           | 38           | 3              |
| 7            | Nincs    | Nincs     | Van           | 28           | 3              |
| 8            | Nincs    | Nincs     | Van           | 49           | 1              |
| 9            | Nincs    | Nincs     | Van           | 37           | 5              |
| 10           | Nincs    | Nincs     | Van           | 79           | 36             |
| 11           | Nincs    | Nincs     | Van           | 47           | 18             |

## 5. Megbeszélés

### 5.1 Az embryonalis fejlődési maradványok előfordulási gyakorisága

A magzati élet különböző szakaszaiban persistáló, majd visszafejlődő szervtelepek közül az urachus, a ductus omphaloentericus, a neuroentericus csatorna vagy notochord, a kopoltyúívek, a ductus thyreoglossus, az előbél járulékos tüdőtasakjai, ductus mesonephricus és a ductus paramesonephricus azok, melyek maradványai, a visszafejlődés elmaradásakor különböző anatómiai struktúrákat hozhatnak létre. Ezek a struktúrák, mivel az embryonális szervtelep valamilyen járat, vezeték, ezért leggyakrabban valamilyen fistula, cysta vagy sinus formájában jelennek meg, de nem ritka a teljes járat persistálása sem. A leggyakoribb tünetként előforduló váladékozás és gyulladás kialakulása mellett, mindegyik maradványban előfordulhat malignus daganat megjelenése, mely általában ha elmarad a maradvány eltávolítása gyermekkorban, felnőttkorban jelentkezik. Emiatt fontos, hogy felismerjük és eltávolítsuk ezeket a magzati életből visszamaradt, funkció nélküli struktúrákat.

A legtöbb fejlődési maradvány tüneteket okozó formái a szakirodalomban esetriportokban kerültek ismertetésre, elsősorban a nagyon ritka előfordulás miatt és így az incidenciájukra vonatkozó adatok hiányosak. Annak ellenére, hogy a tüneteket okozó elváltozások ritkák, tünetmentes maradványok lényegesen nagyobb számban fordulnak elő a boncolásokkor készült statisztikai feldolgozások szerint. A Müller-cső persistálását a nők 1%-ban írják le tünetmentes formában (Rizk 1998), a Meckel-diverticulum előfordulási gyakorisága 2-4% a populációban (Vane 1987). Urachus maradványként mikroszkópikus lument tartalmazó median umbilicalis plica előfordulási gyakoriságát 30%-ban adja meg Schubert (Schubert 1983). A herefüggelékek közül az appendix epididymis 23%-ban fordul elő (Sahni 1996), míg az appendix testis előfordulása 66-92% (Sundarasivarao 1953, Rolnick 1968). Saját

vizsgálatunkban a tartam prevalencia meghatározása alapján 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 (1. Táblázat). A szakirodalomban egyes maradványoknál leírt százalékos nagyságrendű előfordulási gyakoriságokkal szemben a mi anyagunkban talált tízezrelékes prevalencia tartamok azt jelzik, hogy egy meghatározott korcsoportban és (a Meckel-diverticulum bizonyos eseteinek kivételével) panaszokat okozó megjelenési formák esetén kerültek felismerésre a különböző fejlődési maradványok, nem pedig boncolási anyagban, sokszor mikroszkópos méretben történt kimutatásuk (mint például az urachus esetén).

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

## **5.2 A tüdő extralobaris sequestrációja**

A tüdő extralobaris sequestrációja, mely általában a bal alsó tüdőlebeny és a rekeszizom között fordul elő (Savic 1979), 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, ez 0.000033%-os tartam preprevalenciának felel meg, s a gyakoribb, intralobaris formában, szokványos 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). Bár dolgozatomban a DE OEC Gyermekklinikán az elmúlt 10 évben észlelt embryonális fejlődési maradványokat dolgoztam fel, ritka megjelenése miatt külön említésre érdemesnek tartottam a fent bemutatott esetet.

### **5.3 A lateralis nyaki fistula korai tünete**

A feldolgozott 10 éves anyagban a II. kopoltyúív maradványainak tartam prevalenciája 0.00065% volt, közülük a leggyakoribb formának, 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 (Ford 1992), torokfájás, teltségérzés, dysphagia, hyponasalis beszéd (Takimoto 1989). 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 fistula eltávolítása során a narcosis bevezetése és intubálás közben a hátsó garatfalon purulens váladékozás jelentkezett. A járat teljes hosszának műtéti eltávolítása 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 (Józsa 2004).

## 5.4 A Morgagni hydatida incidenciája

Amint az 1. táblázatban jól látható, a vizsgált fejlődési maradványok közül az appendix testis incidenciája a legnagyobb, ezért részletesebb vizsgálatokat ennek az előfordulásának és az ezt befolyásoló tényezőknek a meghatározására tettem. Az appendix testis különböző tanulmányokban meghatározott előfordulási gyakoriságát a 7. táblázat szemlélteti.

**7. Táblázat** Az appendix testis különböző szerzők által megadott előfordulási gyakorisága. A táblázat a tanulmány megjelenésének évét, az appendix testis incidenciáját, a vizsgált herék számát és a vizsgálat módját jelzi.

| Vermeulen   | Sundarasivaro | Rolnick     | Sahni       | Johnson   | Favorito      | Józsa         |
|-------------|---------------|-------------|-------------|-----------|---------------|---------------|
| 1945        | 1953          | 1966        | 1996        | 1996      | 2004          | 2007          |
| 66%         | 80%           | 92%         | 76%         | 80%       | 41.8%         | 76%           |
| 28*         | 153*          | 100**       | 485**       | 51**      | 55*           | 228*          |
| post mortem | post mortem   | post mortem | post mortem | ultrahang | intraoperativ | intraopeartiv |

\* a vizsgált herék száma, \*\* a vizsgált páciensek száma

A felsorolt tanulmányokban az appendix testis előfordulásának meghatározása post mortem vizsgálattal vagy ultrahangos vizsgálattal történt: Kivételt képez a saját tanulmányunk, amelyben intraoperativ vizsgálattal, lágyéksérves és vízsérves gyermekekben határoztuk meg az appendix testis incidenciáját. A legszélesebb körű feldolgozást Sahni és munkatársai végezték 1996-ban, először ők határozták meg az appendix testis előfordulási gyakoriságát különválasztva felnőtt és gyermek populációban. Felnőttekben 76% (n=425), újszülöttekben és gyermekekben 83,3% (n=60) volt az appendix testis incidenciája.

Ezzel az értékkel korrelál saját mérésünk eredménye is, gyermek populációban (2 hónapos kortól 15 éves korig, átlagéletkor 4.5 év) 76% (baloldalon 74%, jobboldalon 76%) volt az előfordulási gyakoriság descendált herékben. Intraoperatív vizsgálat során először Favorito vizsgálta 2004-ben az appendix testis incidenciáját, külön választva a descendált és nem descendált heréket. Tanulmányában descendált herék esetén az incidencia 43%, retineált herék esetén 55% volt.

Saját vizsgálatunk, mely a legnagyobb közölt intraoperatív mérés, a descendált herékben észlelt és a szakirodalomban közöltekkel megegyező előfordulás mellett nem descendált herékben 24%-os incidenciát mutatott. A Favorito és munkatársai által közölt tanulmánnyal szembetűnő eltérést az okozhatta, hogy ők nem választották külön a rejtettheréjűség különböző formáit, azonban a descendált heréknél észlelt különbség, tekintettel arra, hogy jelentős az eltérés a saját illetve az irodalomban közölt egyéb tanulmányokkal összehasonlítva, nem magyarázható.

Saját munkánkban összefüggést kerestünk rejtettheréjűségben a herehypoplasia, 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 herehypoplasia 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.

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.

Az appendix testis előfordulási gyakorisága összehasonlítva a többi embryonális szervmaradvány incidenciájával lényegesen magasabb, ez indokolta részletesebb vizsgálatát. Az epidemiológiai tanulmányunk felvetette, hogy a függelék szerepet játszik a rejtettheréjűség kialakulásában, ezért áttekintjük a here descensusának lefolyását.

## **5.5 A here descensusának és az appendix testis androgén receptor státuszának kapcsolata**

Bár a szakirodalomban jó néhány teória létezik a herevándorlás folyamatáról, egy sincs közülük, mely az összes tényezőt figyelembe véve kielégítően megmagyarázza azt. Ezen teóriák többsége a gubernaculum, a processus vaginalis, a sérvcsatorna, a herezacskó s a here ereinek fejlődésére fókuszál, mivel az ezekkel analóg struktúrák nőkben jelentősen különböznek. Az appendix testis lehetséges szerepét a herevándorlás folyamatában még nem vizsgálták.

A magzati fejlődés 7-8. hetében az ambisexualis gonád here vagy ovárium irányú fejlődése elkezdődik (Hutson et al. 1996). Ha Y kromoszómát tartalmaz a genom, az SRY gén megindítja a here fejlődésének komplex folyamatát (Sinclair 1995). A kialakuló Sertoli sejtek elkezdik a MIS vagy AMH (müllerian inhibiting substance vagy anti-müllerian hormone) termelését és a Leydig sejtek a testosteron termelését (Warne 1998). A testosteron bejut a szövetek célsejtjeibe, ahol az  $5\alpha$ -reduktáz-enzim átalakíthatja dihydrotestosteronná. A testosteron és a dihydrotestosteron specifikus intracellularis receptorfehérjéhez kötődik s ez a hormon-receptor-komplex közreműködik a ductus mesonephricus (Wolff-féle cső) virilisációjában, míg a dihydrotestosteron-receptor-komplexek a hím külső nemi szervek differenciálódását modulálják (Tong et al. 1996). A második gestációs hónap végén a herét két szalag, a cranialis suspensorio szalag és a caudalis genito-inguinalis szalag, egy extracellularis matrixban gazdag mesenchyma-kondenzátum rögzíti. A here leszállását megelőzően a gubernaculum a regio inguinalisban, a differenciálódó belső- és külső ferde hasizom között végződik. Később, amikor a here a külső lágyékgyűrű irányába vándorol, a gubernaculumnak egy extraabdominalis szakasza alakul ki, amely az inguinalis régióból a herezacskó telepéhez húzódik.

A here leszállás folyamata az intraabdominalis helyzetből (ez az ovarium helyzetének megfelelő) extraabdominalis pozícióba, (a scrotumba) teljességében nem tisztázott, sok teóriát állítottak fel, ezek közül több ellentétes egymással (Heyns és Hutson 1995). A rendelkezésre álló adatok szerint két alapvető lépés különíthető el.

Az első, avagy trans-abdominalis fázis akkor kezdődik, amikor a magzat hasüregének növekedésével a here a lágyéktáj közelébe kerül. Ennek az első fázisnak a distalis gubernaculum hormon kontrollált növekedése az elindítója (Hutson és Hasthorpe 2005). Ezzel egyidőben a cranialis suspensor szalag regrediál, engedve, hogy a here a fejlődő canalis inguinalis közelébe kerüljön. A cranialis suspensor szalag regressioja testosteron hatásra történik (van der Schoot 1993). A gubernaculum növekedését irányító hormont a közelmúltban sikerült meghatározni, ez az insulin-like hormon 3 (InsL3), melyet a Leydig sejtek termelnek és a distalis gubernaculum megvastagodásához vezet (Nef és Parada 1999, Emmen et al. 2000). Kísérletek igazolják, hogy az InsL3 a MIS vagy testosteron termelést is fokozzák (Kubota et al. 2002). Ezek alapján úgy tűnik, a MIS és testosteron relatív kis fontossággal bír a vándorlás ezen szakaszában, InsL3 túladagolás nőstény egerekben az ovárium leszállását okozta a gubernaculum megvastagodásával, ahhoz hasonlóan, ahogy hím egerekben történik (Adham és társai 2002).

A here leszállás folyamatának második, avagy inguino-scrotalis fázisában a gubernaculum túl nő a canalis inguinalison és a scrotumba migrál (Heyns 1987). A gubernaculum belsejében a processus vaginalis peritonei megnövekszik és a hasüreg külső terjedését biztosítja a herezacskó felé (Ramamsamy és társai 2002). A migráció irányítása indirekt módon androgén hormonok által szabályozott a nervus genitofemoralison keresztül, amely neurotransmittereket bocsát ki. Több kísérletes

tanulmány is valószínűsíti, hogy a nervus genitofemoralis érző ágai által kibocsátott calcitonin gene-related peptid (CGRP) szabályozza a gubernaculum végének növekedését és meghatározza a migráció irányát a scrotumba (Shenker et al. 2006, Yong et al. 2007). A descensus második fázisa a 25. és 35. gestatiós hét között történik, megközelítőleg 10 héttel az első fázis 15. héten történő befejeződése után. A pontos oka ennek a 10 hetes periódusnak a két fázis között nem ismert, de valószínű, hogy ez alatt zajlik a központi idegrendszer masculinizációja az androgén hormon hatására. Az androgén effect pontos helye a nervus genitofemoralison nem ismert, de Hrabovsky és társai (2000) sexualis dimorphismust mutattak ki a dorsalis dúcléc ganglionjaiban.

Az appendix testis felszínén Samnakay 2003-ban androgén és ösztrogén hormon receptorok jelenlétét mutatta ki. Munkájában 7 és 14 év közötti (átlagéletkor 10.5 év) fiúkból acut scrotum (torsio testis, torsio appendix testis) műtete során eltávolított függelékekben immunhistochemiai vizsgálattal az epithelialis felszín sejtjeinek magjában androgén, a kesztyűujj-szerű behúzódások epithelialis sejtjeinek magjában ösztrogén receptorokat talált, illetve mindkét receptor jelen volt a függelékek mirigyszerű struktúráinak epitheliumában és szórványosan a függelékek stromájában is. A receptorok jelenléte alapján azt feltételezte, hogy a prepubertáskor megnövekedett sexual szteroid hormon szint által kiváltott függelék duzzanat a csavarodás kiváltója. Munkájukon kívül egyéb tanulmány nem foglalkozott az appendix testis hormon receptoraival. Mivel az androgén szerepe a hereleszállás folyamatának második, inguino-scrotalis 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.

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 függelékekben lévő androgén és ösztrogén receptorokat. A Group H (lágyéksérv) és Group AU (szerzett rejtettheréjűség) minden függelékében mindkét receptor kimutatható volt mindkét vizsgáló módszerrel, míg a Group CU (veleszületett rejtettheréjűség) függelékeiben androgén receptor egyik esetben sem volt kimutatható, ösztrogén receptor pedig mindegyik függelékben jelen volt.

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. Thorsson a choriogonin

kezelés eredményességét 20%-nál kisebbnek találta és a lehetséges mellékhatások miatt nem javasolja használatát (Thorsson 2007), mások a hatékonyságot 55%-ban adják meg (Henna 2004).

## **5.6 Az appendix testis károsodása hydrocele esetén**

Az appendix testisben lévő hormon receptorok előfordulását a lágyéksérven és a rejtettheréjűség különböző formáin kívül a vízсérвben is megvizsgáltuk. Ehhez a vizsgálathoz 23 eltávolított appendix testist használtunk fel. A gyermekek életkora 13 és 79 hónap között volt. A szövettani, immunhistochemiai és immunfluoreszcensz 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 vízсérвes 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 vízсérвes 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 (Kapur 1998, Lau 2007). Christensen 2 éves kort követően kialakult nem-kommunikáló vízservek 75%-ban a folyadék felszívódását észlelte a kialakulástól számított átlagosan 6.5 hónap után (Christensen 2006). Ezek a tanulmányok tehát a tartós obszervációt javasolják a korai sebészeti beavatkozások helyett. Napjainkban a hydrocelék műtéti indikációi: a) lágyéksérvvvel, vagy rejtettheréjűséggel társult vízserv; b) 2-3 éves korig nem felszívódó vízserv; c) a mindennapi életminőséget befolyásoló hatalmas kommunikáló vagy nem-kommunikáló vízservek (Yamaguchi 1996). 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 vízservek hatásairól a here szerkezetére és funkcióira, a tanulmányokban a basalis membrán megvastagodása, interstitialis fibrosis és a spermatogenesis sejtjeinek dezorganizációja szerepel (Dandapat 1990, Mangoud 1993). A vízserv 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 vízserv esetében.

A vízsérvnek 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) embryonális maradványának, az appendix testisnek az élettani szerepének pontos meghatározása után megkérdőjeleződhet, hogy valóban szükséges-e eltávolítani aszimptomatikus esetben, az esetlegesen később kialakuló csavarodás elkerülése céljából a látótérbe került függelék, ahogy ezt a mai gyakorlat teszi.

## 5.7 Új megállapítások

1. Az DE OEC Gyermekklinika beteganyagában az elmúlt 10 évben előfordult embryonális fejlődési maradványok vizsgálata során észleltünk és közöltünk egy a szakirodalomban korábban nem említett tünetet, mely *első tünetként* hívhatja fel a figyelmet *a II. kopoltyúív maradványaként létrejövő komplett lateralis nyaki fistulára*: ez a *fetor ex ore*.
2. Az előbél eredetű embryonális 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 immunfluoreszcenz 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 hámjából 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, 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 immunfluoreszcenz vizsgálatokkal igazoltuk, hogy nem-kommunikáló vízsérvek esetén, szemben a kommunikáló vízsérvekkel és lágyéksérvekkel, az appendix testisben károsodás indul meg, mely az androgén 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. Összefoglalás

Az embryonális szervtelepek maradványai funkció nélküli, szövődményeket okozó anatómiai struktúrák. Mivel valamely embryonális járat visszafejlődésének elmaradása okozza persistálásukat, megjelenési formáik fistulák, sinusok vagy cystosus, kisebb részben solid képletek lehetnek. Felismerésüket nehezíti, hogy sokszor nem közvetlenül a születést követően jelennek meg, azonban gyermekkoron túli persistálásuk rosszindulatú átalakuláshoz vezethet. Ezért még fontosabb, hogy egy-egy maradvány meglétét jelző első tüneteket észleljük. Az embryonális szervmaradványok felismerésük esetén sebészi eltávolítást igényelnek. A szakirodalom adatait elemezve és összehasonlítva a DE OEC Gyermeklinkán az elmúlt 10 évben valamely persistáló embryonális maradvány miatt kezelt gyermekek adataival, sok hasonlóságot találtam mind a megjelenési gyakoriságban, mind a megjelenési formákban és tünetekben, azonban kutatásaink során új észrevételeket írtunk le. Elsőként közöltük a szakirodalomban, hogy a II. kopoltyúív maradványaként persistáló laterális nyaki fistula korai tünete lehet a foetor ex ore és felhívtuk a figyelmet bronchopulmonaris előbél maradványok között számon tartott tüdő sequestratiók speciális, differenciáldiagnosztikai nehézségeket okozó formájára, az extralobaris tüdő sequestratióra. Külön kell azonban értékelnünk az embryonális maradványként számon tartott appendix testist, avagy Morgagni hydatidát, mivel előfordulási gyakorisága alapján sokkal valószínűbb, hogy nem megléte, hanem hiánya a kóros, ezért a többi embryonális maradványtól eltérően önálló szervnek kell tekinteni. Erre utal a here normális vándorlásában betöltött szerepe, melyet epidemiológiai adatokkal és a függelék felszínén lévő androgén hormon receptorok megjelenésének változásával igazoltunk, ezért további funkcióinak meghatározása a kutatások folytatását igényli.

## Summary

The embryonal remnants are special anatomical structures without any function, and persist of these structures often lead complications. Because these remnants are usually originated from some embryonal duct, such as omphaloenteric duct, thyreoglossal duct, mesonephric or paramesonephric duct, primitive streak, median umbilical cord, the persistence of them result in the development of fistulas, sinuses, cysts or in rare cases, solid masses. To diagnosis of these problems are difficult, because in the most cases these are appearing only in childhood and we can not recognize them immediately after the birth. However, the late diagnosis and treatment often leads to malignant transformation in adults, therefore the early diagnosis and treatment of these persistent structures is very important. The suggested treatment is the surgical excision. We aimed to determine the incidence of embryonal remnants in the last 10 years between the patients of Department of Pediatrics, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, and to highlight the rarest signs and appearance of these structures. Reviewing the medical literature, and compare it to our cases, we found a lot of similarities in the incidence and appearance of different types of persisting embryonal remnants. However, we have to point out the rare symptom of second branchial cleft remnants, the halitosis, which can be the earlier sign of the second branchial cleft fistula and we described this firstly in the literature. It is also important to highlight the special form of pulmonary sequestration that is the extralobary sequestration, which is an uncommon type of the bronchopulmonary foregut malformations, and gives serious differential diagnostic problems. However, in contrast with other persisting embryonal remnants, it seems, that the appendix testis, which is the remnant of paramesonephric (Müllerian) duct, is not an unnecessary structure. Our epidemiologic results with

different types of histological experience suggest that androgen receptor positive appendix testis may be one of the physiological requirements of the process of testicular descent. The knowledge of the physiological role of appendix testis requires further investigative work.

## 7. Referenciák

Adham I, Steding G, Thamm T, Bullesbach EE (2002) The overexpression of the InsL 13 in female mice causes descent of the ovaries. *Mol Endocrinol* 16:244-252

Agaton-Bonilla FC, Gay-Escoda C (1996) Diagnosis and treatment of branchial cleft cysts and fistulae. A retrospective study of 183 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 6:449-452

Altman RP, Randolph JG, Lilly JR (1974) Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg* 9:389-98

Anderson PJ, Kincaid R, Orr JD (1995) Testicular appendages: incidence and clinical significance. *Ped Surg Int* 10:118-9

Androulakis M, Johnson JT, Wagner RL (1990) Thyreoglossal duct and second branchial cleft anomalies in adults. *Ear Nose Throat J* 69:318-21

Ang AH, Pang KP, Tan LK (2001) Complete branchial fistula. Case report and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 11:1077-1079

Arnot RS (1971) Defects of the first branchial cleft. *S Afr Surg* 9:93-8

Balbi GC, Del Piano L, Labriola D, Visconti S, Monteverde A, Passaro M, Monaco R, Cardone A, Rossiello R, Panariello S, Montone L (2006) Female adnexal tumours of probable Wolffian origin: an immunohistochemical study comparing tumours, mesonephric remnants and paramesonephric derivatives. *Histopathology* 38:237-42

Baldisserotto M, de Souza JCK, Pertence AP, and Dora MD (2005) Color Doppler Sonography of Normal and Torsed Testicular Appendages in Children. *AJR* 184:1287-92

Black TL, Fernandes ET, Wrenn EL (1988) Extralobar pulmonary sequestration and mediastinal bronchogenic cyst. *J Pediatr Surg* 23:999-1001

Brace V, Grant SR, Brackley KJ, Kilby MD, Whittle MJ (2000) Prenatal diagnosis and outcome in sacrococcygeal teratomas: a review of cases between 1992 and 1998. *Prenat Diagn* 20:51-5

Brod SA, Spence SS, Kim JH (1988) Primary omphaloenteric adenocarcinoma with metastases to the brain. *30:68-70*

Carión-Valero F, Marín-Pardo J (2003) Pulmonary sequestration. *Respiration* 70:528

Chandler JR, Mitchell B (1981) Branchial cleft cysts, sinuses, and fistulas. *Otorhinolaryngol Clin North Am* 14:175-86

Chaudhary N, Gupta A, Motwani G, Kumar S (2003) Fistula of the fourth branchial pouch. *Am J Otolaryngol* 24:250-2

Choi SS, Zalzal GH (1995) Branchial anomalies: a review of 52 cases. *Laryngoscope* 105:909–913

Christensen T, Cartwright PC, Devries C, Snow BW (2006) New onset of hydroceles in boys over 1 year of age. *Int J Urol* 13: 1425-1427

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

Dandapat MC, Padhi NC, Patra AP (1990) Effect of hydrocele on testis and spermatogenesis. *Br J Surg* 77: 1293-1294

Devouassoux-Shisheboran M, Silver SA, Tavassoli FA (1999) Wolffian adnexal tumor, so-called female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO): immunohistochemical evidence in support of a Wolffian origin. *Hum Pathol* 30:856-63

DiSantis DJ, Siegel MJ, Katz ME (1991) Simplified approach to umbilical remnant abnormalities. *Radiographics* 11:59-66

Donellan WA, Swenson O (1968) Benign and malignant sacrococcygeal teratoma. *Surgery* 64:834-6

Emmen JM, McLusky A, Adham I, Engel W, Grootegoed JA, Brinkman AO (2000) Hormonal control of gubernaculum development during testis descent: gubernaculum overgrowth in vitro requires both insulin-like factor 3 and androgén. *Endocrinology* 144:4720-27

Emmons SL, Petty WM (2001) Recurrent giant Gartner's duct cysts. A report of two cases. *J Reprod Med* 46:773-5

Eom DW, Kang GH, Kim JW, Ryu DS (2007) Unusual bronchopulmonary foregut malformation associated with pericardial defect: bronchogenic cyst communicating with tubular esophageal duplication. *J Korean Med Sci* 22:564-7

Favorito LA, Cavalcante AGL, Babinski MA (2004) Study on the incidence of testicular and epididymal appendages in patients with cryptorchidism *Int Braz J Urol* 30:49-52

Ford GR, Balakrishnan A, Evans JN, Bailey CM (1992) Branchial cleft and pouch anomalies. *J Laryngol Otol* 106:137-143

Friedberg J (1989) Pharyngeal cleft sinuses and cysts, and other benign neck lesions. *Pediatr Clin North Am* 36:1451-69

Gerle RD, Jaretzki A, Ashley CA, Berne AS (1968) Congenital bronchopulmonary foregut malformation: pulmonary sequestration communicating with the gastrointestinal tract. *N Engl J Med* 278:1413-9

Graf JL, Albense CT (2003) Fetal Sacrococcygeal teratoma. *World J Surg* 27:84-6

Griffiths J (1893) Observation on the appendix of the testicle, and on cysts of the epididymis, the vasa efferentia and the rete testis. *J Anat* 28:07-24

Heitzman ER (1984) Embryology of the lung and pulmonary abnormalities of developmental origin. In: Heitzman ER ed. *The Lung, Radiologic-Pathologic Correlations* 2nd ed CV Mosby, St. Luis 17-22

Henley JD, Ferry J, Ulbright TM (2000) Miscellaneous rare paratesticular tumors. *Semin Diagn Pathol* 17:319-39

Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ, Atallah AN, Schettini ST, Castro AA, Soares BG (2004) Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metaanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int* 20:357-9

Heyns CF (1987) The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. *J Anat* 153:93-112

Heyns CF, Hutson JM (1995) The history of theories on testicular descent. *J Urol* 153:754-67

Hinchey WW, Silva EG, Guarda LA, Ordonez NG, Wharton JT (1983) Paravaginal wolffian duct (mesonephros) adenocarcinoma: a light and electron microscopic study. *Am J Clin Pathol* 80:539-44

Hinson RM, Biswas A, Mizelle KM, Tunnessen WW Jr (1997) Picture of the month. Persistent omphalomesenteric duct. *Arc Pediatr Adolesc Med* 151:1161-2

Hrabovszky Z, Farmer PJ, Hutson JM (2000) Does the sensory nucleus of the genitofemoral nerve have role in testicular descent? *J Pediatr Surg* 35:96-100

Hutson JM, Hasthorpe S (2005) Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. *J Pediatr Surg* 40:297-302

Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF (1996) Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev* 18:259-280

Ivens U (1972) Morphology and function of the appendix testis. *Andrologie* 4:245-58

Jacob M, Barteczko K (2005) Contribution to the origin and development of the appendices of the testis and epididymis in humans. *Anat Embryol* 209:287-302

Johansen TEB (1987) Anatomy of the testis and epididymis in cryptorchidism. *Andrologia* 19:565-9

Johnson DB, Sarda R, Uehling DT (1999) Mullerian-type epithelial tumor arising within torsed appendix testis. *Urology* 54:561

Johnson KA, Dewbury KC (1996) Ultrasound imaging of the appendix testis and appendix epididymis. Clin Radiol 51:335-7

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

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

Józsa T, Csízy I, Sárközy S (2005) Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a herevándorlási zavar (retentio testis, cryptorchismus) kezeléséről (Gyermekebész Szakmai Kollégium).

Józsa T, Csízy I, Kutasy B, Cserni T, Flaskó T (2007) Decreased incidence of appendix testis in cryptorchidism with intraoperative survey. Urologia Internationalis Közlésre elfogadva.

Kapur P, Caty MG, Glick PL (1998) Pediatric hernias and hydroceles. Pediatric Clin North Am 45:773-789

Kernohan NM, Coutts AG, Best PV (1990) Cystadenocarcinoma of appendix testis. Histopathology 17:147-54

Kubota Y, Temelcos C, Bathgate RAD, Smith KJ, Hutson JM (2002) The role of insulin 3, testosterone, MIS and relaxin in rat gubernacular growth. Hum Mol Reprod 8:900-5

Lassen PM, Harris MJ, Kearse WS Jr, Argeuso LR (1994) Laparoscopic management of incidentally noted omphalomesenteric duct remnant. J Endourol 8:49-51

Lau ST, Lee YH, Caty MG (2007) Current management of hernias and hydroceles. Semin Pediatr Surg 16:50-57

Lin JH, Tai CF, Lee KW, Ho KY, Kuo WR, Wang LF (2006) Huge Thornwaldt' cyst: a case report. Kaohsiung J Med Sci 22:524-8

Lin PH, Koffron AJ, Heilizer TJ, Theodoropoulos P, Pasikhov D, Lujan HJ (2000) Gastric adenocarcinoma of Meckel's diverticulum as a cause of colonic obstruction. Am Surg 66:627-30

Mangoud AM, Emara MW, Ghobish A, Khalil OM, Mossad A, el Feky HM, el-Ashtokhy M, Hamdi KN, Morsy TA (1993) Hydrocele in filarial and non filarial patients. Histopathological, histochemical and ultrastructural studies. Egypt Soc Parasitol 23:43-54

Maturo SC, Michaelson PG, Faulkner JA (2007) Primary branchiogenic carcinoma: the confusion continues. AM J Otolaryngol 28:25-7

McKiernan MV, Murphy PD, Johnston JG (1992) Ten year review of treatment of the undescended testis in the west of Ireland. *Br J Urol* 70:84-9

Moore TC (1996) Omphaloenteric duct malformations. *Semin Pediatr Surg* 5:116-23

Moyana TN (1989) Carcinoid tumors arising from Meckel's diverticulum. A clinical, morphologic and immunohistochemical study. *J Clin Pathol* 91:52-6

Nef S, Parada LF (1999) Cryptorchidism in mice mutant for INSL 3. *Nat Genet* 22:295-299

Nies C, Zielke A, Hasse C, Ruschoff J, Rothmund M (1992) Carcinoid tumors of Meckel's diverticula. *Dis Colon Rectum* 35:589-96

Nicollas R, Guelfucci B, Roman S, Triglia JM (2000) Congenital cysts and fistulas of the neck. *Int J Paediatr Otorhinolaryngol* 55:117-24

Niedziela M (2006) Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related cancer* 13:427-53

Noske HD, Kraus SW, Altinkilic BM, Weidner W (1998) Historical milestones regarding torsion of the scrotal organs. *J Urol* 159:13-16

Orazi C, Fariello G, Malena S, Caterino S, Ferro F (1989) Torsion of paradidymis or Giralde's organ: an uncommon cause of acute scrotum in pediatric age group. *J Clin Ultrasound* 17:598-601

Othersen B Jr (1993) Pulmonary and bronchial malformations In: Aschkraft KW et al. Eds. *Pediatric Surgery* 2nd ed. WB Saunders Philadelphia 179-187

Pereira KD, Losh GG, Oliver D, Poole MD (2004) Management of anomalies of the third and fourth branchial pouches. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68:43-50

Pitts WC, Tani EN, Skogg L (1988) Papillary carcinoma in fine needle aspiration smears of thyroglossal region. *Acta Cytol* 32:599-601

Pokorny WJ, Goldstein IR (1984) Enteric thoracoabdominal duplications in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87:821-4

Posinovec J. (1969) Is the unstalked hydatid a functioning organ? *Verh Anat Ges* 63:751-75

Ramamsay M, DiPilla N, Yap T, Hrabovszky Z, Farmer PJ, Hutson JM (2001) Enlargement of the processus vaginalis during testicular descent in rats. *Pediatr Surg Int* 17:312-5

Rizk DEE, Ezimokhai M, Hussein AS, Gerami S, Deb P (1998) Persistent Mullerian duct syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 261:105-7

Rolnick D, Kawanaoue S, Szanto P, Bush IM (1968) Anatomical incidence of testicular appendages. J Urol 100:55-6

Romero FR, Fucs M, de Castro MG, Garcia CRC, Fernandes RC, Perez MDC (2005) Adenocarcinoma of persistent müllerian duct remnants: Case report and differential diagnosis. Urology 66:194-5

Sadler TW (1995) Glandula thyreoidea. In :*Langman Orvosi Embryologia Medicina Könyvkiadó*, Budapest 1999. 340-2

Sahni D, Jit I, Joshi K, Sanjeev (1996) Incidence and structure of the appendices of the testis and epididymis. J Anat 189:341-8

Samnakay N, Cohen RJ, Orford J, King PA, Davies RJ (2003) Androgén and oösztrógen receptor status of the human appendix testis. Pediatr Surg Int 19:520-524

Savic B, Birtel FJ, Tholen W (1979) Lung sequestration: report of seven cases and review of 540 published cases. Thorax 34:96-101

Sawada F, Yoshimura R, Ito K, Nakamura K, Nawata H, Mizumoto K, Shimizu S, Inoue T, Yao T, Tsuneyoshi M, Kondo A, Harada N (2006) Adult case of an omphalomesenteric cyst resected by laparoscopic-assisted surgery. World J Gastroenterol 12:825-7

Schned AR, Seremetris GM, Rous SN (1994) Paratesticular multicystic mass of Wolffian, probably paradidymal origin. Am J Clin Pathol 101:543-6

Schoot P van der (1993) The cranial suspensory ligament in mammalian anatomy should only be used to indicate the structures derived from the foetal cranial mesonephric and gonadal ligaments. 237:434-438

Schubert GE, Pavkovic MB, Bethke-Bedurftig BA (1983) Tubular urachal remnants in adult bladders. J Urol 127:40-42

Shenker NS, Huynh J, Farmer PJ, Hutson JM (2006) A new role for androgén in testicular descent: permitting gubernacular cell proliferation in response to the neuropeptide, calcitonin gene-related peptide. J Pediatr Surg 41:407-12

Siefker-Radtke A (2006) Urachal carcinoma: surgical and chemotherapeutic options. Expert Rev Anticancer Ther 6:1715-21

Sinclair AH (1995) New genes for boys. Am J Hum Genet 57:998:1001

Skoglund RW, McRoberts JW, Radge H (1970) Torsion of testicular appendages: presentation of 43 new cases and collective review. J Urol 104:598-600

Soper RT, Pringle KC (1986) Cysts and sinuses of the neck. In: Welch K, et al eds. *Pediatric Surgery* 4th ed Chicago: Year Book Medical 539-551

Sundarasivarao D (1953) The Müllerian vestiges and benign epithelial tumor of epididymis. J Pathol Bacteriol 66:417-32

Takimoto T, Akemoto Y, Umeda R (1989) Pharyngeal cysts arising from second branchial cleft. J laryngol Otol 103:964-5

Takimoto T (1990) Fourth branchial pouch anomaly. J Laryngol Otol 104:905-7

Telander RL, Deane SA (1977) Thyreoglossal and branchial cleft cysts and sinuses. Surg Clin North Am 57:779

Thapar RB, Jha VU, Mehte RU, Shah GR (2006) Pyourachus: study of two cases. Br J Radiol 79:1-4

Thorsson AV, Christiansen P, Ritzén M (2007) Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of the art. Acta Paediatr 96:628-30

Tong SYC, Hutson JM, Watts LM (1996) Does testosterone diffuse down the Wolffian duct during sexual development? J Urol 155:2057-9

Torsiglieri AJ jr, Tom LW, Ross AJ, Wetmore RF, Handler SD (1988) Pediatric neck masses: guidelines for evaluation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 16:199-210

Townsend CM Jr, Thompson JC (1989) Small intestine. In: Principles of Surgery, 5<sup>th</sup> ed New York: McGraw-Hill, 1212

Triglia JM, Nicollas R, Ducro V, Koltai PJ, Garabedian EN (1998) First branchial cleft anomalies: a study of 39 cases and review of the literature. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 124:291-5

Uschuplich V, Hilsenbeck JR, Velasco CR (2006) Paratesticular Mucinous Cystadenoma Arising From an Oviduct-Like Müllerian Remnant: A Case Report and Review of the Literature. Archiv Pathol Labor Med 130:1715-7

Vane DW, West KW, Grosfeld JL (1987) Vitelline duct anomalies: experience with 217 childhood cases. Arch Surg 122:542-7

Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas.

Vermeulen CW, Hagerty CS (1945) Torsion of the appendix testis (hydroid of Morgagni): report of two cases with a study of the microscopic anatomy. J Urol 54:459-65

Vujovic S, Henderson S, Presneau N, Odell E, Jacques TS, Tirabosco R, Boshoff C, Flanagan AM (2006) Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. J Pathol 209:157-65

Ward TT, Saltzman E, Chiang S. (1993) Infected urachal remnants in the adult: case report and review. Clin Infect Dis 16:26-9

Warne GL (1998) Advances and challenges with intersex disorders. *Reprod Fertil Devel* 10:79-85

Weiss SD, Orlich CC (1991) Primary papillary carcinoma of a thyroglossal duct cyst: report of a case and literature review. *Br J Surg* 78:87-9

Wasson J, Blaney S, Simo R (2007) A third branchial pouch cyst presenting as stridor in child. *Ann R Coll Surg Engl* 89:12-4

Work WP (1972) Newer concepts of first branchial cleft defects. *Laryngoscope* 82:1581-93

Yamaguchi T, Nagata T, Hamasuna R, Osada Y (1996) Indication for surgery of pediatric testicular and funicular hydroceles in view of natural course. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 87:1243-1249

Yamaguchi T, Watanabe-Ishiiwa H, Suzuki S, Igarashi Y, ueda Y (2005) Incipient chordoma: a report of two cases of early –stage chordoma arising from benign notochordal cell tumors. *Modern Pathology* 18:1005-10

Yong WW, Sourial M, Farmer PJ, Southwell BR, Hutson JM (2007) Does chemical sympathectomy alter the ontogeny of gubernacular migration in vivo? *J Pediatr Surg* 42:395-9

Yu JS, Kim KW, Lee HJ, Lee YJ, Yoon CS, Kim MJ (2001) Urachal remnant diseases: spectrum of CT and US findings. *Radiographics* 21:451-61

## **8. 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**

## **9. Tárgyszavak jegyzéke**

Ductus omphaloentericus, Ductus thyreoglossus, Kopoltyúívek, Tüdő sequestratio, Primitív csík, Urachus, Ductus mesonephricus, Ductus paramesonephricus, Appendix testis, Herevándorlás, Androgén receptor, Ösztrogén receptor, Vízsejv

## **Keywords**

Omphaloenteric duct, Thyreoglossal duct, Branchial clefts, Pulmonary sequestration, Primitiv streak, Urachus, Mesonephric Duct, Paramesonephric duct, Appendix testis, Testicular descent, Androgen receptor, Estrogen receptor, Hydrocele

## 10. 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 Pathológiai 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 immunfluoreszcensz vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségükért. Köszönetet szeretnék mondani gyermeksebész kollégáimnak, Dr. Csízy Istvánnak, az osztály vezetőjének, valamint Dr. Cserni Tamásnak, Dr. Kutasy Balázsnak 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, Sósné 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.

## **11. Függelék**

Az értekezés tárgykörében megjelent közlemények és könyvrészletek másolata, valamint a herefüggelékek eltávolításához és feldolgozásához kért szülői beleegyező nyilatkozat