

Gyermekkori funkcionális vaszkuláris betegségek megjelenési formái és vizsgálati lehetőségei

Doktori (PhD) dolgozat



Dr. Mosdósi Bernadett

Gyógyszertudományok Doktori Iskola, Neurofarmakológia Program

Témavezető: Dr. Bölcsei Kata

egyetemi adjunktus

Dr. Helyes Zsuzsanna

egyetemi tanár

Doktori Iskola és Programvezető: Dr. Pintér Erika

egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika,

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet & Szentágothai Kutatóközpont

Pécs

2018

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACA: Anti-Centromer Antitest

ANA: AntiNukleáris Antitest

APL: Anti-PhosphoLipid

AUC: Area Under the Curve

BMI: Body Mass Index

CAS: Cold Agglutinin Szindróma

CTD: Connective Tissue Disease

ENA: Extractable Nuclear Antigen

HR-CT: High-Resolution Computed Tomography

LDF: Laser Doppler Flowmetry

LASCA: LAser Speckle Contrast Analysis

NDC: Nem Differenciált Collagenosis

NFC: Nailfold capillaroscopy (körömágy-kapillármikroszkópia)

PACAP: Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide

RF: Raynaud-Fenomenon

RJ: Raynaud-Jelenség

ROIs: Regions Of Interests

RS: Raynaud-Szindróma

SOM: SOMatostatin

SSc: Szisztémás Szklerózis

TSH: Tíreoidea Stimuláló Hormon

BEVEZETÉS

A **funkcionális vaszkuláris kórképek**hez a Raynaud-fenomén (RF), az akrocianózis és az eritromelalgia kórképek tartoznak, melyek a jellegzetes klinikai tünetek mellett előfordulási gyakoriságukban, patogenezisükben, az alkalmazott terápia típusában is különböznek. A betegségek leggyakoribb megjelenési formája a Raynaud-fenomén.

I. Raynaud-fenomén

A Raynaud-fenomén (RF) a perifériás arteriák, arteriolák tranzienst vazospazmusa, melyet az érintett régió jellegzetes trifázisos elszíneződése kísérhet. Az RF-ra jellegzetes szimmetrikusan fellépő trifázis jelentkezése gyermekkorban nem jellemző. Leggyakrabban a kéz, illetve a lábujjak érintettek. A jellegzetes színváltozás mellett a betegek ujjzsibbadásról és érzéketlenségről (80%), fájdalomról (50%), illetve elhúzódó sebgyógyulásról számolnak be. A jelenség kiváltásában a hideg hőmérséklet és a stressz kiemelkedő jelentőségű. A primer RF jellegzetesen serdülőkorban jelentkezik. Szekunder Raynaud-szindróma minden életkorban előfordulhat, de gyakoribb az idősebb kori kezdet. A kórkép 3-4-szer gyakrabban fordul elő lányokban. A Raynaud-szindróma primer és szekunder csoportja különíthető el. A betegek közel 80 %-ban észlelhető primer forma esetén immunszerológiai vagy kapillármikroszkópiai eltérés nem észlelhető. A szekunder forma egy másik megbetegedés részjelensége, leggyakrabban kötőszöveti betegségek bevezető tünete lehet. Bár a primer RF jó prognózisú betegség, azonban a betegek 5-20%-ban idővel kötőszöveti megbetegedés alakulhat ki.

A RS patofiziológiája nem teljesen ismert, a jelenség kialakulásában a centrális és perifériás neurogén faktorok, az endothel sejtkárosodás, illetve a kóros immunválasz, intravaszkuláris okok szerepét feltételezik. Primer Raynaud-jelenség esetében a funkcionális károsodás dominál, míg szekunder Raynaud-szindróma esetén szerkezeti eltérés is észlelhető. A diagnózis

felállítása a részletes egyéni és családi kórtörténeten, a klinikai tüneteken, laboratóriumi és kapillarmikroszkópiás vizsgálaton alapul.

II. Akrocianózis

A betegség jellegzetes tünete a perzisztáló, gyakran szimmetrikusan jelentkező kékes bőrelszíneződés, mely leggyakrabban a kézen, ritkábban a lábon illetve az arcon jelentkezik.

Gyakrabban fordul elő gyermekekben és fiatal felnőttekben, jellegzetes tünet koraszülöttekben is. Kialakulásában a hideg szerepe emelendő ki. A betegség két csoportját különíthetjük el: a primer, idiopátiás formát, melynek hátterében kórok nem fedezhető fel, és a szekunder formát.

A szekunder forma hátterében szisztémás autoimmun betegség, idegrendszeri károsodás, hematológiai eltérés (hideg agglutinin szindróma, esszenciális trombocitopénia, paroxizmális hideg hemoglobinuria), gyógyszerhatás állhat. A kórkép diagnózisa a klinikai tüneteken alapul.

Kórjelző laboratóriumi eltérés csak a szekunder formákban észlelhető.

III. Eritromelalgia

Jellemzően az 5. évtizedben jelentkezik, gyermekkorban rendkívül ritka betegség. A betegség jellegzetes tünete a palmaris, plantaris régiók meleg, piros elszíneződése, mely égő jellegű, heves fájdalommal társul. A tünetek kiváltásában a meleg, a fokozott fizikai aktivitás, az alkohol és koffein fogyasztás szerepe emelendő ki. A fájdalmas elszíneződés lokális hűtéssel illetve a végtagok felemelésével csökkenthető. A betegségnek két formáját különíthetjük el. Az elsődleges kórforma hátterében egyéb betegség nem mutatható ki. A szekunder kórforma leggyakrabban mieloproliferatív kórképhez (policitémia vera, esszenciális trombocitózis, mielofibrózis) társul, de gyógyszeres kezelés mellékhatásaként (bromocriptine, kalcium csatorna blokkolók), szisztémás autoimmun betegség (szisztémás lupus erythematosus,

reumatoid arthritis), infekciók részjelenségeként is leírták. A kórkép diagnózisa a klinikai tüneteken alapul.

Módszerek

A mikrocirkuláció funkcionális vizsgálata non-invazív és invazív, mint biopszia, intradermálisan alkalmazott gyógyszeres kezelés módszereivel vitelezhető ki. Az 1970 évek óta alkalmazott non-invazív vizsgálat, a lézer Doppler flowmetria (LDF). A funkcionális vizsgálati módszerek közül a melegítésre, hűtésre, okkluzióra adott mikrovaszkuláris válaszok vizsgálata a leggyakrabban alkalmazott eljárás. A hő-indukálta mikrocirkuláris vizsgálatok érzékenyebb módszerek bizonyultak a kórkép súlyosságának megítélése, progressziójának előjelzése szempontjából is. Az érzékeny vizsgálati eljárás hátránya a nehéz reprodukálhatósága, illetve az eredményét befolyásoló számos tényező, mint például a bőr vastagsága, illetve a mérés során fellépő mozgási műtermékek kiküszöbölése. A fenti tényezők kiküszöbölésére az 1990-s években a laser speckle contrast analysis (LASCA) készülék került bevezetésre. Lézer fény hatására a fényt visszaverő szövetekből ún. lézer speckle, lézer petty mintázat alakul ki. A képalkotó eljárás a többi vizsgálati módszerekkel ellentétben nagyobb területek vizsgálatára ad lehetőséget. A vizsgálati eljárás segítségével egyetlen expozíciós időben van lehetőség a vizsgált terület perfúziójának, illetve a reaktív változásoknak az objektív rögzítésére. Az egyéb non-invazív áramlási vizsgálatokkal összehasonlítva, a perfúzió illetve változásának jobb időbeli és térbeli rögzítését teszi lehetővé.

A RS patofiziológiája nem teljesen ismert, a vazokonstriktor és vazodilatatív folyamatok egyensúlyi zavara észlelhető. Jelen tanulmányunk során két szenzoros neuropeptid, a szomatosztatin és a PACAP-38 vizsgálatára nyílt lehetőség. Munkánk célja, egy ezidáig kevésbé vizsgált terület, a fenti neuropeptidok és RS kapcsolatának vizsgálata volt.

Statisztikai elemzés

A RF miatt gondozott betegek adatainak statisztikai elemzése leíró statisztikával (medián, minimum, maximum) történt. Magasabb szintű statisztikai elemzések χ^2 -test Z-teszttel és Bonferroni korrekcióval, esélyhányadossal, Mann-Whitney U teszttel történtek. 95%-os valószínűségi szint mellett valósult meg, SPSS 24.0 statisztikai program segítségével.

A mikrocirkulációs adatokat a GraphPad Prism version 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) segítségével analizáltuk. Az eredményeket az átlag \pm SEM –ben fejeztük ki mindhárom csoportban. A vizsgált paraméterek normál eloszlását D'Agostino-Pearson és Shapiro-Wilk normality tesztel támasztottuk alá. Normál eloszlás esetén, az értékeket az one-way analysis of variance (ANOVA), majd a Newman-Keuls multiple comparison tesztel hasonlítottuk össze. Egyebekben, a Kruskal-Wallis tesztel, majd a Dunn's multiple comparison tesztel használtuk. Statisztikailag szignifikáns különbség a $p < 0,05$ esetén állt fenn. A klinikai és mikrocirkulációs paraméterek közötti korrelációs koefficiens szintén vizsgáltuk.

CÉLKITŰZÉS

Mindezidáig kevés átfogó gyermekkori Raynaud tanulmány született.

Munkánk célkitűzései a következők voltak:

- I. A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán RS miatt szakvizsgálaton megjelent gyermekek adatainak retrospektív vizsgálatával a kórkép klinikai jellegzetességeinek, laboratóriumi és kapillármikroszkópos vizsgálati eredményeinek, illetve a társuló kórképek elemzése.
- II. Egészséges serdülők és primer Raynaud-jelenség diagnózisával gondozásban részesült betegeknél funkcionális non-invazív vizsgálati módszer, LDF segítségével a mikrocirkulációs paraméterek, illetve a szenzoros neuropeptidek, mint a PACAP és szomatosztatin szerepének vizsgálata.
- III. A mikrocirkuláció vizsgálata acrocianózis diagnózisával kezelt betegünkönél a betegség súlyosságának és a terápia hatásosságának megítélése LAser Speckle Contrast Analysis (LASCA) vizsgálati módszer alkalmazásával.

VIZSGÁLATAINK, EREDMÉNYEK

I. vizsgálat: Raynaud-szindrómás betegeink retrospektív vizsgálata a PTE Gyermekgyógyászati Klinikán

A retrospektív tanulmányunk során a 2010. január és 2017. január közötti időszakban Raynaud panaszokkal klinikánk immunológiai szakrendelésén megjelent 151 gyermek adatait elemeztük.

Demográfiai adatok, klinikai jellegzetességek

A betegek 76,2%-a a primer (115/151), 23,8%-a (36/151) a szekunder csoportba tartozott. A női nem aránya 73,5% volt, az alcsoportok elemzése során a nemek tekintetében szignifikáns különbséget nem észleltünk ($p > 0,05$). A klinikai tünetek átlagos jelentkezési ideje 11,97 év (9-15 év) volt, a tünetek jelentkezése és a diagnózis felállítása között átlagosan 2,16 (0,3-10) év telt el. A betegek 21,2%-nál (32/151) az elsőfokú rokonok autoimmun betegség illetve RF miatt álltak gondozás alatt. A vizsgált paraméterek nem különböztek szignifikánsan a primer és szekunder Raynaud csoportban.

Leggyakrabban (56,3%, 85/151) bifázisos eltérést (fehér → piros, kék → piros) észleltünk, trifázisos eltérés 39,7%-ban (60/151), míg monofázisos eltérés 4%-ban jelentkezett. A vizsgált paraméter megoszlása nem különbözött szignifikánsan a két csoport között. A jelenség kiváltásában a betegek elsősorban a hideg szerepét jelölték meg (91,4%, 138/151), a stressz kóroki szerepe 8,6%-ban (13/151) került felismerésre, mely nem különbözött a két vizsgálati csoportban. A tünetek a betegek 80,8%-ban (122/151) a kéz ujjain jelentkeztek, alsóvégtagi érintettség a betegek 19,2%-ban (29/151) volt észlelhető. A jellegzetes színváltozás mellett a betegek 72,8%-a (110/151) számol be fájdalomról, érzéketlenség 59,6%-ban (90/151) volt jellemző klinikai tünet. Fájdalom esetén a gyerekek közel négyszer ($OR=3,795$; 95% CI:1,250-

11,522), érzéketlenség jelenlétekor két és félszer (OR=2,476; 95% CI:1,070-5,730) gyakrabban tartoztak a szekunder RS csoportba. Elhúzódo sebgyógyulásról a betegek 13,2%-a (20/151) számolt be, mely szignifikánsan nem különbözött a primer és a szekunder csoport között. A migrén gyakori (29,1%, 44/151) társuló panasz volt. Fejfájás esetén háromszor nagyobb eséllyel tartoznak a betegek a szekunder csoportba (OR=2,916; 95% CI:1,332-6,385). RF mellett a betegek 9,9%-ban (15/151) livedo retikularis volt észlelhető, mely bár gyakrabban észlelt jelenség volt szekunder Raynaud csoportban (16,7% vs. 7,8%), szignifikáns különbség a két alcsoport között nem állt fent. Szklerodaktilia 4%-ban (6/151) volt észlelhető. A betegek 11,9%-a (18/151) aszténiás alkatú volt, mely gyakoribb volt szekunder RS esetén, de szignifikáns különbség az alcsoportok között nem igazolódott.

Diagnosztikus vizsgálatok

A rutin laboratóriumi vizsgálati eredményekben kórjelző eltérést nem észleltünk. A betegek 4%-ban (6/151) enyhén emelkedett (max. 30 mm/óra) Westergreen értéket észleltünk. Hat beteg (4%) esetében észleltünk tiroidea stimuláló hormon (TSH) szint eltérést, négy betegnél a későbbiekben autoimmun tiroiditisz fejlődött ki. Az immunszerológiai vizsgálat során leggyakrabban ANA pozitivitás (9,3%, 14/151) volt észlelhető. Anti-foszfolipid antitest 4%-ban (6/151) pozitív volt, bár a betegek Raynaud panaszai nem bizonyultak súlyosabbnak, a fizikális vizsgálat során livedo retikularist észleltünk. Antifoszfolipid szindrómára utaló klinikai tünetek nem fejlődtek ki. Extrahálható nukleális antitest (ENA) vizsgálat 2,6%-ban (4/180) bizonyult pozitívnak. Anti-centromer antitest egy betegnél (0,7%) volt pozitív, mely súlyosabb klinikai tünetekkel nem társult.

Kapillármikroszkópos vizsgálat során a betegek 6%-ban (6/151) normál kapillármintázat ábrázolódott. Non-specifikus eltérés a betegek 78,1%-nál (118/151) mutatkozott, mely szignifikánsan gyakrabban volt észlelhető a primer RF (94%) csoportban a szekunderhez képest

(29,7%, $p < 0,01$). Szkleroderma gyanús mintázat a betegek 17,9%-ban (27/151) volt felismerhető, mely a szekunder RS betegek vizsgálata során nagyobb arányban mutatkozott (96,3% vs. 8,5%, $p < 0,01$).

Légúti panaszok hiánya ellenére 24 szekunder Raynaud betegnél légzésfunkciós vizsgálat történt, mely során 10 betegnél (6,6%) enyhén csökkent (<80) szén-monoxid diffúziós kapacitás (DLco) értéket észleltünk. High-resolution computer tomographia (HR-CT) vizsgálat alveolitisre utaló tejüveghomályt, ill. tüdőfibrózist nem mutatott. Szív és veseérintettség egy gyermeknél sem jelentkezett, gastroözofágális reflux 2,7%-nál igazolódott. A leggyakrabban társuló betegség az allergiás rhinitis volt (14,6%, 22/151). A betegek 8,6%-a (13/151) korábban vagy gondozásunk során is szorongásos panaszok miatt pszichológiai gondozásban részesült, mely gyakrabban volt észlelhető szekunder RS esetén (13,9% vs. 7%), de szignifikáns különbség az alcsoportok között nem igazolódott. A pszichés betegségben szenvedő Raynaud betegnél 6x nagyobb eséllyel észlelhető aszténiás alkat (OR=6,010; 95% CI: 1,713-21,078). A társuló autoimmun kórképek közül autoimmun tireoiditis (6/151), cöliakia (3/151) fordult elő leggyakrabban, egy-egy gyermek gyulladáscélbélbetegség, illetve psoriasis miatt is gondozásban részesült.

A serdülők további gondozása 18. életévük betöltését követően a felnőtt immunológiai szakrendelésen történt. 83 beteg követéses vizsgálatára volt lehetőségünk. A nyomonkövetési idő átlagosan 28,86 (0,2-113) hó volt. Nem észleltünk primer Raynaud-szindrómából szekunder Raynaud-szindróma csoportba váltást, két szekunder Raynaud-szindrómás betegünkönél Nem Differenciált Kollagenózis (NDC) diagnózisát állítottuk fel. Az NDC-s betegek bőrjelenségei mind a négy végtagra terjedtek, kifejezett ujjszibbadással, fájdalommal társultak. Jellegzetes bőrjelenség volt a fix livedo retikularis jelenléte. Immunszerológiai vizsgálatuk során ANA, ill. ENA pozitivitás igazolódott, kapillármikroszkópos vizsgálatok során szkleroderma-gyanús eltérés ábrázolódott. Szervi érintettség közül gastroözofágális reflux emelendő ki.

Légzésfunkciós vizsgálat során csökkent diffúziós kapacitást észleltünk, de HR-CT vizsgálat során kórjelző eltérés nem ábrázolódott. Szisztémás autoimmun betegség nem fejlődött ki.

Gondozott betegeink közül az életmódbeli tanácsok mellett 64 beteg gyógyszeres terápiában részesült. Per os 10 (6,6 %), intravénás pentoxifillin kezelést 54 gyermek (35,8%) kapott. Gyógyszeres kezelésben a szekunder RS betegek gyakrabban részesültek (52,8% vs 30,4%), de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.

II. vizsgálat: Primer Raynaud-szindrómás betegek funkcionális vaszkuláris vizsgálata

Vizsgálatunk célja a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán primer Raynaud-szindróma diagnózisával gondozott betegek mikrovaszkuláris funkciójának vizsgálata volt. Tanulmányunk során a hő-indukálta perfúziós változásokat elemeztük a klinikai tünetek függvényében.

2015. március és április közötti időszakban 52 gyermeket vizsgáltunk klinikánkon. A 27 primer Raynaud-fenomén miatt gondozás alatt álló gyermek adatait 25 korban és nemben egyező egészséges gyermek adataival hasonlítottuk össze.

Vizsgálati protokoll

A serdülők fizikális vizsgálatát követően Tanita BC 420 MA Body Composition Analyser készülék segítségével testösszetétel meghatározás, szívfrekvencia és vérnyomás mérés történt. Vénás vérmintavételt követően a rutin laboratóriumi analízis mellett immunszerológiai vizsgálatok, illetve vazóaktív szenzoros neuropeptid meghatározás történt.

A mikrocirkuláció vizsgálata Periflux 5000 system (Perimed AB, Stockholm, Sweden) lézer Doppler technológiával történt. A termosztatikus lézer doppler mérő fejet (Probe 457) a mutatóujj disztális percére helyeztük. Az áramlásmérő (flowmeter) által regisztrált adatokat a készülékhez csatlakoztatott számítógép rögzítette. A készülék az áramlást perfúziós unitban (PU) fejezte ki, a változást az idő függvényében vizsgálta.

A vizsgálat első részében 5 percen keresztül 32 °C-n rögzített adatokat tekintjük a kiindulási (baseline) áramlásnak. Ezt követően 42 °C-on 10 percen keresztül regisztráltuk az adatokat. A vizsgálat harmadik részeként 5 percen keresztül 44 °C-on végeztük méréseinket.

A vizsgálat során az alábbi mikrocirkulációs paramétereket vizsgáltuk:

- a hő indukálta hiperémia nagysága a görbe alatti területtel (area under the curve, AUC) jellemezve
- a maximális áramlás értéke 42 és 44 °C-on
- a maximális áramlásig eltelt idő (latencia)
- hő által kiváltott maximális perfúziónövekedés.

A hűtési teszt a Raynaud tünetek fokozódása miatt nem volt kivitelezhető.

Eredmények

Klinikai adatok

A RP-s fiatalokat két csoportra osztottuk a vizsgálat időpontjában illetve az azt megelőző két hónapban észlelt tünetek alapján. A kontroll csoportból négy gyermek vizsgálata során primer Raynaud fenomén diagnózisát állítottuk fel, őket a vizsgálatkor észlelt tünetek alapján a tüneteket mutató primer RF csoportba soroltuk.

A Raynaud jelenséget mutató fiatalok, egy beteget kivéve, lányok voltak. A vizsgálatkor tünetmentes serdülők betegség időtartama $23,2 \pm 4,9$ hónap volt, míg a tünetmentes esetben $38,4 \pm 6,9$ hónap. A különbség nem bizonyult szignifikánsnak.

A testösszetétel vizsgálat során a testzsírszázalék és Body Mass Index (BMI) adatokat hasonlítottuk össze. A testzsír százalék a tünetmentes RF csoportban szignifikánsan magasabb volt, a tünetes RF csoportban szignifikánsan alacsonyabb a kontroll csoporthoz viszonyítva. A BMI szignifikánsan alacsonyabb volt a szimptomás RF csoportban a kontroll és a tünetmentes csoporthoz képest. A tüneteket mutató csoportban egy serdülő súlyosan alultáplált, három sovány volt, de egyik gyermek sem volt anorexiás. A tünetmentes serdülők közül egy kórosan sovány, négy obes testalkatú volt. A BMI értékeiben a RF csoportok között szignifikáns különbség adódott.

A mikrocirkulációs károsodás betegeinkben

A 32 °C-n mért kiindulási áramlás $97,6 \pm 22,4$ perfúziós unit (PU) volt a szimptomás RF csoportban, mely szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a kontroll ($248,3 \pm 23,5$ PU, $p < 0,001$) illetve a tünetmentes csoporthoz ($187,4 \pm 27,9$ PU, $p < 0,05$) képest. A kontroll és a tünetmentes csoport értékei között szignifikáns különbség nem volt.

A 42 °C, majd 44 °C fokra történő melegítés hatására a bőr vérátáramlása fokozatosan emelkedett. A 42 °C-on mért maximális perfúzió szignifikánsan alacsonyabb volt a szimptomás RF csoportban ($358,6 \pm 43,9$ PU) az egészséges serdülőkhöz ($555,9 \pm 8,2$ PU, $p < 0,05$) képest. Szignifikáns különbség a melegítésre adott válasz jelen paraméterében nem volt észlelhető a kontroll és az aszimptomás csoport ($482,3 \pm 28,7$ PU) illetve a két Raynaud csoport között sem.

A melegítéssel kiváltott maximális perfúziónövekedés esetén szignifikánsan nagyobb változás volt észlelhető a szimptomás RS ($452,9 \pm 93,4$ %) serdülőknél a kontroll ($185,1 \pm 42,5$ %, $p < 0,01$), illetve a tünetmentes RS csoportjához ($241,7 \pm 61,5$ %, $p < 0,05$) képest. Az egészséges serdülők 42 °C-n mért perfúziós értéke, illetve a százalékos változás nem különbözött a tünetmentes RS csoporthoz képest.

A 44 °C-ra történt melegítés során hasonló perfúziós változásokat és sztatistikai eredményeket észleltünk, mint a 42 °C-ra történt melegítés során.

A hő-indukálta kinetikai változások különböztek az RP és az egészséges csoportban. A 42 °C-on mért AUC értéke szignifikánsan nagyobbak bizonyult mindkét RF csoportban az egészségesekhez képest. Az RF alcsoportjai között szignifikáns különbség nem mutatkozott.

A 42 °C-ra történő melegítés során a maximális perfúzió eléréséig eltelt latencia idő szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a betegeknél (szimptomás: 236,4±17,4 sec, tünetmentes: 164,6±7,4 sec) a kontroll csoporthoz (101,9±4,7 sec, $p < 0,001$ mindkét esetben) viszonyítva. A latencia idő szignifikánsan különbözött az RF két alcsoportjában ($p < 0,001$).

A mikrocirkulációs paraméterek és a résztvevők vérnyomása, testzsír százaléka és a betegség időtartama között szignifikáns korreláció nem mutatkozott.

Vazoaktív szenzoros neuropeptid szint értékei

A vazoaktív szenzoros neuropeptidok, úgymint a PACAP-38 és a szomatosztatin szintje mérhető volt a szisztémás keringésben. Szignifikáns eltérés azonban nem mutatkozott a szérumszintek vizsgálata során a három alcsoportban.

III. VIZSGÁLAT: Akrocianózisban szenvedő posztinfekciózus betegünk esetének bemutatása és funkcionális vaszkuláris vizsgálata

Vizsgálatunk során egy akrocianózis diagnózisával klinikánkon ápolta leánygyermek esetén egy új diagnosztikus módszerrel vizsgálatuk a mikrocirkulációs károsodás mértékét, s a terápiára adott választ.

Anamnézis, klinikai tünetek

A kilenc éves gyermeknél klinikai felvételét megelőző két hétben hőemelkedés és improduktív köhögés jelentkezett. Az alapellátás amoxicillin-klavulánsav és inhalatív flutikazon proprionát és szalbutamol terápiát kezdett. A légúti tünetek kezdetét követő második héten a kéz ujjainak fájdalmas, kékes elszíneződése jelentkezett, mely a hideg hőmérsékletre súlyosbodott. A fenti tünetek miatt utalták klinikánk sürgősségi osztályára.

Az akutan jó általános állapotú gyermek fizikális vizsgálatokor a kéz illetve láb ujjainak kifejezetten hideg tapintatát, kékes elszíneződését észleltük. Az akrális területek érintése során a gyermek kifejezett érzékenységet jelzett. A jobb kéz mutatóujjának disztális ujjpercén nekrozis volt észlelhető. Szklerodaktília nem volt. A radiális és axillaris pulzusok regulárisak, jól tapinthatóak voltak. Vérnyomásértéke és szívfrekvenciája életkorának megfelelő volt. Addson teszttel a thoracic outlet szindrómát (TOS) a tünetek háttében kizártuk. Belső szervi statusából a fentiekén kívül a jobb középső lebeny felett észlelhető krepitáció emelendő ki.

Vizsgálati eredmények

A rutin laboratóriumi vizsgálati paramétereiből enyhén emelkedett süllyedés (WE) érték (20 mm/óra) emelendő ki. Direkt antiglobulin teszt (Coombs) során hideg agglutinin volt detektálható. Immunglobulin M molekulát legmagasabb koncentrációban 4 °C-n lehetett kimutatni, szobahőmérsékleten a reaktivitása csökkent, 37 °C-n inaktívvá vált.

Immunszerológiai eredményei közül emelkedett anti-nukleoszóma antitest (76,9 UI/ml, normal < 20 UI/ml) emelendő ki, egyéb autoantitest titer normál tartományban volt. A tünetek háttérében felmerült infekciós eredet miatt végzett szerológiai vizsgálatok során lezajlott Mycoplasma pneumoniae fertőzés igazolódott. Mellkas röntgen vizsgálat során jobb oldali pneumonia ábrázolódott.

A fizikális vizsgálati lelet és a laboratóriumi eredmények alapján a tünetek hátterében *Mycoplasma pneumoniae* indukálta hideg agglutinin betegség és az általa kiváltott akrocianózis állt. Az autoimmun és drog-indukálta akrocianózist a kórtörténet és a laboratóriumi vizsgálati eredmények alapján kizártuk. A fertőzésre tekintettel 2 héten keresztül per os claritromicin terápiában és hetente három alkalommal intravénás pentoxifillin (200 mg/dózis) kezelésben részesült. A vazodilatatív kezelés során mellékhatás, mint hipotenzió, fejfájás nem jelentkezett. A klinikai tünetek javulásának megfelelően az infúziós kezelés gyakoriságát csökkentettük, a terápia bevezetését követő 3. hónaptól kéthetente részesült a gyermek a fenti gyógyszeres terápiában, 12 hónapon keresztül. Tekintettel a klinikai tünetek javulására plazmacsere nem vált szükségessé. A gyógyszeres terápia mellett a szülők és a gyermek figyelmét felhívtuk arra, hogy a végtagok melegen tartása, kesztyű viselése alapvetően fontos a gyógyulás szempontjából.

Funkcionális vizsgálatok

A tartósan észlelhető klinikai tünetekre tekintettel, a szöveti viabilitás, a szöveti károsodás és mikrovaszkulatura reaktivitásának megítélése céljából két non-invazív vizsgálatot végeztünk. Funkcionális vaszkuláris vizsgálat céljából a Lézer Doppler Flowmetry (LDF) elven működő Periflux 5000 készüléket (Perimed AB, Stockholm, Sweden) alkalmaztuk. A vizsgálat az előző fejezetben ismertetett módon történt. Az egészséges kontroll gyermek vizsgálati eredményéhez viszonyítva súlyosan csökkent kiindulási áramlás volt detektálható, a melegítés hatására elhúzódó vazodilatáció volt észlelhető.

A LASer Speckle Contrast Analysis (LASCA) módszerén alapuló PeriCam PSI készülék (Perimed AB, Stockholm, Sweden) lehetőséget nyújt nagyobb, kijelölt testterületek (ROIs) egyidejű vizsgálatára. Betegünk vizsgálata során az akrális területeken jelentősen csökkent

perfúziót észleltünk. A pentoxifillin kezelés befejezését követően egy órával a vizsgált területeken az áramlás jelentős emelkedését észleltük.

EREDMÉNYEINK ÖSSZEFOGLALÁSA, KÖVETKEZTETÉSEK

1. Tapasztalataink alapján, a RF tüneteivel jelentkező gyermekek klinikai kivizsgálását illetően, a következő szempontokat emelném ki:

- Anamnézis: Részletes családi anamnézis felállítása szükséges az etiológiai tényezők (öröklődő betegség – családi halmozódás) tisztázásához. A klinikai tünetek pontos ismerete alapvető fontosságú, azonban a kórkép klinikai tüneteken alapuló klasszifikációja nem lehetséges.
- A betegség klasszifikációja és a kórkép prognózisa szempontjából ANA teszt vizsgálat és körömágy–kapillármikroszkópia elvégzése alapvető fontosságú.
- Fontos feladatunk az ártalmatlannak tűnő Raynaud-jelenség felismerése, hiszen a tünettan szisztémás autoimmun betegség bevezető tünete lehet. Kiegészítő vizsgálatok (kardiológiai, pulmonológiai, gasztroenterológiai, pszichológia, stb.) lehetnek szükségesek a társuló szervi érintettségek kimutatásához.

2. A tudásunk szerint tanulmányunk az első vizsgálat gyermekkori Raynaud-szindrómás populációban, mely a megváltozott hő-indukálta vazodilatációs választ mutatott ki egy szenzitív, non-invazív módszer alkalmazásával.

3. A mikrocirkulációs változások korábban fejlődnek ki a kapillármikroszkópiás eltérésekhez képest, így a hő hatásra jelentkező perfúziós eltérések korai prognosztikai markerek lehetnek, de további vizsgálatok szükségesek ennek megerősítésére.

4. Az akrocianózis észlelésekor mielőbb kóroki diagnózis felállítása szükséges az eredményes terápia alkalmazása érdekében.

PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

1. Az értekezés alapját képező eredeti közlemények:

Mosdósi B, Bölcskei K, Helyes Z. Impairment of microcirculation and vascular responsiveness in adolescents with primary Raynaud phenomenon. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;23;16(1):20.

Mosdósi B, Nyul Z, Nagy A, Bölcskei K, Decsi T, Helyes Z. Severe acrocyanosis precipitated by cold agglutinin secondary to infection with *Mycoplasma pneumoniae* in a pediatric patient. *Croat Med J.* 2017;31;58(6):424-430.

Mosdósi Bernadett: Raynaud-szindróma gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat* 2015;66:121-125.

2. Egyéb teljes közlemény:

Mosdósi B. Juvenilis idiopathias arthritis: a diagnózistól a kezelésig. *LAM* 2018. Közlésre elfogadva.

Cazacu IM, Farkas N, Garami A, Balaskó M, **Mosdósi B**, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Rakonczay Z Jr, Vigh É, Habon T, Czopf L, Lazarescu MA, Eröss B, Sahin-Tóth M, Hegyi P. Pancreatitis-Associated Genes and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas.* 2018;47(9):1078-1086.

Mosdósi B, Tóth B. Autoinflammációs kórképek. Orv Hetil. 2018;159(23):898-907.

Szakács Z, Mátrai P), Hegyi P, Szabó I, Vincze Á, Balaskó M, **Mosdósi B**, Sarlós P, Simon M, Márta K, Mikó A, Pécsi D, Demcsák A, Bajor J. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. PLoS One. 2017; 2;12(11):e0187526.

Mosdósi Bernadett, Nyul Zoltán: Antitesthiányos kórképek, kivizsgálás, terápia. LAM 2014;24(4):167–172.

Mosdósi B, Flach E, Bodor B, Adamovich K, Ertl T, Szabó I. Asszisztált reprodukció során született gyermekek vizsgálata. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 2010;73:(1) pp. 11-16.

Tóth B, Volokha A, Mihas A, Pac M, Bernatowska E, Kondratenko I, Polyakov A, Erdos M, Pasic S, Bataneant M, Szaflarska A, Mironska K, Richter D, Stavrik K, Avcin T, Márton G, Nagy K, Dérfalvi B, Szolnok M, Kalmár A, Belevtsev M, Guseva M, Rugina A, Kriván G, Timár L, Nyul Z, **Mosdósi B**, Kareva L, Peova S, Chernyshova L, Gherghina I, Serban M, Conley ME, Notarangelo LD, Smith CI, van Dongen J, van der Burg M, Maródi L. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe: a cohort study. Mol Immunol. 2009;46(10):2140-6.

Mosdósi Bernadett, Stankovics József, Berki Tímea, Rózsai Barnabás, Tárnok András. Későn manifesztálódó súlyos kombinált immundeficiencia. Gyermekgyógyászat. 2005;56:(2) pp. 167-171.

Mosdósi B, Decsi T, Nagy K, Soltész G, Maródi L. Súlyos kombinált immundeficiencia korai felismerése és eredményes kezelése. Orv Hetil. 2002; 8;143(36):2081-3.

Mosdósi B, Morava É, Decsi T. Ectrodactylia; ectodermalis dysplasia és szájpadszél
tünetegyüttes (EEC-szindróma). GYERMEKGYÓGYÁSZAT. 2000;51: pp. 570-573.

Az összes publikáció kumulatív impakt faktora: 13,213

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőimnek, Prof. Dr. Helyes Zsuzsannának és Dr. Bölcskei Katának a munkám során nyújtott rengeteg segítséget és figyelmet. A hatalmas szakmai tudás mellett lelkesedésük, bátorításuk iránymutató volt. Köszönöm a végtelen türelmet, amelyet a klinikai munkám mellett végzett kutatótevékenységem iránt mutattak.

A laboratóriumi vizsgálatokért külön köszönöm PTE Gyógyszertudományi Intézetében Bagoly Teréznek a neuropeptid analízis során nyújtott odaadó segítségét, illetve a PTE Immunológiai és Biotechnológiai Intézet valamennyi munkatársának a betegeim ellátásakor kimagasló szintű, s fáradhatatlan támogatását.

Hálás köszönettel tartozom Prof. Czirják Lászlónak a klinikai immunológiai iránti elközettségem megerősítéséért, illetve munkatársainak, akik a mindennapi betegellátás során hasznos szakmai tanácsaikkal láttak el.

Nagyon hálás vagyok a PTE KK Gyermekklinika összes dolgozójának, nem csupán a szakmai segítségükért, hanem a baráti légkörért is, amiben együtt dolgozhattunk.

Külön köszönettel tartozom nagy mestereimnek, Prof. Soltész Gyulának, Prof. Kajtár Pálnak és Prof. Molnár Dénesnek, akik töretlen lelkesedéssel és türelemmel tanítottak és biztattak, megmutatva a gyermekgyógyászati szakma szépségeit, s megerősítették bennem szakmám iránti elhivatottságomat.

Köszönettel tartozom Decsi Tamás intézetvezető Professzor Úrnak munkám támogatásáért.

Hálás köszönetemet fejezem ki Nyul Zoltán adjunktus Úrnak és PTE Gyermekgyógyászati Klinika infektológiai osztály minden orvosának. Hálás köszönettel tartozom az osztály nővéreinek, akik odaadó, s töretlen segítségükkel hozzájárultak betegeim gyógyulásához.

Külön köszönet illeti asszisztensnőmet, Kozmáné Sabján Vivient, aki pédaértékű, pótolhatatlan segítségét nyújtott betegeim ellátása során.

Köszönöm kollegáimnak, Dr. Nagy Arnoldnak a képző LASCÁ vizsgálat során nyújtott segítségét, továbbá Dr. Horváth Gábornak a dolgozat szerkesztésében nyújtott segítségét.

Végül, de nem utolsósorban szeretnék köszönetet mondani Családomnak, Édesanyámnak, férjemnek, Attilának és drága gyermekeimnek, Dalmának és Daninak. Az ő támogatásuk, végtelen türelmük és szeretetük nélkül nem jutottam volna el ideig. Köszönöm szépen!