

## Válasz Klivényi Péter Professor Úr bírálói véleményére

### „Színes gyermekneurológia: A gyakori betegségektől a ritka kórképekig”

Hálásan köszönöm Klivényi Professor Úr bírálói véleményét. Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseire az alábbi válaszokat adom:

- 1. CP-regiszter kapcsán kérdezném, hogy a gyermekek további sorsáról, fejlesztésükről esetleges kezelésükről (botulinum toxin) áll-e rendelkezésre adat, ill. a regiszter folyamatosan aktualizált-e?*

A dél-nyugat magyarországi és az európai CP-regiszter adatai folyamatosan aktualizáltak. A JRC-SCPE (Joint Research Center – Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) szervezethez az általam vezetett magyar csoport 2007-ben csatlakozott. Az adatokat évente egy alkalommal töltik fel a nemzeti regiszterek egy meghatározott időszakban az európai adatbázisba. Idén a 2012-ben született CP-s gyermekek anonimizált adatai kerültek feltöltésre. A Baranya-Somogy-Tolna megyében élő CP-s gyermekek jó részét személyesen ismerem, más részét pedig a területen dolgozó gyermekneurológusok, rehabilitációs szakorvosok gondozzák többnyire 18 éves korukig.

Az európai adatbázis használata elsősorban a tagországok részére lehetséges, de lehetőség van külső megkeresésre is.

Az JRC-SCPE szervezet által évente tartott munkaértekezleteken megbeszéljük az aktualitásokat. Az adatok gyűjtésének köre folyamatosan bővül. Kezdetben például nem tartalmazta a koponya képalkotó vizsgálatok eredményeit, jelenleg már rákérdez a posztnatálisan elvégzett koponya MR vizsgálatokra, vagy legújabban a neonatális korban végzett koponya ultrahang vizsgálatok leleteire is. Nemrégiben került a kérdőívre a különböző ostomiákról (gastrostomia, jejunostomia) is kérdés. Ugyancsak új témaként került fel az újszülöttek terápiás hűtésével kapcsolatos kérdés.

A CP-s betegek kezelésével, rehabilitációjával kapcsolatban konkrét kérdés nem szerepel a kérdőívben. A különböző országok szolgáltatásai annyira különbözők e tekintetben, hogy ilyen jellegű adatok gyűjtésének igénye még nem merült fel. Így nem szerepel kérdésként a botulinum toxin alkalmazása, vagy más spaszticitást csökkentő terápiák sem.

Jelenleg közösen dolgozunk egy témán, a különböző országokban mérjük fel a CP ellátásának egyenlőtlenségeit.

- 2. Mennyire törekedtek a CP-s betegek kóroki (genetikai) diagnosztizálására, különös tekintettel a negatív koponya MRI mellett észlelt súlyos intellektuális károsodással járó esetekre?*

A beteganyagunkban szereplő tisztázatlan etiológiájú CP-s betegeket fokozott gondossággal követjük és törekszünk a körültekintő kivizsgálásra. Ez különösen érvényes a negatív koponya MRI felvétellel rendelkező és az ataxiás betegek esetében, ahol egyre több adat áll

rendelkezésre a CP genetikai eredetéről. Az alábbi táblázatban mutatok be néhány un. „CP mimics” kórképet.

Spasticitás	Hypotonia	Dystonia	Ataxia
Argináz hiány	Holocarboxiláz-szintetáz hiány	Glutársav aciduria	Angelman szindróma
Adrenoleukodystrophia	Zellweger szindróma	Segawa szindróma	Ataxia teleangiectasia
Miller-Dieker szindróma	Refsum szindróma		Refsum szindróma
		Niemann-Pick C betegség	Niemann-Pick C betegség
		Leigh szindróma	Leigh szindróma
Rett szindróma			Rett szindróma
Pelizeus-Merzbacher szindróma			Pelizeus-Merzbacher szindróma

*Forrás: Cerebralis paresis. 101-112 oldal. Hollódy Katalin szerk. Gyermekneurológia, Medicina 2019*

Kérdéses esetben lehetőségünk van molekuláris genetikai vizsgálat elvégzésére. Példának említek egy kisfiút, aki alsó végtagi dystoniás lábtartása miatt diplégiás CP diagnózist kapott. A diurnális ritmus megfigyelése alapján gondoltunk a DYT5 dopa-reszponzív dystonia lehetőségére. A molekuláris genetikai vizsgálat a GCH1 gén mutációját igazolta.

- 3. Elég nagy számban (145 esetben) nem történt koponya MRI vizsgálat CP-s gyermekeknél. Ezt érdemes volna a későbbiekben pótolni, hiszen ez már szakmai minimum követelmény.*

Egyetértek az opponens véleményével, hogy a koponya MR vizsgálat elvégzése ma már szakmai követelmény. Azonban a gyakorlatban nem mindig van ez így. Nemrégiben a JRC-SCPE által szervezett munkakonferencián meglepődve hallottam kollégáimtól, hogy a fejlett egészségüggyel rendelkező un. nyugati országokban sem 100 százalékos a koponya MRI vizsgálatok végzése a CP-s betegek esetében. A JRC-SCPE szervezet honlapjáról letöltött alábbi táblázat mutatja be, hogy a 2009-2011 között született CP-s gyermekek mindösszesen 65-96 százalékánál végeztek koponya MR vizsgálatot. Egy kivétel volt Izland, ahol az arány 100 %. A mi dél-nyugat-dunántúli regiszterünk 78 %-os adata átlagosnak mondható.





	Neuroimaging performed	MRI performed
Malta (MT)	80 %	80 %
Canton St. Gallen (CH)	83 %	83 %
Norway (NO)	89 %	88 %
Slovenia (SI)	93 %	65 %
Ulster (UK)	94 %	94 %
Portugal (PT)	95 %	82 %
Western Sweden (SE)	96 %	88 %
Haute-Garonne (FR)	98 %	72 %
Belgium (BE)	99 %	95 %
Attica region (GR)	99 %	80 %
Eastern Ireland (IE)	99 %	95 %
Croatia (HR)	100 %	83 %
South-West Hungary (HU)	100 %	78 %
Sunderland (UK)	100 %	89 %
Isère and Savoie (FR)	100 %	93 %
Iceland (C25)	100 %	100 %

[https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/scpe/public-health-indicators\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/scpe/public-health-indicators_en)

A dél-nyugat dunántúli CP-s regiszterben is megfigyelhető a pozitív tendencia, vagyis az 1990-2005 között született CP-s gyermekek kb. egyötödénél történt koponya MRI vizsgálat, míg a 2006-2015 születettek között ez az arány már 63,4 % és évről-évre emelkedik. (3.8. fejezet, 8. táblázat)

4. *West szindrómás és CP-s gyermekek esetén is végeztek műtétet farmakorezisztencia esetén? Ezek aránya és hatékonysága hogyan viszonyul a nem CP-s West szindrómás betegekéhez?*

Két esetben került sor epilepszia-műtétre a CP-s és West-szindrómás csoportban. A jelenleg 14 éves fiú 3,5 éves korában esett át hemispherotomián jobb oldali kiterjedt gyrificatiós zavar miatt. A műtét során szövődmény lépett fel. A fiú jelenleg sem rohammentes. A másik betegünket West-szindróma, majd farmakoterápiára nem reagáló Lennox-Gastaut-szindróma miatt kezeltük, 11 éves korában került műtétre. Kiterjedt jobb oldali kéregfejlődési rendellenesség miatt hemispherotomián esett át. A műtét sikerült, a jelenleg 21 éves, közepes fokban értelmi sérült fiú rohammentes lett. A nem CP-s és West-szindrómás csoportban egy lánybetegünk került műtétre Pécsen 4 éves korában bal oldali temporo-occipitalis lokalizációjú corticalis dysgenesis miatt.

5. *A vigabatrin okozta látótér szűkület/retinopathia egy ismert mellékhatás. Azonban ennek mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Felmerült a taurin deficiencia szerepe is. Ezzel kapcsolatban voltak-e vizsgálatok, mérések vagy esetleg taurin szupplementáció a gyermekeknél?*

A vigabatrin látótérszűkületet okozó mellékhatását először felnőtteken figyelték meg. Maguire és mtsai 32 tanulmány elemzése során azt találták, hogy 1678 vigabatrint szedő beteg 44 %-ában alakult ki látótérszűkület; felnőtteknél gyakrabban (52%), gyermekeknél valamivel ritkábban (34%). A vizsgálatok szerint a magasabb dózisban és hosszabb ideig adott vigabatrin kezelés fokozza a látótérszűkület kialakulásának rizikóját. (Johnson, 2022)

A látótérszűkületet okozó folyamat pathomechanizmusával kapcsolatban merült fel a taurin szerepe. A taurin relatíve magas koncentrációban található a retinában, összehasonlítva az egyéb szövetekkel. A taurin nélkülözhetetlenül szükséges a retina fejlődéséhez. A taurin hiánya a retina degenerációját okozza állatkísérletekben. Taurin adásával normális szintű taurin koncentráció érhető el a plazmában, ennek ellenére a taurin szupplementációja nem tudja kivédeni a retina károsodását.

A vigabatrin a GABA-transzamináz irreverzibilis inhibitora. Az epilepsziás gyermekek alacsony retina taurin szintjét okozhatja a GABA magas szintje a retinában. A GABA a taurin transzporter kompetitív gátlója és teljes mértékben meg tudja akadályozni a taurin felvételét a retinába. (Police, 2020)

Spelbrink és mtsai (2016) nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns eltérést a vigabatrint szedő, az egyéb antiepileptikum kezelésben részesülő és azon gyermekek plazma taurin szintjében, akik egyáltalán nem szedtek antiepileptikumot. A plazma taurin szintjét viszont életkorfüggőnek találták. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy vigabatrin kezelés mellett a plazma taurin szintje normális marad. Mindezek alapján feltételezhető, de kétséget kizáróan nem bizonyítható, hogy a taurin szupplementációja nem szükséges a vigabatrin kezelés ideje alatt.

A gyakorlatban nem adunk extra taurint a vigabatrint szedő csecsemőknek vagy fiatal gyermekeknek, hanem igyekszünk az epilepsziás spasmusok szanálása után minél rövidebb idő alatt leállítani a vigabatrin kezelést és ezzel megelőzni a látótérdefektus kialakulását.

A kutatók felteszik a kérdést, hogy vannak-e olyan rizikófaktorok, amelyek különösen érzékennyé teszik a vigabatrint szedő beteget a látótérszűkület kialakulására. Úgy tűnik, hogy a perinatális korban elszenvedett stroke lehet egy ilyen rizikófaktor. Feltételezhető, hogy a hypoxiás-ischaemiás agykárosodás retina diszfunkciót is okoz (McFarlane, 2020)

Maguire MJ, Hemming K, Wild JM et al. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia*. 2010;51(12):2423-31. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02772.x.

Jonsson H, Lehto M, Vanhatalo S et al. Visual field defects after vigabatrin treatment during infancy: retrospective population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(5):641-648. doi: 10.1111/dmcn.15099.

Police A, Shankar VK, Murthy SN. Role of Taurine Transporter in the Retinal Uptake of Vigabatrin. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(5):196. doi: 10.1208/s12249-020-01736-7.



Spelbrink EM, Mabud TS, Reimer R, Porter BE. Plasma taurine levels are not affected by vigabatrin in pediatric patients. *Epilepsia*. 2016;57(8):e168-72. doi: 10.1111/epi.13447.

McFarlane MT, Wright T, McCoy B et al. Retinal defect in children with infantile spasms of varying etiologies: An observational study. *Neurology*. 2020;94(6):e575-e582. doi: 10.1212/WNL.0000000000008686.

6. Az anti-NMDAR encephalitis nem is annyira ritka kórkép. Gyakran pszichiátriai tünetekkel/pszichózissal indul. Van-e adat arra vonatkozólag, hogy gyermekgyógyászatban az esetek hány százaléka kerül (gyermek)pszichiátriára és mennyi idő telik el a diagnózis felállításáig?

Az antitest-mediált autoimmun encephalitisek incidenciája a gyermekpopulációban 1,5:1 millió, több kutató szerint valószínűleg alábecsült ez az érték. (de Bruijn, 2020) A gyermekek autoimmun encephalitis betegsége különbözik a felnőttekétől, mert például gyakrabban kezdődik tisztán neurológiai tünetekkel (többnyire convulsiók). A legfőbb pszichiátriai tünetek a következők: a magatartás változásai (repetitív vagy sztereotip viselkedés, agitáció, agresszivitás, dühkitörések, személyiségváltozások, gátlástalanság, az alvási és evési szokások megváltozása), a hangulat zavarai (szorongás, ingerlékenység), a beszéd megváltozása (mutizmus, echolalia) és a pszichotikus tünetek (hallucinációk, érzécsalódások). A korrekt diagnózis felállítása gyakran szenved késedelmet (Dalmau, 2018). Mindezek miatt egységes irányelvekre, konszenzusra van szükség (Dale, 2017; Cellucci, 2020; Shekunov, 2020).

Egy horvát munkacsoport számolt be az anti-NMDAR encephalitis diagnózisának jelentős késedelméről három betegükben. Egy 17 éves lány pszichiátriai tünetei miatt számos antipszichotikumot kapott, anti-NMDAR encephalitis diagnózisa 4 évvel az első tünetek megjelenése után született meg. Egy 19 éves lányt gyakori status epilepticus miatt hospitalizáltak kb. évente egyszer, 8 év múlva derült fény anti-NMDAR encephalitisére. A harmadik betegnek 16 éves kora óta észlelték magatartásváltozását és görcseit, a korrekt diagnózist 13 hónap múlva állították fel. (Sulentic, 2018)

Véleményem szerint az autoimmun encephalitis diagnózisának felállítása gyakrabban késik a felnőtt betegek esetében, mint a gyermekeknél. Ennek egyik oka lehet, hogy a gyermekekben vagy serdülőkben gyakran convulsio a bevezető neurológiai tünet, és a beteg gyermekneurológushoz kerül, aki megpróbálja megfejteni a görcs okát. A pszichiátriai tünetekkel jelentkező beteg részletes egyéni/családi anamnézise és az észlelt tünetek gondos megfigyelése segít a helyes diagnózis felállításában. A PTE KK Gyermekgyógyászati Klinikán a bevett gyakorlat az, hogy gyanús pszichiátriai tünetek esetén a gyermekpszichiáterek először organikus kivizsgálást kérnek a gyermekneurológustól.

de Bruijn MAAM, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM et al. Pediatric autoimmune encephalitis: recognition and diagnosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e663. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000682>

Cellucci T, Van Mater H, Graus F et al. (2020) Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e663. doi:10.1212/NXI.0000000000000663

Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol* 2017;30(3):334–344. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000443>

Dalmau J, Graus F (2018) Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 378(9):840–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>

Shekunov J, Blacker CJ, Vande Voort JL, Tillema JM, Croarkin PE, Romanowicz M (2020) Immune mediated pediatric encephalitis—need for comprehensive evaluation and consensus guidelines. *BMC Neurol* 20(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-1605-y>


Sulentic, V., Petelin Gadze, Z., Derke, F. *et al.* The effect of delayed anti-NMDAR encephalitis recognition on disease outcome. *J. Neurovirol.* 24, 638–641 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0648-y>

7. A cannabis használat okozta (autoimmun) encephalitis összefüggésére kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Milyen adat támogatja ezt az elméletet?

A cannabis használat és az anti-NMDAR encephalitis közötti összefüggés lehetőségét felvetettük egy szerhasználó 17 éves betegünk kapcsán; a hipotézisünk az volt, hogy a CB receptorok túlstimulációja vezethet az immunrendszer kóros működéséhez, de ennek bizonyítása nem történt meg.

Köszönöm Klivényi Péter Professzor Úr bíráló megjegyzéseit, kérdéseit és annak méltánylását, hogy a disszertációm tükrözi klinikai orientáltságomat. Tisztelettel kérem Professzor Urat válaszaim elfogadására.

Pécs, 2022. 09. 12.

  
dr. Hollódy Katalin  
egyetemi tanár