

# Ritka örökletes anyagcsere-betegségek diagnosztikája: laboratóriumi vizsgálati megközelítések

Szabó Eszter ■ Balogh Lídia dr. ■ Szabó Attila dr. ■ Szatmári Ildikó dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Az örökletes anyagcsere-betegségek ritka genetikai kórképek, amelyeket változatos klinikai megjelenés, biokémiai és genetikai komplexitás jellemez. A kórképek száma és megjelenésük széles spektruma miatt a diagnózis felállítása sok esetben jelentős kihívás elé állítja a gyakorló klinikusokat és a laboratóriumi szakembereket egyaránt. Számos esetben a korai diagnózison és a szükséges terápia beállításán múlik a tartós neurológiai tünetek vagy akár a korai halál elkerülése az ezekben a kórképekben szenvedő betegeknek. Ezért elengedhetetlen, hogy a szakemberek felismerjék az örökletes anyagcsere-betegségekre jellemző tüneteket, és optimálisan tudják kihasználni a szükséges laboratóriumi vizsgálati lehetőségeket a kezdeti diagnózis felállítása érdekében. Ebben az összefoglalóban egy áttekintést próbálunk adni a követendő laboratóriumi diagnosztikai lépésekről olyan esetekben, amikor felmerül egy örökletes anyagcsere-betegség gyanúja. A klinikai tünetek felismerése mellett elengedhetetlen a szükséges laboratóriumi diagnosztikai lépések és az ezekhez tartozó laboratóriumi vizsgálatok ismerete is. Az eredményes munkához mindenképpen szükséges a klinikusok és laboratóriumi szakemberek együttműködése.

Orv Hetil. 2017; 158(48): 1903–1907.

**Kulcsszavak:** újszülöttkori szűrés, örökletes anyagcsere-betegségek, laboratóriumi diagnosztika

## Diagnostics of inborn errors of metabolism: laboratory approaches

Inherited errors of metabolism are rare genetic disorders characterized by diverse clinical and biochemical phenotypes. The complexity of signs and symptoms often presents a challenge for both clinicians and laboratory specialists. In many cases, prevention of permanent neurological symptoms or death in patients presenting these disorders is dependent on early diagnosis and introduction of appropriate therapy. For professionals it is indispensable to be familiar with the major clinical signs of inborn errors of metabolism and with the necessary and available laboratory studies to achieve an early diagnosis. The review tries to give a way of approach, diagnostic algorithm of laboratory measurements for the correct diagnosis in inherited errors of metabolism. The combination of biochemical and clinical signs, results of special metabolic investigations represent a portentous challenge in general practice. For the correct diagnosis of an inherited error of metabolism, the teamwork between clinicians and laboratory specialists is indispensable.

**Keywords:** newborn screening, inherited errors of metabolism, laboratory diagnostics

Szabó E, Balogh L, Szabó A, Szatmári I. [Diagnostics of inborn errors of metabolism: laboratory approaches]. Orv Hetil. 2017; 158(48): 1903–1907.

(Beérkezett: 2017. augusztus 16.; elfogadva: 2017. szeptember 21.)

### Rövidítések

AC = acil-karnitin; acil-CoA = acil-koenzim A; Cit = citrullin; DBS = (dried blood spot) szárított vércseppminta; GALT = galaktóz-1-fosfo-uridil-transzferáz enzim; hTSH = humán thyreoidestimuláló hormon; Ile = izoleucin; IVA = izovaleri-

ánsav-aciduria; Leu = leucin; MCT = közepes hosszúságú, szénatomszámú trigliceridek; Met = metionin; MMA = metilmalonsav-aciduria; Orn = ornitin; PA = propionsav-aciduria; Phe = fenilalanin; tGal = totál galaktóz; Tyr = tirozin; Val = valin

## Magyarázat

A karnitínészterek jelölése „C”, és egy szám jelenti a karnitín-molekulához kapcsolódó oldallánc szénatomszámát, kettős-pont és szám a telítetlen kötések mennyiségét pozíciótól függetlenül, „DC” a kettős karbonsavakat (például glutársav), „OH” pedig a hidroxilációt. Például C18:2-OH 18 szénatomos, két kettős kötést tartalmazó és hidroxilált zsírsavoldallancot jelent. A szabad karnitint C0 jelöli.

A veleszületett anyagcsere-betegségek hátterében az intermediér anyagcsereutakban szerepet játszó fehérjéket kódoló gének mutációi állnak. Erre a betegségcsoportra döntően autoszomális, recesszív öröklésmenet jellemző, így a családi anamnézis rendszerint negatív. A fehérjék funkcióvesztése miatt az adott útvonalban szerepet játszó metabolitok szintje megváltozik, és ennek következtében alakul ki a klinikai kép. A betegség kimenetele a legtöbb esetben a gyorsan felállított diagnózison, illetve a megfelelő személyre szabott terápia beállításán és annak betartásán múlik [1].

Örökletes anyagcsere-betegség gyanúja felmerülhet az újszülöttkori szűrés során tünetmentes újszülöttek esetében, kritikus állapotú betegeknel vagy krónikus tünetekkel rendelkező betegek esetében egyaránt [2].

## Veleszületett anyagcsere-betegségek újszülöttkori szűrése

Magyarországon 2007 októbere óta 26 örökletes anyagcsere-betegségre van újszülöttkori szűrés (1. táblázat). A vizsgálat során a speciális szűrőpapírra szárított vér-

cseppből (DBS) négy vizsgálatra kerül sor: teljes galaktóz és humán thyreoideastimuláló hormon (hTSH) szintjének mérése, biotinidázaktivitás-meghatározás, valamint tömegspektrometriás méréssel aminosav- és acil-karnitín-profil felvétele [3].

A szűrés során észlelt pozitív eredmény esetén az eltérést mutató metabolit/metabolitcsoport alapján felmerülő örökletes anyagcsere-betegség gyanújának igazolására szelektív megerősítő vizsgálatokat szükséges végezni. Ezen vizsgálatok egy része a már rendelkezésre álló szárított vércseppből elvégezhető, úgynevezett „*second-tier*” vizsgálat (például galaktóz-1-foszfo-uridil-transzferáz [GALT]-aktivitás meghatározása emelkedett galaktózsint esetén vagy szukcinil-aceton-szint-mérés emelkedett tirozinszint esetén). Legtöbbször azonban örökletes anyagcsere-betegség gyanúja esetén többlépcsős megközelítésre, vagyis további mintavételre, illetve vizsgálatra van szükség.

## Szelektív laboratóriumi vizsgálatok örökletes anyagcsere-betegségekben

A hypoglykaemia, hyperammonaemia, metabolikus acidosis, plazma kvantitatív aminosav-, illetve vizeletszervessav-profilban található eltérések a legfontosabb klinikai tünetek/laboratóriumi eredmények közé tartoznak, amelyek pillérei a helyes diagnózis felállításának. Az újszülöttkori szűrés pozitív eseteiben is, csakúgy, mint a tüneteket mutató beteg esetében, egy vizsgálati panelt (2. táblázat) ajánlott alkalmazni. Ismert, hogy az örökletes anyagcsere-betegségek enzimatis, metabolikus és

1. táblázat | A magyarországi újszülöttkori szűrésben szereplő kórképek és vezető metabolitjaik

Betegségcsoport	Kórképek	Fő metabolitok
Aminoacidopathiák	Phenylketonuria Thyrosinaemia Jávorfászörp-betegség Homocystinuria Citrullinaemia Arginoszukcinát-aciduria	Phe Tyr Leu Met Cit, Orn Cit, Orn
Organikus aciduriák	Malonsav-acidaemia Propionsav/metilmalonsav acidaemia Izovaleriánsav-acidaemia Glutársav-acidaemia (I, II, III) Metilkrotonil-CoA-karboxiláz-hiány 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liáz-hiány Biotinidázhiány	C3DC C3 C5 C5DC C5OH C5OH, C5:1 Enzimaktivitás
Zsírsav-oxidációs zavarok	Rövid szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz-hiány Középszénláncú acil-CoA-dehidrogenáz-hiány Hosszú szénláncú hidroxi-acil-CoA-dehidrogenáz-hiány Nagyon hosszú szénláncú acil-CoA-dehidrogenáz-hiány	C4 C8 C16OH C14, C14:1
A karnitíntranszport zavarai	A karnitíntranszport zavara Karnitín-palmitoil-transzferáz-hiány (I, II)	C0, AC C16, C18, C18:1
Szénhidrátmetabolizmus-zavar	Galactosaemia	tGal
Endokrin megbetegedés	Congenitalis hypothyreosis	hTSH

2. táblázat | Vizsgálati panel örökletes anyagcsere-betegség gyanúja esetén

Vérglükózsztint
Vérgázanalízis
Plazmaammónia-szint
Plazmalaktátszint (piruvátszint)
Plazma kvantitatív aminosavprofil
Szérumelektrolit-profil
Vizeletketontestek
Vizeletszervessav-profil
Vizeletaminosav-profil

klínikai fenotípusait számos faktor befolyásolhatja. Az optimális állapot, amelyben az abnormalitások felismerhetők, kórképenként nagyon eltérő lehet. A külső meghatározó tényezők figyelembevétele, amelyek befolyásolják a kulcsmetabolitok koncentrációját (például: éhezés, tápanyagfelvétel, infekció) minden esetben elengedhetetlen [2].

### Hypoglykaemia

A tünetekkel jelentkező hypoglykaemiás esetekben a diagnózis korrekt felállításához elengedhetetlen a megfelelő laboratóriumi vizsgálatok elvégzése, hogy a kiváltó ok meghatározásra kerüljön. A differenciáldiagnosztika része az esetlegesen háttérben álló hormonális zavarok kivizsgálása. Az örökletes anyagcserezavarok esetében *hypoglykaemia* leggyakrabban a szénhidrát-anyagcsere zavarai (glikogenolízis/glükoneogenezis) és a zsírsav-oxidációs zavarokban jelentkezik. Ezekben a kórképekben a hypoglykaemia, hepatomegalia és laktátacidosis a jellemző tünetegyüttes, ami éhezés kapcsán súlyosbodhat.

Zsírsav-oxidációs zavarokban az akadályozott ketogenezis miatt a hypoglykaemia tipikusan nonketotikus. Célszerű a DBS acil-karnitin- és vizeletszervessav-profil mellett a szérumkarnitinszintet is megmérni. A zsírsav-oxidációs folyamat elakadása következtében a vérben felhalmozódó acil-koenzim A (acil-CoA) által fokozott mértékben megkötött karnitin másodlagos karnitinhiányhoz vezethet [4–6].

### Hyperammonaemia

Az egyik legfontosabb irányadó laboratóriumi eredmény az örökletes anyagcsere-betegségek differenciáldiagnózisában a *plazmaammónia-szint*. A szignifikáns hyperammonaemiával járó betegségek listáján az örökletes anyagcsere-betegségek, mint ureaciklus-zavarok, organikus aciduriák, vezető helyen állnak, a mért ammóniaszint gyakran meghaladja az 1000  $\mu\text{mol/l}$  értéket. A tünetek megjelenésének időpontja fontos információ lehet: a 24 óráss életkor előtt jelentkező szimptomás hyperammonaemia a piruvát-karboxiláz-hiány, illetve néhány organi-

kus aciduria (például metilmalonsav-aciduria) esetében jellemző. Hasonlóan 24 óráss életkor előtt megjelenő hyperammonaemia jellemző a neonatalis tranzien hyperammonaemiára is. A 24 óráss kor után jelentkező súlyos hyperammonaemia az ureaciklus zavarára utal. Metabolikus acidosisal együtt az emelkedett plazmaammónia-szint organikus aciduriát valószínűsít inkább, az ureaciklus-zavarok jellemzően respiratorikus alkalosisal járnak. Minden esetben, függetlenül az acidosis meglététől, a vizeletszervessav-profil meghatározása és a plazmaaminosav-vizsgálat a diagnosztikus folyamat elengedhetetlen eleme.

Emelkedett plazmaammónia-szint jelentkezhet egyéb, nem örökletes anyagcsere-betegség esetében is (májelégtelenség, szepszis, perinatalis asphyxia), ilyenkor azonban az eltérés jellemzően kisebb mértékű [7–9].

### Metabolikus acidosis

Igen fontos laboratóriumi jellemzője az örökletes anyagcsere-betegségek legtöbbszörének a *metabolikus acidosis*. Organikus aciduriák (például metilmalonsav-aciduria, propionsav-aciduria, izovaleriansav-aciduria), zsírsav-oxidációs zavarok esetében találkozhatunk ilyen sav-bázis eltéréssel. Organikus aciduriák esetében a jellemző, vizeletből mérhető szervessav-metabolitok mellett a plazmalaktátszint is gyakran emelkedett [10, 11].

Primer laktátacidosis a piruvátmetabolizmus zavaraira és a légzésilánc-betegségek csoportjára jellemző. Normális vizeletszervessav-profil mellett mért emelkedett laktátszint esetén segítségünkre lehet a plazmapiruvátszint mérése, illetve a laktát/piruvát arány számolása. A normális ( $\leq 25$ ) laktát/piruvát arány a glükoneogenezis, illetve a piruvátdehidrogenáz működésében bekövetkezett hibára, míg az emelkedett arány piruvátkarboxiláz-hiányra, légzésilánc-betegségre, mitochondriális myopathiára utalhat [7, 12, 13].

Kiemelendő, hogy a betegség súlyosságától függetlenül, nem minden örökletes anyagcsere-betegség jár hyperammonaemiával vagy metabolikus acidosisal. Például a cerebrális organikus aciduriákat vagy a nonketotikus hyperglycinaemiát súlyos progresszív központi idegrendszeri diszfunkció jellemzi, de sem hyperammonaemia, sem metabolikus acidosis nem kíséri. A 2. táblázatban felsorolt vizsgálatokat minden olyan esetben szükséges elvégezni, amikor felmerül örökletes anyagcsere-betegség gyanúja, abban az esetben is, amikor sem hyperammonaemia, sem metabolikus acidosis nem mérhető [14].

### Plazma és vizelet kvantitatív aminosavprofil

Az aminosavszintek elemzése a speciális, szelektív metabolikus analízisek egyik alapvizsgálata. Aminoacidopathiák és energiametabolizmus-zavarok gyanúja esetén mindig indikált mérés csoport. A vizsgálat hozzájárulhat az epileptikus encephalopathiák tisztázásához, egyes ve-

3. táblázat | Főbb anyagcserebetegség-csoportok azonosítása

Betegség	Jellemző laboratóriumi eredmények
Glükoneogenezis zavarai, glikogéntárolási betegségek	Hypoglykaemia, emelkedett laktát-szint, szérumbiotinidáz-enzimaktivitás
Organikus aciduriák (MMA, PA, IVA stb.)	Emelkedett <i>anion gap</i> -pel járó metabolikus acidosis; emelkedett plazma- és vizeletketonszintek; változóan emelkedett plazmaammónia és -laktát; kóros DBS acil-karnitin- és vizeletszervessav-profil
Ureaciklus-zavarok	Erősen emelkedett plazmaammónia-szint metabolikus acidosis nélkül; karakterisztikus vizeletmetabolit megjelenése (orotsav); kóros plazmaaminosav-profil
Jávorfászörp-betegség	Emelkedett <i>anion gap</i> -pel járó metabolikus acidosis, kóros plazmaaminosav-profil
Nonketotikus hyperglycinaemia	Kóros plazma/liquor aminosavprofil; normális ammóniaszint, sav-bázis egyensúly
Aminoacidopathiák	Kóros plazmaaminosav-profil
Zsírsv-oxidációs zavarok	Hypoglykaemia ketonuria nélkül, emelkedett <i>anion gap</i> -pel járó laktatacidosis; kóros DBS acil-karnitin- és vizeletszervessav-profil (dikarbon-sav-aciduria)

sebetegségek diagnózisához, és fontos eszköz a fehérjeszegény diéta utánkötésében. Az eredmények értékelésekor elengedhetetlen az aktuális metabolikus státusz figyelembevétele, mert a referenciaértékek, ha másként nincs jelölve, éhgyomri állapotra vonatkoznak (négy-hat órával az utolsó étkezést követően). Postprandialis az esszenciális aminosavak szintje emelkedik meg, hosszabb éhezést követően pedig az elágazó aminosavak (Val, Ile, Leu) szintje nő [15].

### Vizeletszervessav-profil

Az organikus savak meghatározása vizeletből indokolt lehet ismeretlen metabolikus krízis vagy hepatopathia esetén, ideg- és izomrendszeri betegségek tisztázása céljából, progresszív tüneteket mutató multiszisztémás betegségekben, valamint konkrét organikus aciduria, aminoacidopathia vagy zsírsv-oxidációs zavar esetén. A meghatározáshoz általában megfelelő egy bármely napszakban vett spontán vizelet; mivel azonban a mért értékeket kreatininre normalizálják, javasolt reggeli első vizeletet vizsgálni. A laboratóriumi eredmények értelmezéséhez minden esetben fel kell tüntetni a kérlapon a beteggel kapcsolatos egyéb fontos információkat (például vörösvértest- vagy plazmatranszfúzió, *per os* vagy parenteralis táplálás, gyógyszerek, egyéb érdemi laboreltérések), mert például magas-közepes hosszúságú szénatomszámú trigliceridet (MCT) tartalmazó tápszer fo-

gyasztása emelkedett vizeletdikarbon-sav-ürítéshez vezethet [16, 17].

Az örökletes anyagcsere-betegségekhez, illetve betegcsoportokhoz tartozó laboratóriumi eredmények összegzését a 3. táblázat mutatja be.

### Következtetés

Az örökletes anyagcsere-betegségek ugyan ritka kórpeknek számítanak, de kumulatív előfordulásuk (1:5000) miatt elengedhetetlen a diagnosztikai rutinban történő figyelembevételük. Fontos hangsúlyozni, hogy megfelelő kezelés alkalmazásával jelentősen javítható, megelőzhető a tünetek kialakulása/progressziója. Ezek a betegségek gyakran akut, életet veszélyeztető krízisek formájában jelentkeznek, amelyek azonnali speciális intervenciót igényelnek. Ez jelentős kihívás mind a gyermekgyógyászati, mind az általános gyakorlatban, mert a változatos genetikai hibák és biokémiai útvonalak nehezítik a speciális diagnosztikai stratégiák és terápiák naprakész ismeretét [2, 18, 19].

Hazánkban kvantitatív aminosavprofil- és vizeletszervessavprofil-meghatározás a legtöbb kórházi laboratóriumban nem elérhető, ezek a vizsgálatok az anyagcsere-betegségekkel foglalkozó központokban végezhetőek el (például a két kijelölt magyarországi szűrőközpontban, Budapesten és Szegeden). A metabolikus szakemberek, klinikusok és laboratóriumi dolgozók segítséget tudnak nyújtani a klinikai tünetek alapján a laboratóriumi leletek értelmezésében, valamint a sürgősségi protokollok alkalmazásában és a végső diagnózis felállításában.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Sz. E.: Az irodalmi adatok feldolgozása, tapasztalati tudással való összevetés és következtetés, vizeletszervessav-profil összefoglalása. B. L., Sz. A.: Tanácsaikkal segítették a közlemény elkészítését. Sz. I.: Az adatok és következtetések alapján a dolgozat strukturálása és megírása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

### Irodalom

- [1] Blau N, Duran M, Gibson KM, et al. (eds.) Physician's Guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2014.
- [2] Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism. 3rd edn., Friedrichsdorf (Germany). Milupa Metabolics GmbH, Stuttgart, 2011.
- [3] Papp F, Rózsa M, Wittmann Gy, et al. Newborn screening for metabolic diseases and their clinical features [Anyagcsere-betegségek újszülöttkori szűrése és klinikai jellemzőik.] Egészségtud. 2011; 55: 19–37 [Hungarian]

- [4] Ghosh A, Banerjee I, Morris AA. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 575–580.
- [5] Maduemem KE. Medium-chain acyl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency (MCADD): a cause of severe hypoglycaemia in an apparently well child. *BMJ Case Rep*. 2016; Nov 30; 2016. pii: bcr2016217538. [Epub ahead of print]
- [6] Scholte HR, Rodrigues Pereira R, de Jonge PC, et al. Primary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1990; 28: 351–357.
- [7] Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: E69.
- [8] Endo F, Matsuura T, Yanagita K, et al. Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood. *J Nutr*. 2004; 134(6 Suppl): 1605S–1609S; discussion 1630S–1632S, 1667S–1672S.
- [9] Olpin SE. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36: 645–658.
- [10] Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, et al. Amino acid metabolism in patients with propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35: 65–70.
- [11] Mahoney MJ. Organic acidemias. *Clin Perinatol*. 1976; 3: 61–78.
- [12] Cook P, Walker V. Investigation of the child with an acute metabolic disorder. *J Clin Pathol*. 2011; 64: 181–191.
- [13] Debray FG, Mitchell GA, Allard P, et al. Diagnostic accuracy of blood lactate-to-pyruvate molar ratio in the differential diagnosis of congenital lactic acidosis. *Clin Chem*. 2007; 53: 916–921.
- [14] Kölker S, Burgard P, Sauer SW, et al. Current concepts in organic acidurias: understanding intra- and extracerebral disease manifestation. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36: 635–644.
- [15] Søvik O. Inborn errors of amino acid and fatty acid metabolism with hypoglycemia as a major clinical manifestation. *Acta Paediatr Scand*. 1989; 78: 161–170.
- [16] Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, et al. „Classical organic acidurias”: diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med*. 2017; 17: 305–323.
- [17] Tserng KY, Griffin RL, Kerr DS. Distinction of dicarboxylic aciduria due to medium-chain triglyceride feeding from that due to abnormal fatty acid oxidation and fasting in children. *Metabolism* 1996; 45: 162–167.
- [18] Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, et al. Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2002; 25: 531–546.
- [19] Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: A Guide to Diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: 69–78.

(Szatmári Ildikó dr.,

Budapest, Bókay J. u. 53–54., 1083

e-mail: szatmari.ildiko@med.semmelweis-univ.hu)

# NOTA

## Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

### A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

#### Mi a NOTA?

Napivizit Orvosi Tudástár Alkalmazás

#### Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

#### Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéné és Pszichoszomatika.

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. *Lege Artis Medicinae*, *Hypertonia és Nephrologia*, *Ideggyógyászati Szemle*.

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

[nota.hu](http://nota.hu)

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken: [journals@akademiai.hu](mailto:journals@akademiai.hu) / [hirdetes@akademiai.hu](mailto:hirdetes@akademiai.hu)



**Akadémiai Kiadó**  
A Wolters Kluwer Csoport tagja

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246  
[www.akademiai.hu](http://www.akademiai.hu) / [www.akademiai.com](http://www.akademiai.com)



AKADÉMIAI KIADÓ