

Thalidomid (Contergan) okozta végtaghiányos rendellenesség Magyarországon?

GIDAI JÁNOS DR.¹ ■ BÁCS ÉVA DR. ■ CZEIZEL ENDRE DR.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Budapest II. Kerületi Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat, Röntgen és „Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése” Alapítvány, Budapest

Esetismertetés: Genetikai tanácsadónkban egy 47 éves, komplex végtaghiányos rendellenességben szenvedő nő jelentkezett és szakvéleményben kérte annak igazolását, hogy végtaghiányos rendellenességét a thalidomid (Contergan) nevű gyógyszer okozta. Édesanyja az ő születésével végződő terhességében állítólag szedte ezt a gyógyszert, amit Nyugat-Németországban élő nővérétől kapott. A thalidomid radialis-tibialis típusú végtaghiányos rendellenességet idéz elő, amely gyakran társul fülkagyló- és más rendellenességekkel. A thalidomidra jellemző végtaghiányos és más fejlődési rendellenesség azonban nála nem volt észlelhető. A nő komplex végtag-rendellenessége az úgynevezett FFU-komplexnek felelt meg, mivel femurhypoplasia (F), fibulahypoplasia (F) az V. és IV. lábujj hiányával mindkét alsó végtagján, valamint ulnaris hypoplasia (U) az V. és IV. ujj hiányával a jobb felső végtagon volt észlelhető, más fejlődési rendellenesség nélkül. Emellett schizophrenia miatt kezelték. Így az a korábban elfogadott feltételezés, hogy végtaghiányos rendellenességét a thalidomid okozta, kizárható volt.

Kulcsszavak: thalidomid (Contergan), humán teratogén gyógyszer, végtaghiányos rendellenesség, FFU (femur-fibula-ulna hypoplasia) komplex

Thalidomide (Contergan) induced limb deficiency in Hungary?

Case report. A 47 year old female with severe deficiency of three limbs visited our Genetic Counselling Clinic and asked us to give her a certificate that her complex limb deficiency was caused by thalidomide (Contergan). According to her explanation, her mother used this drug during pregnancy which was given to her by her sister lived in West Germany. The characteristic signs of thalidomide embryopathy are: radial type limb deficiency including most severe forms of phocomelia and amelia, ear abnormalities. In the case of this woman, however, FFU (femoral-fibula-ulna) complex was found: bilateral femur hypoplasia (F), and fibular hypoplasia (F) with the lack of Vth and IVth toes, in addition with ulnar hypoplasia (U) with the deficiency of Vth and IVth fingers in her right upper limb. The left upper limb was not affected. Besides that, she was treated with schizophrenia. In conclusion, there is no association between the supposed thalidomide use during pregnancy and FFU complex.

Keywords: thalidomide (Contergan), human teratogenic drug, limb deficiency, femoral-fibula-ulna complex

(Beérkezett: 2009. április 23.; elfogadva: 2009. május 11.)

Alapítványunk genetikai tanácsadóját 2005. október 26-án komplex végtaghiányos nő kereste fel. 1958. december 5-én született, és elmondása szerint édesanyja az ő születésével végződő terhessége alatt az akkori NSzK-ban élő nővérétől kapott gyógyszert szedett nyugtatóként. Édesanyja az ő fejlődési rendellenességgel történt születése után e készítményt Contergan néven említette. E gyógyszer szedésének azonban semmilyen orvosiilag dokumentált nyoma nincs, így szedésének időpontja sem tisztázható utólag édesanyja terhessége alatt. A végtaghiányos nő elmondása alapján orvosi leleteiben e fejlődési rendellenességét a Contergan gyógyszer jól ismert teratogén hatásával magyarázták (pél-

dául „Contergan okozta 2 o-i av-i hiánnyal született”, Vaszary Kolos Kórház, Ortopédiai Ambulancia, 2005. április 25.) és az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet is ezt a diagnózist fogadta el („Vélemény: Contergan okozta fejlődési rendellenességgel született”, 2004. 09. 16.).

Magyarországon soha nem engedélyezték a Contergan forgalmazását, így idáig – a nemzetközi megkeresésekkor – azt az álláspontot képviseltük, hogy Magyarországon egyetlen „Contergan-bébi” sem született. Lehet, hogy mégis? A hozzánk forduló nő jelentkezésének az oka az volt, hogy a németországi illetékesektől kártérítést kívánt kapni szakvéleményünk alapján.

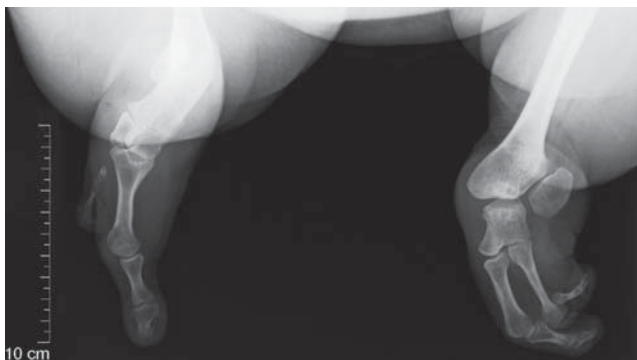
Esetismertetés

A 47 éves nő édesanyja terhességének 39. hetében 2950 grammal jött a világra. Azonnal érzékelték, hogy négy végtagja közül háromban súlyos végtaghiányos rendellenesség van. Itt most alsó végtagjainak jelenlegi állapotát mutatjuk be (1. ábra), amely megfelel születéskori állapotának, mivel alsó végtagjain később semmiféle orvosi beavatkozás nem történt. A jobb felső végtagon a IV. és V. ujj hiányzik, a II. és III. ujjak úgynevezett karomállásúak. A bal felső végtag épnek tűnik. A korábbi röntgenfelvételek nem minden szempontból tűntek alkalmasnak az értékelésre, ezért ezeket megismételtük.

A medence AP felvételén mindkét oldali os ischií hypoplasiás, az ízvápák sekélyek, csaknem verticalisak, tengelyük elfordult. Mindkét oldali femurfej csontmagja külön fejlődött, az ízvapa felső szélének magasságában jobb oldalon 12 mm, bal oldalon 19 mm átmérőjű kerekded árnyékként ábrázolódik. Mindkét oldali femurnak a trochantericus régiója hypoplasiás és deformált. A jobb femur diaphysise jelentősen megrövidült, a tibia hypoplasiás, szabálytalan kezdeményével synostosist alkot, lateral és dorsal felé nyitott mintegy 120 fokos tengelyeltéréssel. A patella és fibula nem fejlődött ki. A lábtőcsontok megrövidültek, a thalus, a II–V. metatarsusok és phalanxok hiányoznak. Az I. metatarsus és phalanxok is rövidültek. Bal oldalon a femur rövidült, distalis vége



1. ábra | Az alsó végtagok rendellenességének látható megnyilvánulása



2. ábra | Az alsó végtagok röntgenfelvétele

hypoplasiás, deformált. A patella, a tibia, a fibula nem fejlődött ki. A lábtőcsontok közül kettő szabálytalan, feltehetően ezek a thalus és calcaneus kezdeményei. Az I–II. metatarsus, valamint a II. ujj alapperce hypoplasiás és deformált. A többi lábközépcsont nem fejlődött ki (2. ábra). A csontok méisztartalma csökkent.

A jobb kéz kétirányú felvételén az ulna distalis vége mérsékelten hypoplasiás. A kéztő- és kézközépcsontokon, valamint az ujjperceken redukciós rendellenesség látható: a proximális kéztőcsontok közül az os lunatum, a triquetrum, valamint distalisán az os multangulum minus nem fejlődött ki. Az os scaphoideum hypoplasiás és deformált. A IV. és V. metacarpusok és ujjpercek hiányoznak (3. ábra). A bal felső végtagon érdemleges csontfejlődési zavar nem észlelhető.

A komplex végtaghiányos rendellenességben szenvedő nőn más látható fejlődési rendellenesség nem fordul elő, kiemelendő két fülkagylójának épsége. Az aszimmetrikusan jelentkező végtaghiányos rendellenességre jellemzően ugyanakkor a két testrészt némileg eltérő fejlettségű, ami különösen emlőjén érzékelhető.

A bel- és ideggyógyászati vizsgálat nem tárt fel semmiféle kórosat, külön említést érdemelnek az eltérés nélküli agyidegek. Ezzel szemben évek óta pszichiátriai gondozásban részesül schizophrénia miatt.

Megbeszélés

A bemutatott esetünk értelmezése érdekében röviden összefoglaljuk a végtaghiányos rendellenességek fontosabb kategóriáit és típusait [1]:

I. *Haránthiányos* rendellenességek

a) Amputációs (terminalis transvers) típus. A leggyakoribb; csak egy végtagot érint, főleg a felső végtagot; nem öröklődik. Ritkán társul más fejlődési rendellenességekkel.



3. ábra | A jobb felső végtag röntgenfelvétele

b) Lefűződéses (amniogen) típus. Általában több végtagot érint, gyakran társul syndactyliával, nem öröklődik.

II. *Hosszanti (longitudinalis)* hiányos rendellenességek

a) Radialis-tibialis (praeaxialis vagy hüvelyk-öregujj oldali) típus. Sokkal gyakoribb a felső végtagon, gyakran társul más rendellenességekkel. Ha két vagy több végtagra terjed ki, akkor autoszomális dominánsan öröklődik.

b) Ulnaris-fibularis (postaxialis vagy kisujjoldali) típus. Kétharmaduk egy végtagot érint, a maradék egyharmad több végtagra terjed ki és az FFU-komplexnek felel meg. Ritkán társul más rendellenességgel és nem öröklődik.

c) Rákolló (axiális vagy kéz/láb középhiányos) típus. Az úgynevezett atipikus megnyilvánulásuk a gyakori (80%), amely egy végtagot érint, főleg a felsőt. Az úgynevezett tipikus (20%) több végtagra terjed ki és általában autoszomális dominánsan öröklődik. Nemritkán többes rendellenességek („szindrómák”) részei.

III. *Csontközép (intercalaris)* hiányos rendellenességek

a) A csöves csontok középrésének a hiánya. Általában csak egy végtagot érintenek, csaknem mindig a combcsontot, nem öröklődik, gyakori cukorbeteg terhesek magzatjaiban.

b) Fóka kéz/láb (phocomelia) típus. A legritkább, inkább a felső végtagon fordul elő, nem öröklődik.

Esetünknek FFU-komplexe volt, amely gyakran csak két vagy három végtagot érint, és amelynek a lényege a femur- (F) hypoplasia és a fibula- (F) hypoplasia, általában az V. és IV. ujjak hiányával és az ulna- (U) hypoplasia, csaknem mindig az V. és IV. ujj hiányával [2, 3, 4]. Mindezek a jellegzetességek súlyos formában megtalálhatók esetünkben, ilyenkor a fejlődési zavar kisugárzik a másik oldal felé is. Az FFU-komplex típusú végtaghiányos rendellenesség oka pontosan nem ismert, de az újabb kutatások a PAX homeobox „géncsomagnak” tulajdonítanak jelentőséget létrejöttében.

A thalidomid: alpha-(N-phthalimid)-glutaramid gyógyszert Contergan néven az NSzK-ban a Grunenthal Gyógyszergyár 1957. október 1-jével kezdte forgalmazni, elsősorban szedatívumként. Váradosoknak külön is ajánlották a „másállapotukkal” kapcsolatos idegi-lelki problémák orvoslására. Sőt, annyira nem találták toxikusnak, hogy egy idő után recept nélkül is kiadták a gyógyszertárak. 1960-ban vették észre a végtaghiányos rendellenességek számának emelkedését az NSzK-ban. Dr. Widukind Lenz 1961. november 15-én kelt levelében írta meg a gyógyszergyár illetékesének, hogy vizsgálatai szerint e rendellenességekért a Contergan a felelős. A gyógyszergyár illetékesei nemigen fogadták el véleményét, ezért Lenz professzor november 20-án, sajtóértekezleten is közzétette kutatásainak eredményét. Ennek hatására a Grunenthal Gyógyszergyár 1961. november 27-én kivonta a forgalomból a gyógyszert, nyolc

hónappal később e szörnyű végtaghiányos „járvány” meg is szűnt. Addig azonban az NSzK-ban 5000-nél is több ilyen végtaghiányos gyermek született, és az egész világon 8500-ra teszik az áldozatok számát [5, 6, 7].

A thalidomid (Contergan) okozta végtaghiányos rendellenességre elsősorban a radialis-tibialis típus a jellemző, amelynek súlyos formája phocomelia, sőt, amelia képében is megjelenhet. Ha a gyógyszert a magzati élet 27. és 30. napja között szedték, a felső végtagon alakult ki ez a rendellenesség, ha a 30. és 33. nap között, akkor az alsó végtagon. A thalidomid okozta végtaghiányos rendellenességhez gyakorta társult a külső fül (fülkagyló) rendellenessége (anotia, microtia, dysplasia), esetleg facialis haemangioma, a nyelőcső vagy duodenum elzáródása és a szív Fallot-tetralógiája. Az esetek többségében tehát e gyógyszer többszörös fejlődési rendellenességet okozott. (Az utóbbiakat szokás szindrómának nevezni, helytelenül. A szindróma megnevezést ugyanis csak az ismeretlen eredetű többszörös rendellenességek vagy tünetegyüttesek észlelésekor helyes használni. E körkép megnevezése ezért a „thalidomid-kór”, ahogy a Down-kór megnevezése is így vált elfogadottá.) Ezenkívül a részletesebb kivizsgálás gyakorta tárt fel a fülkagyló-rendellenességtől független hallásromlást, a testi növekedés és az értelmi fejlődés kismértékű visszamaradását (IQ=95) és az agyidegek funkcionális érintettségét. Ezzel szemben a pszichiátriai bajok a thalidomid-kórra nem jellemzőek, esetünk schizofreniáját ezért független körképnek tartjuk.

Mindezek alapján bizonyosan állítható, hogy páciensünknek nem thalidomid-kórja, hanem FFU-komplex típusú végtaghiányos rendellenessége van, amely semmiféle kapcsolatban nem lehet az édesanyja által állítólag szedett Contergan nevű gyógyszerrel.

Irodalom

- [1] Czeizel, A. E., Evans, J. A., Kodaj, I. és mtsa: Congenital limb deficiencies in Hungary. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1994.
- [2] Kühne, D., Lenz, W., Pedersen, D. és mtsa: Defekt von Femur und Fibula mit Amelia-Peromia oder ulnaren Strahldefekten der Arme. Ein Syndrom. Humangenetik, 1967, 3, 244–263.
- [3] Lenz, W., Zygulska, M., Horst, I.: FFU complex: An analysis of 491 cases. Hum. Genet., 1993, 91, 347–356.
- [4] Czeizel, A. E., Vitéz, M., Kodaj, I. és mtsa: Causal study of isolated ulnar-fibular deficiency in Hungary, 1975–1984. Am. J. Med. Genet., 1993, 46, 427–439.
- [5] Lenz, W.: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet, 1962, i, 271–272.
- [6] Lenz, W., Knapp, K.: Die Thalidomide-Embryopathie. Dtsch. Med. Wschr., 1962, 87, 1232–1242.
- [7] Lenz, W.: A personal perspective on the thalidomide tragedy. Teratology, 1992, 46, 417–418.

(Czeizel Endre dr.,
Budapest, Törökvész lejtő 32., 1026
e-mail: czeizel@interware.hu)