

Lehetséges összefüggés egy autizmus spektrum-zavarban érintett gyermek metilfenidát-kezelése és az azt követően kialakult gynaecomastia között

Kollárovics Nóra dr.^{1, 2} ■ Nagy Péter dr.³ ■ Balázs Judit dr.^{4, 5}

¹Semmelweis Egyetem, Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola, Pszichiátria Program, Gyermekpszichiátriai Kórképek Vizsgálata Munkacsoport, Budapest

²Nemzetközi Cseperedő Alapítvány, Budapest

³Bethesda Gyermekkorház, Figyelemhiányos Hiperaktivitás Zavar (ADHD) Ambulancia, Budapest

⁴Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológiai Intézet, Fejlesztés- és Klinikai Gyermekpszichológia Tanszék, Budapest

⁵Bjorknes University College, Oslo, Norvégia

Bár a figyelemhiányos hiperaktivitási zavar kezelése során alkalmazott metilfenidát-monoterápiával összefüggésben jelentkező gynaecomastiáról bizonyos nemkívánatos hatások adatbázisai beszámolnak, a szakirodalom áttekintése alapján ez idáig mindössze 5 esettanulmányt publikáltak a témában. Tanulmányunkban egy autizmus spektrum-zavarral és figyelemhiányos hiperaktivitási zavarral egyaránt diagnosztizált gyermek esetét mutatjuk be, akinél 6 hónapon át tartó, folyamatos metilfenidát-monoterápiájával összefüggésben kétoldali gynaecomastia kialakulását tapasztaltuk. A kezelés azonnali leállítása mellett 10 napos klomifénkezelés történt. A metilfenidát-terápia azonnali leállítását követően 14 nappal a gynaecomastia mindkét oldalon visszahúzódott. 3 hónapos, gyermekpszichiátriai szempontból gyógyszermentes időszakot követően a metilfenidát-terápia újraindítása történt, de 1 hónap elteltével a nem kívánt mellékhatás ismét jelentkezett. A metilfenidát-terápia és a gynaecomastia kialakulása közötti kapcsolat számos mechanizmussal kapcsolatban kérdéseket vet fel. Gyermekpszichiátriai szempontból érdekes kérdés, hogy releváns lehet-e a gyógyszeres terápia következményeként kialakuló nemkívánatos mellékhatás megjelenésében az autizmus spektrum-zavar és a figyelemhiányos hiperaktivitási zavar komorbid fennállása. A jelenség hátterében felmerül továbbá a neuroendokrin-immunológiai rendszer szabályozásának esetleges megváltozása. Esettanulmányunk felhívja a gyakorló orvosok figyelmét a metilfenidát-terápia alkalmazása mellett potenciálisan kialakuló gynaecomastia monitorozására.

Orv Hetil. 2021; 162(42): 1703–1708.

Kulcsszavak: figyelemhiányos hiperaktivitási zavar, autizmus spektrum-zavar, metilfenidát, gynaecomastia

Possible association between methylphenidate treatment in a child with autism spectrum disorder and subsequent gynecomastia

Although gynecomastia associated with methylphenidate monotherapy in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder has already been reported in some adverse event databases, based on a review of the literature it appears that only five case reports have been published. In our study, we present the case of a child diagnosed with both autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder, who developed bilateral gynecomastia in association with continuous methylphenidate monotherapy for 6 months. With immediate cessation of methylphenidate therapy, clomiphen treatment was given for 10 days. A total of 14 days after cessation of methylphenidate treatment gynecomastia receded on both sides. After a methylphenidate drug-free period of 3 months, methylphenidate therapy was restarted, but 1 month later the side effect reappeared. The relationship between methylphenidate and the development of gynecomastia raises questions about a number of mechanisms. From a child psychiatrist point of view, it is an interesting question whether the presence of comorbid autism spectrum disorder and attention deficit/

hyperactivity disorder may be relevant in the onset of adverse events by medication. The phenomenon may also be caused by altered regulation of the neuroendocrine-immune system. Our case report draws the attention of practicing physicians to monitoring of potential gynecomastia during methylphenidate therapy.

Keywords: attention deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, methylphenidate, gynecomastia

Kollárovc N, Nagy P, Balázs J. [Possible association between methylphenidate treatment in a child with autism spectrum disorder and subsequent gynecomastia]. *Orv Hetil.* 2021; 162(42): 1703–1708.

(Beérkezett: 2021. február 1.; elfogadva: 2021. március 23.)

Rövidítések

ADHD = (attention deficit/hyperactivity disorder) figyelemhiányos hiperaktivitási zavar; ADHD-RS = (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV) Figyelemhiányos Hiperaktivitási Zavar Pontozóskála IV.; ASD = (autism spectrum disorder) autizmus-spektrum-zavar; DHEA-S = dehidroepiandrosteron-szulfát; DSM-5 = (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition) A mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve, 5. kiadás; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; FSH = folliculusstimuláló hormon; LH = luteinizáló hormon; MINI-KID = (Mini International Neuropsychiatric Interview for Children) Gyermekek Mini Nemzetközi Neuropszichiátriai Interjú; SDQ = (Strengths and Difficulties Questionnaire) Képességek és Nehézségek Kérdőív

A figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) a leggyakrabban előforduló idegrendszeri fejlődési zavarok egyike a gyermekpszichiátriában; a pszichés nehézségek miatti segítségkérés 30–50%-a kifejezetten erre a problémára irányul [1, 2]. Az ADHD krónikus állapot, mely folyamatos kezelést, ellenőrzést igényel [3]. A stimulánsok – például a metilfenidát – alkalmazása a leggyakoribb farmakológiai terápia az ADHD kezelésében [4]. Számos tanulmány támasztja alá a metilfenidát-terápia hatékonyságát az ADHD kezelésében [5], használata autizmus-spektrum-zavar (autism spectrum disorder, ASD) fennállása esetén is javallott [6]. Szintén széleskörűen ismertek a metilfenidát leggyakoribb mellékhatásai, így az emelkedett pulzus és vérnyomás, az álmatlanság, a csökkent étvágy, a fogyás, a hasi fájdalom, a fejfájás, az ingerlékenység, a szorongás, a sírásra való hajlam, motoros titek [7].

A gynecomastia a mirigyszövet megnagyobbodása a férfielőben. A tünet megjelenése újszülöttkorban, pubertaskorban fiziológiás [8]. Praepubertaskorban a leggyakrabban idiopathiás, de patogén eredetű is lehet [9]. Ritkábban előfordul, hogy a patológiás emlőmegnagyobbodást bizonyos gyógyszerek (például a szív- és érrendszerre ható gyógyszerek, antibiotikumok, onkológiai készítmények vagy pszichoaktív szerek) alkalmazása vagy szerhasználat okozza. A pszichoaktív gyógyszerek

közül idesorolhatók az amfetaminok, a diazepam, a metildopa, a fenitoin, a rezerpin, a triciklikus antidepresszánsok, a haloperidol, valamint az atípusos antipszichotikumok [9, 10].

A metilfenidát-terápia és a gynecomastia megjelenése közötti összefüggés tekintetében a szakirodalom áttekintése során elsősorban esettanulmányok voltak fellelhetőek, összesen 5 publikációt találtunk. Emellett két összefoglaló tanulmányban szerepel specifikusan a metilfenidát a gynecomastiával összefüggésben: ezek egyike általánosságban számol be a tünet kialakulásának lehetséges farmakológiai okairól, míg a másik posztmarketingadatok elemzésére fókuszál.

Bowman és mtsai [11] közleményében említésre kerül lehetséges ok-okozati összefüggés, az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatalának (FDA) a „Nemkívánatos események jelentési rendszere” elnevezésű adatbázisában akkor fellelhető 8 regisztrált eset alapján. A munkacsoport elemzése alapján *Maciejewski és mtsai* [12] később ugyanezen adatbázis használata révén – amely ekkor már 35 regisztrált esetet tartalmazott a metilfenidát alkalmazása mellett kialakuló gynecomastia tekintetében – az adatok feldolgozását követően ugyanakkor arra a következtetésre jutottak, hogy nincs szignifikáns összefüggés a metilfenidát-használat és a gynecomastia kialakulása között.

Hoebenaren és mtsai [13] tanulmányukban egy 8 éves, ADHD-ban érintett fiú esetét mutatják be, akinél bizonytalan időtartamú metilfenidát- (30 mg/nap) és melatonin- (5 mg/nap) kezelés mellett egyoldali gynecomastia alakult ki. Endokrinológiai betegsége nem volt, ugyanakkor családi anamnézisében szerepelt praepubertalis kétoldali gynecomastia előfordulása. Műtéti kezelés történt; az esettanulmányban nincs információ további metilfenidát-alkalmazásról.

Ensat és mtsai [14] esettanulmányukban egy ADHD-ban érintett, praepubertaskorú kisfiú esetéről számolnak be, aki 4 éves korától fogva részesült metilfenidát-kezelésben (10 mg/nap), és akinél 6 éves korában alakult ki gynecomastia. A gyermek 12 éves korában mastectomia vált szükségessé. Kiemelendő azonban, hogy a szerzők nem számolnak be esetleges társbetegség fennállásáról, továbbá a gyermek endokrinológiai státusáról, illetve a metilfenidát-terápia folytatásának részleteiről sem.

Coskun és mtsai [15] egy 10 éves, ADHD-val és szociális szorongásos zavarral küzdő gyermek esetét publikálták, akinek kezelése során metilfenidát (18 mg/nap) és paroxetin (10 mg/nap) kombinált gyógyszeres terápiát alkalmaztak. A gyógyszeradagok beállítása során mindkét esetben dóziszemelést történt, 54 mg/nap dóziséig a metilfenidát-, 20 mg/nap dóziséig a paroxetinterápia esetében. 6 hónappal az utolsó dóziszemelést követően, illetve több mint 1,5 évvel a kombinált gyógyszeres kezelés megkezdése után kétoldali gynaecomastia volt azonosítható, amely „feltehetően több hónap alatt alakult ki” a szerzők beszámolója szerint. A tanulmány szerint valamennyi releváns endokrin paraméter a normáltartományon belül volt, a családi anamnézis negatív volt gynaecomastia és egyéb endokrinológiai betegségek tekintetében. A gyermek gyógyszeres terápiáját leállították, ám a tünet több mint fél éven át fennmaradt, az utolsó gyermekpszichiátriai megjelenés is ekkor volt.

Almis és mtsai [16] egy 9 éves, ADHD-ban érintett fiú esetét publikálták, akinél 23 napon át tartó metilfenidát-terápiát (18 mg/nap) követően alakult ki gynaecomastia. Endokrin paraméterei a normáltartományon belül voltak, családi anamnézise negatív volt gynaecomastia és egyéb endokrinológiai betegségek vonatkozásában.

Karayagmurlu és mtsai [17] a közelmúltban publikáltak esettanulmányukat egy 15 éves, ADHD-diagnózisú serdülő fiú kapcsán. A fiút több mint 2 évvel ezelőtt diagnosztizálták ADHD-val, akkor metilfenidát-terápia beállítása történt. Az elmúlt 2 évben a fiatal együttműködése minimális volt, gyógyszerét nem szedte, gondozása nem valósult meg. Ismételt megjelenése és gondozásba vétele során metilfenidát-terápia ismételt beállítása történt 27 mg/nap, majd 1 hónap elteltével 36 mg/nap dózisban. Következő kontrollja során – 1 hónap elteltével – emlőfeszülésről és emlőnövekedésről számolt be, amely pszichésen is megterhelő volt számára. Endokrinológiai vizsgálata során prolaktinszintje normálértéket mutatott, érzékenység vagy tejszorgás sem volt észlelhető. Kétoldali gynaecomastia fennállása igazolódott. A metilfenidát-terápia azonnali elhagyását követően atomoxetinterápia indítása történt, melyet gyermekpszichiátriai állapotromlás miatt később riszperidonterápiával egészítettek ki. A fiatal gynaecomastiája visszahúzódott, kombinált atomoxetin-riszperidon terápia mellett gyermekpszichiátriai szempontból is kompenzálódott.

Jelen közleményünkben bemutatjuk egy ASD-ban és ADHD-ban egyaránt érintett gyermek esetét, akinél metilfenidát-monoterápiát követően tapasztaltuk gynaecomastia kialakulását.

Esetbemutató

Körtörténet és diagnosztika

A gyermekpszichiátriai gondozása kezdetén 10 éves kisfiú kivizsgálását a területi Pedagógiai Szakszolgálat kezdeményezte a Vadaskert Gyermekpszichiátriai Kórház

és Szakambulancia (Budapest) intézményében figyelmi és tanulási, valamint a társas kommunikáció és a társas beilleszkedés területein észlelt nehézségek miatt, amelyek már bölcsődés- (2 éves) kora óta tapasztalt családja.

Prae-, peri- és postnatalis anamnézise negatív, fejlődéstörténetéből egyenetlen mozgás- és beszédfejlődés, sztereotip mozgások (lábujjhegyen járás, repkedés) emelkedő ki. Szomatikus és familiáris anamnézise negatív. Kiemelendő, hogy a gyermek szülei elváltak, édesanyjával, anyai nagyszüleiével, illetve testvérével él egy háztartásban, édesapjával a kapcsolattartás rendszeres.

Szülei visszaemlékezése szerint a gyermek 3 éves kora körül már szembeütő volt, hogy bár felnőtt szófordulatokkal, választékosan fejezi ki magát, nehézségei vannak az önkifejezés terén (például nem kér segítséget, nem jelzi a fájdalmat, stb.). Szűk körű érdeklődés és repetitív játéktevékenység jellemezte, emellett szenzoros érzékenység is megjelent auditív modalitásban. Kortársaihoz nem kapcsolódott, közösségben hamar elfáradt, frusztrálódott. Iskolai tanulmányait 6 évesen kezdte meg, iskolai teljesítménye azonban elmaradt a kortársaiéhoz képest, elsősorban figyelemkoncentrációs nehézségei miatt. Kudarcélményei mentén másodlagos hangulati tünetek jelentek meg. Iskolai problémái miatt a területi Pedagógiai Szakszolgálat vizsgálta; intelligenciavizsgálata alapján átlag-magas övezeti intellektus került megállapításra.

Gyermekpszichiátriai diagnosztikája során hetero- és autoanamnézis-felvétele, kétszemélyes helyzetben történő exploráció, kortárs közösségben való viselkedésmegfigyelés történt, emellett az alábbi, diagnosztikus munkát, differenciáldiagnózist segítő eszközöket használtuk: Gyermek Mini Nemzetközi Neuropszichiátriai Interjú (Mini International Neuropsychiatric Interview for Children: MINI-KID) [18, 19], Figyelemhiányos Hiperaktivitási Zavar Pontozóskála IV. (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV – ADHD-RS) [20], valamint Képességek és Nehézségek Kérdőív (Strengths and Difficulties Questionnaire – SDQ) szülői változat [21, 22].

A diagnosztikus folyamat végén ASD és ADHD komorbid fennállása volt megerősíthető.

Terápia

A diagnosztikus folyamat eredményei alapján a következő komplex terápiás javaslatot tettük, melyet a gyermek és édesanyja egyaránt elfogadtak: autizmus-specifikus szociális-kommunikációs készségfejlesztés és vizuális eszköztár bevezetése, kognitív viselkedésterápia hangulatzavar-fókusszal, illetve metilfenidát-monoterápia megkezdése naponta 20 mg, hosszú hatású készítmény formájában, *per os*. A komplex terápia mellett a gyermek figyelemkoncentrációs kapacitása és feladathelyzetben történő együttműködése javult, a tanórákat teljes időtartamukban követni tudta, házi feladatait el tudta készíte-

ni. A gyermekpszichiátriai gondozás során rendszeresen felvett ADHD-RS alapján tüneteit gyógyszeres terápia mellett kompenzálta. Kiemelendő, hogy a gyermek a gyógyszeres terápia megkezdését követő 2 hétben enyhe étvágycsökkenésről számolt be, súlyvesztés ezt azonban nem kísérte. Egyéb mellékhatásról a család a gyógyszerbeállítást követő 1 hónap elteltével nem számolt be. 6 hónap elteltével az édesanya jelezte, hogy a gyermek kétoldali emlőmegnagyobbodásról, illetve -érzékenységről számol be. A metilfenidát-terápia azonnali leállítása mellett gyermekendokrinológiai vizsgálata történt: a dokumentáció szerint az emlők tapintásos vizsgálata során mindkét emlő almányi, mirigyes tapintatú volt, érintésre a gyermek fájdalmat jelzett. Az endokrinológiai szakvélemény alapján a tünetek „inkább a pubertás kezdeti fázisára jellemző átmeneti, de kezelhető állapot” jeleként voltak értelmezhetőek. Az endokrinológus szakorvos javaslata alapján a gyermek 10 napon át naponta 2×1 tabletta (100 mg/nap) dózisu kломифenterápiában részesült, mellyel – a metilfenidát-terápia leállítását követően 14 nappal – a gynaecomastia a jobb oldalon visszahúzódott; a bal oldali emlőben még észlelhető volt mirigyes tapintat, ezért a gyermekendokrinológus a kломifénkúra ismétlése mellett döntött, változatlan dózisban. 1 hónap elteltével endokrinológiai kontrollja során a gyermek panasza- és tünetmentes volt, vizsgálata további endokrinológiai gyógyszeres terápiát nem indikált. Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy a kломifénkezelést a gyermeket vizsgáló gyermekendokrinológus indikálta, a dokumentáció alapján ’Tbl. Clostiltbegyt’ formájában. Kliensünk gyermekpszichiátriai gondozása folytatódott, 3 hónap gyógyszermentes időszakot követően – tekintettel arra, hogy kezdődött az iskolai tanév, és a gyermek ADHD-tünetei számos területen ismét funkciókárosodást okoztak, illetve figyelembe véve az endokrinológiai szakvéleményt – a gyermek metilfenidát-terápiáját szoros gyermekpszichiátriai kontroll mellett visszaállítottuk. A gyermek ADHD-tüneteit illetően ismét azonnali javulás volt tapasztalható, 1 hónappal a metilfenidát-monoterápia visszaállítása után azonban ismét kétoldali gynaecomastia alakult ki; emiatt a metilfenidát-terápia azonnali leállítása mellett ismételt gyermekendokrinológiai kontrollra került sor, melynek alkalmával a fizikális vizsgálat keretében mindkét emlőben baracknyi mirigyes állomány volt tapintható. Gyermekendokrinológus javaslatára vérből történő hormonszintvizsgálat (LH, FSH, tesztoszteron, ösztadiol, DHEA-S, prolaktin) történt; a normáltartománytól való eltérés semelyik vizsgált hormon tekintetében nem mutatkozott. A páciens 10 napon át ismét naponta 2×1 tabletta (100 mg/nap) dózisu kломifenterápiát kapott; rendszeres gyermekendokrinológiai kontrollja történt, amely a tünetek ismételt megjelenésétől számítva 4 hónap elteltével volt lezárható. Tekintettel arra, hogy gyermekpszichiátriai indikációjú gyógyszeres terápia nélkül a gyermek ADHD-tünetei markáns – másodlagos hangulati tünetképzéshez vezető – funkciókárosodást okoztak, atomoxetin-monoterápia

felépítése történt a gyermek testtömegének megfelelő 80 mg/nap fenntartó dózissal. Atomoxetinmedikáció mellett a gyermek az ADHD tekintetében kompenzálttá vált, 18 hónapon át tartó nyomon követése során sem gynaecomastia, sem egyéb mellékhatás nem jelentkezett.

Megbeszélés

A gynaecomastia az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) által jóváhagyott, metilfenidát hatóanyag-tartalmú készítmények alkalmazási előiratában megtalálható a „ritka mellékhatások” kategórián belül, vagyis – a hatósági meghatározás alapján – 10 000-ből legalább 1 esetben, de 1000-ből kevesebb mint 1 esetben fordul elő; ennek a besorolásnak a bizonyítékalapja azonban nem nyilvánvaló. Ugyanakkor annak ellenére, hogy az FDA „Nemkívánatos események jelentési rendszere” elnevezésű adatbázisában 2016-ig 35, metilfenidát-alkalmazással összefüggő gynaecomastia esetet regisztráltak [12], a metilfenidát hatóanyag-tartalmú készítményeknek az FDA által jóváhagyott jelenlegi és nemrég felülvizsgált alkalmazási előirataiban a gynaecomastia nem szerepel a lehetséges mellékhatások között [23] (1. táblázat).

A fentiek alapján úgy tűnik, hogy a különféle nemzeti gyógyszerügyi hivatalok mint hatóságok által jóváhagyott dokumentumok is ellentmondanak egymásnak a metilfenidát-kezelés és a gynaecomastia közötti esetleges összefüggés témakörében. További bizonytalanságot jelenthet, hogy a gynaecomastia mint tüneti jelenség szakirodalma is csak korlátozott információt nyújt ebben a vonatkozásban, illetve hogy kevés számú esettanulmány érhető el, melyek viszont gyakran releváns részleteket mellőznek. Mindezek miatt fontosnak tartottuk, hogy beszámoljunk a témában észlelt klinikai esetünkről.

Kiemelendő, hogy a gyermeknél mind az ASD, mind az ADHD diagnózisa fennállt, illetve hogy kezelése során két külön alkalommal is történt metilfenidát-terápia indítása, mely mindkét esetben gynaecomastia kialakulásához vezetett, míg a gynaecomastia a metilfenidát-terápia leállítását követően mindkét alkalommal regrediált.

Felmerül a kérdés, hogy a komorbid állapotnak (ASD, ADHD) lehet-e esetleg szerepe a metilfenidát-kezelés során jelentkező gynaecomastia kialakulásában. A mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyvének 5. kiadása (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, DSM-5) a korábbi kiadású klasszifikációs rendszerrel ellentétben lehetővé teszi az ASD és az ADHD együttes diagnosztizálását [24]. Ezen változtatást követően módosították az American Academy of Child and Adolescent Psychiatry által kiadott gyakorlati útmutatót is, így abban először szerepelt, hogy ASD fennállása esetén is alkalmazható metilfenidát hatóanyag-tartalmú gyógyszeres terápia. *Posey és mtsai* [25] publikációjukban megemlítik, hogy vizsgálatuk alapján az ASD és az ADHD együttes előfordulása során magasabb volt a mellékhatás miatt leépített gyógy-

1. táblázat | Az elmúlt 10 évben publikált esetek összehasonlító táblázata (Kollárovcis, Nagy, Balázs 2021)

Nem	Életkor	Diagnózis	Fam. end. anamn.	Gyógyszeres terápia (fenntartó dózis)	Metilfenidát-alkalmazás időtartama a gynaecomastia megjelenéséig	Mellékhatás	Kimenetel	
Hoevenaren et al.	Fiú	8 év	ADHD	Prepub. Kétoldali gynaecomastia	mph 30 mg/nap melatonin 5 mg/nap	Nincs adat	Egyoldali gynaecomastia	Műtéti kezelés
Ensat et al.	Fiú	12 év	ADHD	Nincs adat	mph 10 mg/nap	2 év	Kétoldali gynaecomastia	Műtéti kezelés (mastectomia)
Coskun et al.	Fiú	10 év	ADHD, szociális szorongásos zavar	Negatív	mph 54 mg/nap paroxetin 20 mg/nap	1,5 év	Kétoldali gynaecomastia	Gynaecomastia utánkötése alatt (fél éven át) nem rendeződött
Almis et al.	Fiú	9 év	ADHD	Negatív	mph 18 mg/nap	23 nap	Kétoldali gynaecomastia	Gyógyszerleállítást követően rendeződött
Karayag-murlu et al.	Fiú	15 év	ADHD	Nincs adat	mph 36 mg/nap	2 hónap	Kétoldali gynaecomastia	Gyógyszerátállítást követően rendeződött

ADHD = figyelemhiányos hiperaktivitási zavar; fam. end. anamn. = familiaris endokrinológiai anamnézis; mph = metilfenidát; prepub = prepubertás

szerez terápiák aránya a kizárólag ADHD-s csoporthoz képest, de mások nem számoltak be hasonló megállapításról. Egy friss, átfogó tanulmány az ADHD-kezelésben használatos összes gyógyszer témájában mindössze 4 randomizált, kontrollált vizsgálat esetében számol be metilfenidát-kezelésről ASD-ben [26]; ezek alapján a mellékhatások tekintetében nem volt eltérés a korábbi tapasztalatokhoz képest. A metilfenidátnak az ASD típusos tüneteire gyakorolt hatásairól is keveset tudunk.

A klinikus számára meglepő lehet, hogy a gynaecomastia kialakulásának hátterében nem volt azonosítható jelentős hormonális eltérés. A bevezetőben ismertetett, korábbiakban közölt 5 esettanulmányból 4 esetben szintén a normáltartományon belül voltak a hormonális paraméterek [13, 15–17], míg 1 esetben erről nincs információ. Endokrinológiai szempontból pozitív családi anamnézis is csak 1 esetben fordult elő [13], 2 tanulmány erről nem tesz említést, 2 tanulmányban pedig kifejezetten jelzik, hogy negatív az endokrinológiai családi anamnézis.

A metilfenidát bevitelétől a gynaecomastia kialakulásáig lezajló pontos mechanizmusokat illetően erős a bizonytalanság. Felmerül a megnövekedett ösztrogénszint vagy az alacsonyabb androgénszint szerepe [27, 28] egyaránt. Fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy *Adriani és mtsai* [29] patkányokon végzett állatkísérleteik alapján metilfenidát beadásával összefüggésben alacsonyabb tesztoszteronértékekről számolnak be.

Tudomásunk szerint hivatalos klinikai ajánlás egyik diszciplínában sincs a témára vonatkozóan. A gyermekpszichiátriai gyakorlatot tekintve – mindhárom szerző gyermekpszichiáter – szakirodalmi ismereteink és a bemutatott eset tapasztalatai alapján úgy gondoljuk, hogy mivel a gynaecomastia súlyos, akár műtéti beavatkozást igénylő formája is megjelenhet, a gondozás során fontos monitorozni, nyomon követni a gynaecomastia kialaku-

lásának jeleit (sternumtáji fájdalom, emlőmegnagyobbzás, tapintásra fájdalmi reakció, érzékenység) és detektálásuk esetén azonnal, véglegesen leállítani a metilfenidát-terápiát. Az ADHD hatékony kezeléséhez alternatívaként rendelkezésünkre áll más hatásmechanizmusú hatóanyag (atomoxetin) is. Eddigi ismereteink alapján úgy véljük, hogy a metilfenidát-terápia beállításának mérlegelése során a pozitív familiáris endokrinológiai anamnézis esetében nehezen jelezhető előre, hogy mekkora a gynaecomastia kialakulásának kockázata. Ugyanakkor a familiáris endokrinológiai anamnézis ismerete elősegítheti a gynaecomastiának mint esetleges mellékhatásnak a fokozott monitorozását, az esetkövetés során a gyakoribb ellenőrzés megtervezését a gondozás során. Megítélésünk szerint a gyermekendokrinológiai gyakorlatban gynaecomastia megjelenése esetén érdemes az anamnézist gyermekpszichiátriai irányban is ellenőrizni.

Esettanulmányunk korlátja, hogy sajnos nem áll rendelkezésünkre ultrahangfelvétel az emlőről. A gyermekendokrinológiai vizsgálat és gondozás részletesebb folyamatáról páciensünk dokumentációja, illetve információ korlátozottan volt elérhető számunkra, a gyermekendokrinológus kollégával nem valósult meg a kapcsolatfelvétel. Limitáció továbbá, hogy a gyermek hormonális laboratóriumi lelete nem áll rendelkezésünkre, illetve hogy a hormonszintek vonatkozásában prospektív követés a rendelkezésünkre álló információk alapján nem történt, ezért a hormonszintek esetleges változásának dinamikáját sem tudjuk bemutatni.

Esettanulmányunk felhívja a gyakorló orvoskollégák figyelmét a metilfenidát-terápia alkalmazása mellett potenciálisan kialakuló gynaecomastia monitorozásának jelentőségére, különösen az ASD és ADHD komorbiditások esetében, hiszen az ASD-ban érintett gyermekeknél – a társas kommunikáció nehézségei, valamint az ön-

monitorozás, a testi változások megfigyelésének esetleges sajátosságai miatt – fokozott annak kockázata, hogy a metilfenidát-terápiában részesülő, autista gyermek kevésbé monitorozza önmagát, nehezebben számol be testi változásairól, esetleg számára kellemetlen vagy fájdalommal járó testérezeteiről.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítésével kapcsolatban a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: K. N.: A szakirodalmi adatok áttekintése és a klinikai tapasztalatok lejegyzése a kézirat elkészítéséhez. N. P.: A szakirodalmi adatok áttekintése és annak lejegyzése. B. J.: A szakirodalmi adatok áttekintése és szakmai szupervízió biztosítása. A disszertáció szempontjainak kialakítása révén mindhárom szerző hozzájárult a kézirat elkészítéséhez. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek pénzügyi és egyéb érdekltségeik nincsenek.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet a Vadaskert Kórháznak, amely közös munkánk szellemi műhelye volt. Köszönjük az érintett fiatalnak és családjának, hogy hozzájárultak az eset megjelentetéséhez.

Irodalom

- [1] Barkley RA. The North American Perspective on attention deficit hyperactivity disorder. *J Aust Educ Develop Psychol.* 1996; 13: 2–23.
- [2] Barkley RA, Cook EH, Diamond A, et al. International consensus statement on ADHD. January 2002. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2002; 5: 89–111.
- [3] Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* 2001; 107: E43.
- [4] Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14: 11–28.
- [5] Santosh PJ, Taylor E. Stimulant drugs. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000; 9: S27.
- [6] Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, et al. Autism spectrum disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2018; 32: 3–29.
- [7] Groenman AP, Schwenen LJ, Dietrich A, et al. An update on the safety of psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16: 455–464.
- [8] Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 375–382.
- [9] Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84: 1010–1015.
- [10] Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. *Can Fam Physician* 2010; 56: 344–345.
- [11] Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 1123–1140.
- [12] Maciejewski M, Lounkine E, Whitebread S, et al. The powers and perils of post-marketing data analysis: quantification and mitigation of biases in the FDA Adverse Event Reporting System. *bioRxiv* 2016; 068692.
- [13] Hoevenaren IA, Schott DA, Otten BJ, et al. Prepubertal unilateral gynecomastia: a report of two cases. *Eur J Plast Surg.* 2011; 34: 395–398.
- [14] Ensat F, Edelbauer M, Wechselberger G. Unilateral gynecomastia in a prepubertal boy. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 197.
- [15] Coskun M, Adak I, Akaltun I. Bilateral gynecomastia in a pre-adolescent boy while under treatment with methylphenidate and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2014; 34: 537–538.
- [16] Almis BH, Almis H, Celik M, et al. Methylphenidate induced gynecomastia in a prepubertal boy: a case report. *Anatolian J Psychiatry* 2016; 17(Suppl 3): 74–76.
- [17] Karayagmurlu A, Varli AT, Coskun M. Gynecomastia: a rare adverse effect of methylphenidate in an adolescent boy. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020; 18: 337–339.
- [18] Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 313–326.
- [19] Balázs J, Bitter I, Hideg K, et al. The Hungarian version of the MINI and MINI Plus. [A MINI és a MINI Plusz kérdőív magyar nyelvű változatának kidolgozása.] *Psychiatr Hung.* 1998; 13: 160–168. [Hungarian]
- [20] DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, et al. ADHD Rating Scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation. Guilford Press, New York, NY, 1998.
- [21] Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 581–586.
- [22] Túri E, Gervai J, Áspán N, et al. Validation of the Hungarian version of the Strengths and Difficulties Questionnaire in an adolescent clinical population. [A Képességek és Nehézségek Kérdőív (SDQ-Magy) validálása serdülőkorú klinikai populációban.] *Psychiatr Hung.* 2013; 28: 165–179. [Hungarian]
- [23] Food and Drug Administration. Label of methylphenidate. FDA, Silver Spring, MD, 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/010187s0771bl.pdf [accessed: March 15, 2021].
- [24] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013.
- [25] Posey DJ, Aman MG, McCracken JT, et al. Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 538–544.
- [26] Reichow B, Servili C, Yasamy MT, et al. Non-specialist psychosocial interventions for children and adolescents with intellectual disability or lower-functioning autism spectrum disorders: a systematic review. *PLoS Med.* 2013; 10: 1001572.
- [27] Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynecomastia. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38: 596–607.
- [28] Braunstein GD, Glassman HA. Gynecomastia. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 1997; 6: 401–404.
- [29] Adriani W, Leo D, Guarino M, et al. Short-term effects of adolescent methylphenidate exposure on brain striatal gene expression and sexual/endocrine parameters in male rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1074: 52–73.

Kollárovcis Nóra dr.,
Budapest, Raoul Wallenberg u. 2., 1. em. 2., 1136,
e-mail: norakollarovics@gmail.com)