

De novo 3p25-deletiós szindróma genotípus-fenotípus vizsgálata

Sarkadi Edina¹ ■ P. Tardy Erika dr.¹ ■ Pikó Henriett dr.³
Tidrenczel Zsolt dr.² ■ Böjtös Ildikó¹ ■ Kósa János dr.³ ■ Simon Judit dr.¹

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Központi Laboratóriumi Diagnosztikai Osztály,
Klinikai Genetikai Részleg, Budapest

²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Genetikai Centrum, Budapest

³Pentacore Laboratóriumok és Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika,
Budapest

A 3p25-deletiós szindróma nagyon ritka genetikai rendellenesség, a nemzetközi szakirodalom jelenleg kevesebb mint 60 esetet ír le. A kórképre általánosan jellemző a növekedési és pszichomotoros visszamaradottság, a microcephalia, a hypotonia, a veleszületett szívfejlődési rendellenesség, a ptosis és micrognathia, de nagyon ritkán előfordulhat klinikai tünetek nélküli megjelenése is. Általában újonnan kialakult rendellenesség, bár egyes esetekben előfordulhat familiáris formája. A kromoszomális töréspont változó helyen fordul elő. Közleményünkben egy 3p25-deletiós szindrómával született gyermek esetét mutatjuk be: a deletiót kariotipizálással és fluoreszcens *in situ* hibridizációval igazoltuk, majd microarray-komparatív genomhibridizálással meghatároztuk a pontos töréspontot és a hiányzó géneket. Az érintett régióban 43 OMIM-gént találtunk, melyek szerepet játszanak a megkésett pszichomotoros és növekedési elmaradásban, valamint az intellektuális zavarban. A genetikai háttér pontos karakterizálása hozzásegít a várható tünetek és a prognózis meghatározásához, egyben támpontot biztosít a jövőbeli terápia tervezéséhez és a személyre szabott fejlesztés kivitelezéséhez.

Orv Hetil. 2022; 163(12): 478–483.

Kulcsszavak: 3p25-deletiós szindróma, arrayCGH, FISH, genotípus-fenotípus

Genotype-phenotype correlation in a newborn with *de novo* 3p25 deletion syndrome

The 3p25 deletion syndrome is a very rare genetic abnormality, characterized by growth and psychomotor retardation, microcephaly, hypotonia, congenital heart defects, ptosis and micrognathia. Less than 60 cases have been published in the literature so far. However, a few patients with normal or mild phenotype have also been described. The majority of the cases are *de novo* mutations, with variable chromosomal breakpoints. We present the case of a newborn infant with 3p25 deletion syndrome, whose genetic analysis was done by karyotyping, fluorescent *in situ* hybridization and array comparative genomic hybridization. The latter method enabled us to define the precise breakpoint and the genes involved in the deletion, thus we could provide information for further clinical management. We identified 43 OMIM genes in the deleted region, which may have a causative effect on the psychomotor and developmental delay and also on the intellectual disability. Exact cytogenomic characterisation of a rare genetic syndrome may allow to employ personalised treatment.

Keywords: 3p25 deletion syndrome, arrayCGH, FISH, genotype-phenotype

Sarkadi E, P. Tardy E, Pikó H, Tidrenczel Zs, Böjtös I, Kósa J, Simon J. [Genotype-phenotype correlation in a newborn infant with *de novo* 3p25 deletion syndrome]. Orv Hetil. 2022; 163(12): 478–483.

(Beérkezett: 2021. augusztus 19.; elfogadva: 2021. szeptember 19.)

Rövidítések

aCGH = (microarray comparative genome hybridization) microarray-komparatív genomhibridizáció; CMA = (chromosomal microarray analysis) kromoszomális microarray-analízis; DNS = dezoxiribonukleinsav; EEG = elektroencefalográfia; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; IUGR = (intrauterine growth restriction) méhen belüli növekedési elmaradás; LoF = (loss-of-function) funkcióvesztés; Mb = megabázis; OMIM = (online Mendelian inheritance of man) a „Mendeli öröklődés emberben” projekt online adatbázisa; RMD = (rippling muscle disease) ritmikus mozgászavar; SNP = (single nucleotide polymorphism) egyszeres nukleotidpolimorfizmus; TBX1 = T-box transzkripció faktor-1

A 3-as kromoszóma p-karjának distalis deletiójáról (3p-szindróma, OMIM: 613792) a szakirodalom nagyon kevés információval rendelkezik. Mostanáig kevesebb mint 60 esetet publikáltak világszerte [1]. A kórkép leggyakoribb velejárai az alacsony születési súly, a microcephalia, a hypotonia, a növekedési és pszichomotoros retardáció, a ptosis és/vagy blepharophimosis és a congenitalis szívbetegség. Általánosságban ez a kromoszómaeltérés újonnan kialakult, *de novo* eredetű, bár egyes esetekben előfordulhat szülőktől örökölt, familiáris formája is [2, 3]. A betegségre jellemző kromoszomális töréspont változó helyen fordulhat elő. A klinikai tünetek és súlyosságuk jelentősen különbözhetnek az egyes esetekben, az enyhétől a nagymértékben érintett egyénekig. A legtöbb páciens közepsúlyos vagy súlyos mentális retardációt mutat, néhány ritka esetben azonban előfordult teljes tünetmentesség is [3]. A közelmúltban a molekuláris módszerekben megfigyelhető technikai fejlődés, mint az array-alapú komparatív genomhibridizálás (aCGH) is: lehetővé teszi a mikroszkóppal nem vagy nehezen azonosítható kromoszómarégiók deletiójának detektálását, a pontos töréspont és a hiányzó gének meghatározását, szemben a hagyományos kromoszómavizsgálattal.

Közleményünkben egy klinikai tüneteket mutató fiúgyermek esetét ismertetjük, akinél elsőként G-sávval és fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) igazoltuk a kromoszómaeltérést a 3p25-pter régióban, majd aCGH-val nagyobb felbontású kromoszómaanalízis során 11 Mb méretű deletiót detektáltunk, és meghatároztuk a prognózist befolyásoló géneket.

Esetismertetés

Az általunk vizsgált fiúgyermek 2020-ban született nem vérrokon, egészséges szülők első gyermekeként. A páciens terhesgondozását és ultrahangvizsgálatait egy területi városi kórházban végezték. Az anya a szüléskor 34 éves volt, a magzati ultrahangvizsgálatok során eltérés nem igazolódott. A gyermek a 37. gestációs héten magzati bradycardia miatt sürgős császármetszéssel jött világra. Születési súlya 1960 g, hossza 44 cm, Apgar-statusa 9/10 volt.

B-csoportú *Streptococcus*ra való anyai pozitívitás miatt ampicillinkezelést kapott, amelyet 24 órással életkorban leukopenia és thrombocytopenia miatt tobramicinnel egészítettek ki. A 3. életnapon a fokozódó thrombocytopenia miatt az ampicillint cefotaximra cserélték; az 5. életnapon cardialis decompensatio és ismeretlen kardiológiai status miatt (apnoék, szívzörej, légzészavar, súlyosbodó thrombocytopenia) a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetbe szállították, ahol atrioventricularis septumdefektus igazolódott. Ezt követően került intézetünk neonatalis intenzív osztályára. Az újszülöttre a kis születési súly és testhossz, kis fejkörfogát és méhen belüli növekedési elmaradás (IUGR) mellett jellemző volt még micrognathia, széles orrgyök, ankyloglossia, négyujjas barázda, clinodactylia, hypospadiasis, hernia inguinalis, mélyen ülő fülek és erőteljesebb tarkóredő, dekompenzált keringés, tachycard szív működés is.

A koponya- és a hasi ultrahangvizsgálat nem mutatott eltérést. A szívultrahang komplett atrioventricularis septumdefektust jelzett, jelentős bal-jobb sönttel. A fejlődésneurológiai és konduktív vizsgálat eredménye szerint IUGR és mérsékelt izomtónus-eloszlási zavar volt megállapítható. A laboratóriumi érvizsgálat veleszületett hypothyreosist igazolt.

Az észlelt minor anomáliák miatt perifériás vérből mintát küldtek genetikai vizsgálatra laboratóriumunkba kariotipizálás, illetve a DiGeorge-szindróma kizárása céljából.

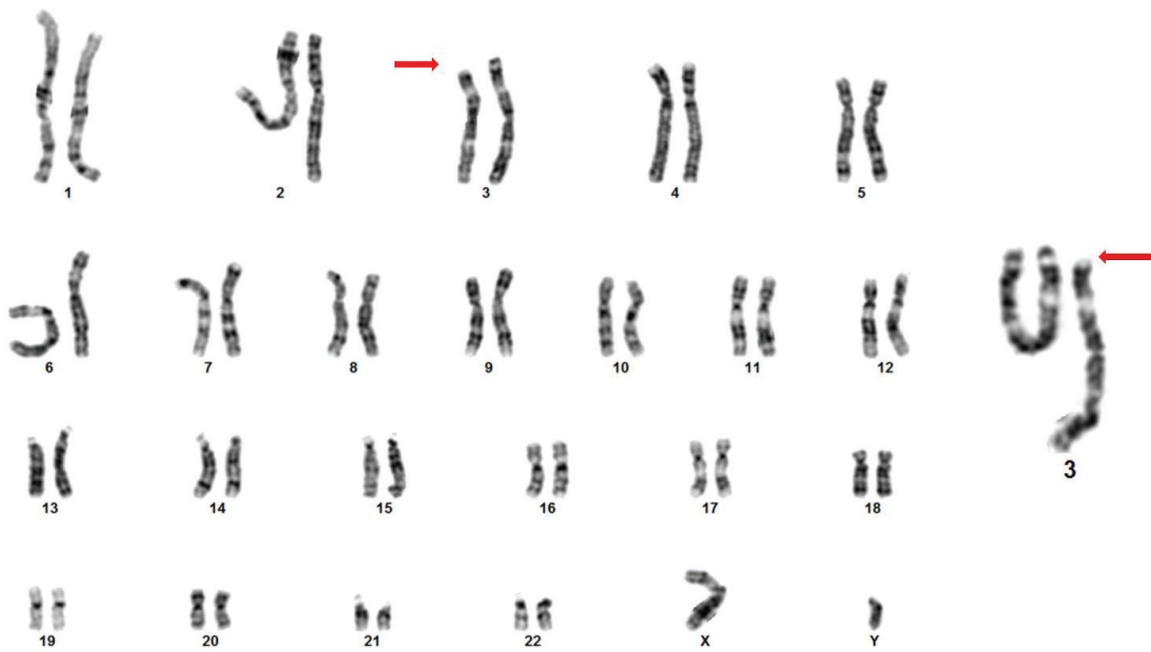
Az 5 hónapos kontroll során a műszeres hallásszűréskor nem reagált, timpanogramja bizonytalan volt. A szemvizsgálat során szintén 5 hónaposan szűk szemrést, bizonytalan tárgykövetést, a bulbusok rendezetlen mozgását, nem konjugált szemmozgást, oldalra tekintéskor nystagmust észleltek. A gyermeknek 5 hónaposan epilepsziás rohama is volt, melyet az EEG és a koponya-ultrahang nem igazolt ugyan, de az otthoni videofelvételek alapján Tegretol-kezelést indítottak, mely kezelést követően epilepsziás görcse nem jelentkezett.

A 8 hónapos kontrollvizsgálaton a gyermek jó általános állapotú volt, fejlődése viszont a standard növekedési táblázat szerint a -4 SD görbét követte. Szemészeti vizsgálata horizontális nystagmust, időnként úszó szemmozgásokat mutatott, és nem fixált. A gyermek izomzata testszerte axiális túlsúllyal hypotoniás, az izomzat trophiája csökkent, ínreflexei renyhék. Sokszor feszít hátra, opisthotonusi tendencia látható. Pszichomotoros fejlődése a korrigált korához képest minden területen jelentősen elmaradt.

Jelenleg a gyermek 1 évesen 68 cm és 6 kg. A septumdefektus spontán zárult, sérvműtétre és cochlearis implantátum beültetésére vár.

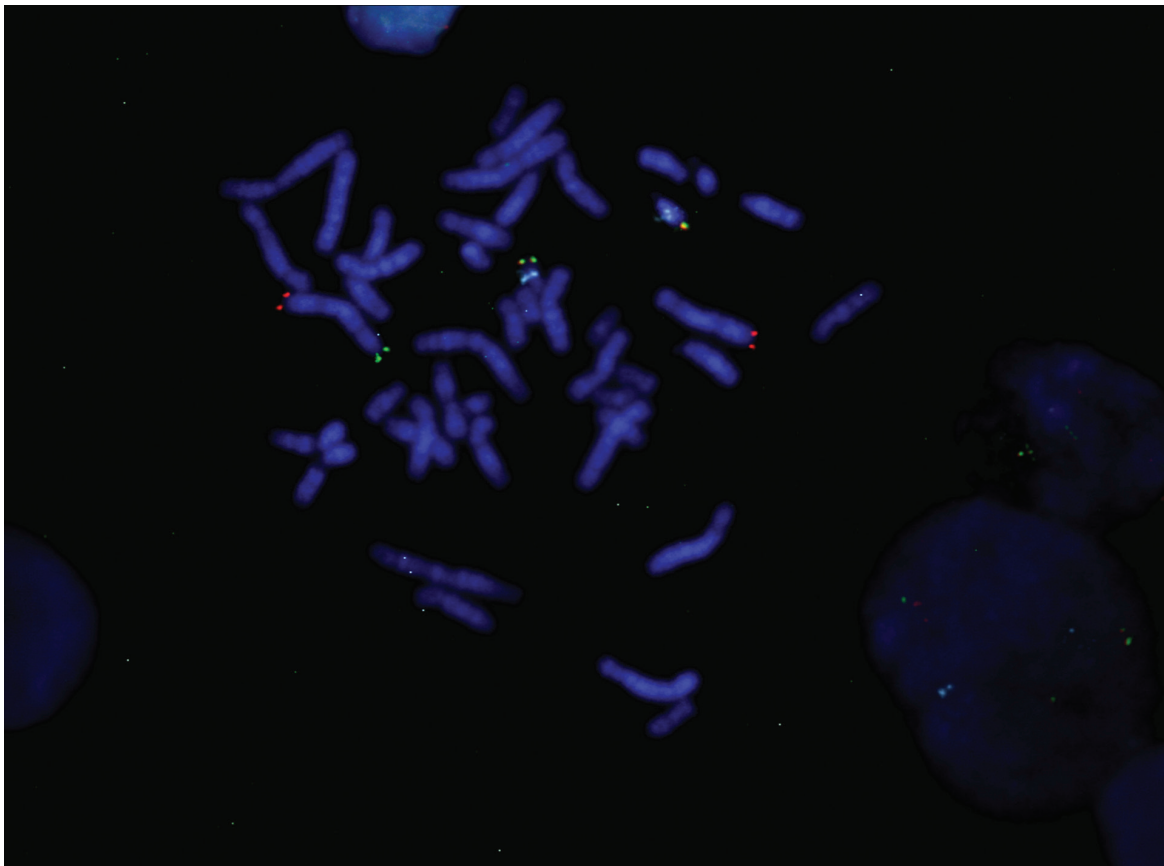
Citogenetikai eredmények

Laboratóriumunkban a lymphocytából végzett klasszikus kromoszóma vizsgálat (G-sáv) mellett a 22q11.21-es kromoszómaszakaszra specifikus TBX1-próbával FISH-t



1. ábra

Perifériás vér lymphocytáiból készült kromoszómapreparátum G-sávos kromoszómaképe. A 3-as kromoszóma rövid (p-) karjának terminális deletiója a citogenetikai vizsgálat során is megfigyelhető volt. Nikon (Tokió, Japán) Eclipse E400 mikroszkópban 100x-os Plan Fluor objektív felhasználásával CytoVision rendszerrel (Leica, Wetzlar, Németország) rögzített kép (nyíllal jelölve a 3-as kromoszóma p-karjának deletiója)



2. ábra

Mikroszkópos felvétel a 3-as kromoszóma szubtelomerikus régióinak és a 22-es kromoszóma szubtelomerikus és BCR-régiójának (Telomark Mix 3, CytoCell) fluoreszcens *in situ* hibridizációjáról. Perifériás vér lymphocytáiból készült kromoszómapreparátum, DAPI-háttérben Telomark Mix 3 (CytoCell), zöld: 3pter, piros: 3qter, kompozit: 22qter, kék: BCR (22q11) festékekkel, Nikon Eclipse E400 mikroszkópban 100x-os Plan Fluor objektív felhasználásával CytoVision rendszerrel rögzített kép

DAPI = 2,4-diamidino-2-fenilindol

is végeztünk a tünetek miatt felmerült DiGeorge-szindróma detektálására.

A vizsgálat 46,XY,del(3)(pter→ p25:) kariotípust igazolt (1. ábra), és kizárta a DiGeorge-szindrómát. A 3-as kromoszóma deletióját szubtelomerikus FISH-vizsgálattal is igazoltuk: a (TeloMark Mix 3; Cytocell, Cambridge, Egyesült Királyság) próbánkkal a 3p terminális régióból csak egy jelet detektáltunk, míg a 3q terminális régióból és a próbánkkal párban lévő 22-es kromoszóma 22q11-es és terminális régióiból 2-2 jelet észleltünk. A szülők kromozómavizsgálata nem mutatott eltérést, így a páciens 3p terminális deletiója *de novo* eredetű: 46,XY,del(3)(pter→p25:).ish del(3)(p26.3)(D3S4559-)dn (2. ábra).

Az alkalmazott laboratóriumi módszerek a mikroszkopos felbontási határ alapján a kromoszómák 550 sávfelbontásában adtak információt, így a deletio során kieső kromozómaszakasz méretét és pontos töréspontját csak becsülni tudtuk. Mivel a feltételezett töréspont tájékán számos olyan génlocus található, amelyek meglétét vagy hiányát a prognózis és az esetleges további terápiák szempontjából fontos lenne tudni, feltétlenül indokoltan láttuk a DNS nagy felbontású elemzésére alkalmas

molekuláris genetikai módszer, az aCGH (CMA, digitális kariotipizálás) elvégzését is.

A molekuláris citogenetikai vizsgálatot SNP-alapú microarray-analízissel végeztük, perifériás vérből izolált genomális DNS-ből Thermo Fisher Scientific CytoScan Array Kit (Waltham, MA, USA), Affymetrix Hibridizációs System és Affymetrix GeneChip Scanner (Santa Clara, CA, USA) (>99% szenzitivitás és specificitás >400 kb kópiaszám-variációkra) használatával. Az adatok kiértékelése Chromosome Analysis Suite programmal (Thermo Fisher Scientific) történt a humán genom GRCh/hg38-as verziója alapján. Az eredmény a 3p26–3p25.3 régióban 10,959 Mb méretű hiányt mutatott: arr[GRCh38]3p26.3p25.3(20213_10979411)x1. A detektált deletio töréspontjai: chr:20213-10979411. Ez a szakasz 43 OMIM-gént tartalmaz, melyekből a 3. ábrán az ismert patogén fenotípussal járó géneket ábrázoltuk.

Megbeszélés

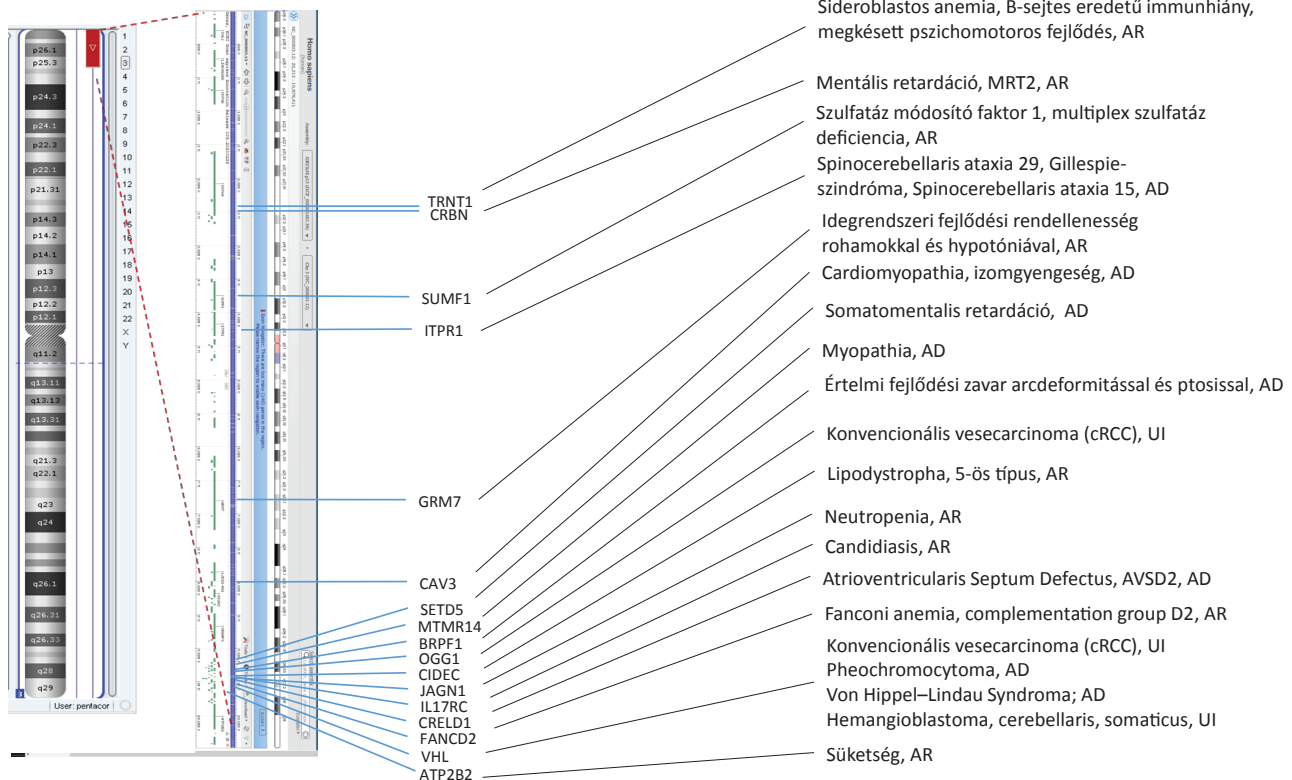
A 3pter-p25-deletiós szindróma (OMIM: 613792) egy folyamatos, összefüggő géndeletiós kórkép, amelyben az érintett kromozómaszakasz parciális monosómiaja és az

Cytoscan array arr[GRCh38]3p26.3p25.3(20213_10979411)

Érintett 3p26.3p25.3 régió

Érintett (morbid) gének

Pathogén fenotípus



3. ábra

A 3-as kromoszóma 3p25-pter-deletiójának sematikus ábrázolása. A hiányzó régiót az ábrán piros oszloppal jelöltük. A bizonyítottan kóros géneket és az ezekből eredő betegségeket a DECIPHER-adatbázis szerint tüntettük fel

AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív; UI = ismeretlen öröklődés

érintett gének haploinsufficienciája okozza a tüneteket. A szindróma minimális kritikus régióját *Cargile és munkacsoportja* 4,5 Mb-ra becsülte, melynek hiánya a jellemző fenotipikus jegyek kifejeződéséért felelős [4].

A szindróma fenotípusos megjelenésének (kis születési súly, microcephalia, facialis dysmorphia, csökkent izomtónus, viselkedési zavarok, hypospadiasis, hernia inguinalis, sacralis behúzóadás) fő oka a *SETD5*-gén (3p25.3-as régió) kiesése lehet. Ezt támasztja alá az is, hogy a szintén igen ritka 3p25.3-microdeletió kórképben hiányzó vagy egyéb mutáció miatt funkcióját veszített *SETD5*-gén esetén a betegek fenotípusa nagyon hasonló [5, 6]. A géntermék egy SET-domént tartalmazó metiltranszferáz fehérje, amely epigenetikus regulátorként a H3- és H4-hisztonok lizinoldalláncait metilálja. Ezek a metilációk biztosítanak dokkolóhelyet a transzkripciót aktiváló vagy gátló szabályzófehérjék számára. A *SETD* expressziója az agyban emelkedett szintű, az agy normális fejlődéséhez szükséges, szabályozza az idegi őssejtek proliferációját és szinaptikus transzmisszióját. A gén LoF-variánsa értelmi/idegrendszeri fejlődési zavart okoz [5, 6]. Egy másik, szintén központi szereppel bíró gén a *BRPFI*, melynek terméke egy kromatinregulátor, amely acetilálja a H3-hisztonok oldalláncait, s ezzel szintén számos gén transzkripcióját szabályozza, illetve az idegsejtek migrációját befolyásolja. A gén deletiója már önmagában is felelős az intellektuális fejlődési zavarok, a rendellenes arcvonások és a ptosis kialakulásáért [1].

A gyermeknél diagnosztizált atrioventricularis septumdefektus létrejöttében a *CRELD1*-gén deletiója mint érzékenyítő faktor játszhatott szerepet. A szakirodalom szerint az érintettek harmadában kialakul ez a rendellenesség [7]; a mi esetünkben a nyitott szívösvény a gyermek 1 éves korára spontán zárult.

Páciensünk hallásvesztésének hátterében az *ATP2B2*-gén deletiója állhat. Az *ATP2B2*-gén LoF-mutációja autoszomális domináns öröklésű, az érintetteknek gyors, progresszív, nagy frekvenciájú halláskárosodás figyelhető meg [1]. A normál hallású újszülötteknek általában 3–6 éves korukra lesz diagnosztizálható halláskárosodásuk. Ennek oka a csiga szőrsejtjeinek pusztulása, amelynek kockázatát a zajártalom tovább növeli.

További, a gyermek jelenlegi állapotában szerepet játszó hiányzó gén a *CAV3*, amely a kaveolin-3-at kódolja. Ez a fehérje a kaveolinnak egy izomsejt-specifikus izoformája, főként váz-, sima- és szívizomsejtekben fejeződik ki; mutációja különféle neuromuscularis betegségek okozója, mint az RMD (rippling muscle disease), a végtagövi dystrophia vagy a cardiomyopathia. A gén haploinsufficienciája hozzájárulhat a veleszületett szívfejlődési rendellenességek kialakulásához [1, 8].

A fent említett gének funkcióvesztéses allélja dominánsan expresszálódik, ennek ellenére a szakirodalomban beszámolnak a deletió megléte mellett enyhe vagy fenotípusos megjelenés nélküli esetekről is. Ennek oka lehet az inkomplett penetrancia, tehát egyéb génmódosító faktorok is befolyásolhatják a meglévő allélok ex-

presszióját. Egy másik lehetőség, hogy a 3p-deletió szindróma fenotípusáért felelős gének között kevés a dózisszenzitív locus [2, 3, 9].

A kromoszomális microarray-technikák (CMA, aCGH) segítségével lényegesen nagyobb felbontásban vizsgálhatjuk a genomot. Szakirodalmi ajánlások szerint a szomatomentális kórképek citogenetikai vizsgálatában ez az elsődlegesen választandó módszer, hiszen alkalmazása a hagyományos kariotipizáláshoz képest megközelítőleg 15% többlet genetikai információval szolgálhat [10]. A vonatkozó genetikai adatbázisokból (DECIPHER, OMIM) az érintett gének pontos megismerése alapján a várható kórállapot megjósolható, a prognózis és a terápiás fejlesztési irányok egyénileg meghatározhatók. Az általunk vizsgált gyermek esetében nagyon fontos volt többek között a *VHL*- és az *SLC6A1a*-gén állapotának meghatározása. Az előbbi a (bármely életkorban megjelenő) Von Hippel–Lindau-betegség kialakulásáért felelős tumorszuppresszor gén, mely esetünkben szintén hiányzott, így profilaktikusan rendszeres kontrollvizsgálat javasolt. Az *SLC6A1a*-gén pedig a myoclonos epilepszia egyik formájában játszik szerepet; páciensünknel ez a törésponthoz képest proximálisan helyezkedik el, tehát deletiót nem szenvedett, így ilyen tünetek megjelenése nem várható.

Irodalmi adatok alapján az idegrendszeri fejlődésben szerepet játszó gének (*CRBN*, *CHLI*, *CNTN4*, *ITPR1*, *SRGAP3*) deletiója az esetek túlnyomó többségében intellektuális zavarral, mentális retardációval jár [11]; ezek a tünetek a gyermekben egyelőre még nem igazolhatók.

Összefoglalásként, az esetünkben ismertetett gyermeknél a pontos kromoszomális töréspontok ismeretében nagy valószínűséggel a megkésett pszichomotoros és növekedési visszamaradottság mellett intellektuális érintettséggel, esetleges autisztikus tünetekkel is számolni kell, ennek mértékét azonban a kevés irodalmi adat és a tüneteket nem mutató ritka esetek alapján nehéz meghatározni. Az atrioventricularis septumdefektus és a facialis dysmorphismusok egy része az ultrahang-szűrővizsgálatok során már magzati korban is felismerhető. Ezekben az esetekben a várandós megfelelő genetikai centrumba utalása segítheti a praenatalis citogenetikai diagnózis felállítását és a terhesség sorsáról történő döntéshozatal révén a szülői autonómia érvényesülését.

Páciensünk vizsgálata kapcsán ismételt felhívjuk a figyelmet az aCGH-módszer jelentőségére, a vizsgálattal nyerhető információ klinikai relevanciájára, sürgetve a társadalombiztosítási finanszírozás megoldását, ezen keresztül a módszer szélesebb körben való alkalmazását a praenatalis és postnatalis klinikai gyakorlatban [12].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: S. E.: A közlemény megírása, kromoszóma- és FISH-vizsgálatok elvégzése. T. E.:

A kromoszóma- és FISH-vizsgálatok elvégzése, a közlemény megírása. P. H.: Az aCGH-vizsgálat elvégzése. T. Zs.: Klinikai genetikai tanácsadás, a közlemény megírása. B. I., K. J., S. J.: A közlemény véleményezése, javítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a gyermek szüleinek, hogy hozzájárultak az adatok közléséhez. Köszönetünket fejezzük ki *Szabóné Emese, Mészáros Lenke* és *Majzik Anna Katalin* munkatársainknak a munkánk során nyújtott támogatásukért.

Irodalom

- [1] Fu J, Wang T, Fu Z, et al. Case report: A case report and literature review of 3p deletion syndrome. *Front Pediatr.* 2021; 9: 618059.
- [2] Takagishi J, Rauen KA, Drumheller T, et al. Chromosome 3p25 deletion in mother and daughter with minimal phenotypic effect. *Am J Med Genet.* 2006; 140A: 1587–1593.
- [3] Knight LA, Yong MH, Tan M, et al. Del(3)(p25.3) without phenotypic effect. *J Med Genet.* 1995; 32: 994–995.
- [4] Cargile CB, Goh DL, Goodman BK, et al. Molecular cytogenetic characterization of a subtle interstitial del(3)(p25.3p26.2) in a patient with deletion 3p syndrome. *Am J Med Genet.* 2002; 109: 133–138.
- [5] Kuechler A, Zink AM, Wieland T, et al. Loss-of-function variants of *SETD5* cause intellectual disability and the core phenotype of microdeletion 3p25.3 syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23: 753–760.
- [6] Grozeva D, Carss K, Spasic-Boskovic O, et al. *De novo* loss-of-function mutations in *SETD5*, encoding a methyltransferase in a 3p25 microdeletion syndrome critical region, cause intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2014; 94: 618–624.
- [7] Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E, et al. Missense mutations in *CRELD1* are associated with cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1047–1052.
- [8] Green EK, Priestley MD, Waters J, et al. Detailed mapping of a congenital heart disease gene in chromosome 3p25. *J Med Genet.* 2000; 37: 581–587.
- [9] Barber JC. Terminal 3p deletions: phenotypic variability, chromosomal non-penetrance, or gene modification? *Am J Med Genet* 2008; 146A: 1899–1901.
- [10] Fan YS, Jayakar P, Zhu H, et al. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Hum Mutat.* 2007; 28: 1124–1132.
- [11] Chen CP, Su YN, Chen CY, et al. Pure partial monosomy 3p (3p25.3→pter): prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012; 51: 435–439.
- [12] Tidrenczel Zs, P. Tardy E, Pikó H, et al. Chromosomal microarray comparative genome hybridization (arrayCGH) in prenatal settings. Proposal for Hungarian application in clinical practice. [A microarray-komparatív genomhybridizálás (arrayCGH) prae-natalis alkalmazása. Javaslat a hazai bevezetésre.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 484–493.

(Sarkadi Edina,
Budapest, Podmaniczky utca 111.; 1062
e-mail: illesedina@gmail.com)

„Bonum est fugienda adspicere in alieno malo.”
(Jó, ha más bajában látod meg, mit érdemes kerülnöd.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)