

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

Veres Gábor emlékszáma

„Mivel az orvoslás művészet, így valamennyien rendelkezünk azzal a képességgel, hogy összhangot teremtsünk. Ám fontos, hogy ezt a készségünket ne csak a hivatásunk, hanem az életünk valamennyi szegmensében kamatoztassuk. Hallgassuk meg egymást, egy-egy beszélgetés örök nyomot hagyhat a lelkünkben. Maradjon energiánk a családunkra, tudjunk időt szakítani arra, hogy minden egyes élményt, kalandot megélhessünk – én ezt kívánom az MGT valamennyi tagja részére!”

Veres Gábor

www.gyermekekorvostarsasag.hu

Gyermekegyógyászat

„Ha valaki olyan életet él, amely mindenki számára fejlődést hoz, és ez a fejlődés állandó, nem hal meg vele, az ilyen ember életét Igaz Életnek nevezhetjük.”

Florence Nightingale

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Kovács Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Mogyorósy Gábor az MGYT főtítkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Gárdos László az MGYT elnöke

A GYERMEKEGYÓGYÁSZAT 2020. 4. száma VENDÉGSZERKESZTŐJE: **Arató András**

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András	Gyurkovits Kálmán	Maródi László	Schuler Dezső	Szőnyi László
Balla György	Ilyés István	Mészner Zsófia	Simon Gábor	Sztriha László
Cholnoky Péter	Kajtár Pál	Nagy Kálmán	Soltész Gyula	Tímár László
Cserháti Endre	Kálmán Mihály	Oroszlán György	Sólyom Enikő	Tulassay Tivadar
Decsi Tamás	Kovács Julianna	Orvos Hajnalka	Sólyom János	Várkonyi Ágnes
Ertl Tibor	Kovács Zoltán	Péter Ferenc	Sulyok Endre	Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Fekete György	Kovács Tamás	Pintér András	Szabó András	Velkey György
Fekete Miklós	Machay Tamás	Pintér Sándor	Szabó Attila	Verebély Tibor
Füzesi Kristóf	Madácsy László	Reusz György	Szabó László	

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczy@gmail.com	Kovács Tamás	kovacs@med.unideb.hu
Balajthy András	andras.balajthy@med.unideb.hu	Kriván Gergely	krivang@hu.inter.net
Cseh Áron	cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu	Laki István	gyermektudo@gmail.com
Dezsofi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu	Mikos Borbála	borbala.mikos@gmail.com
Erhardt Éva	erhardt.eva@pte.hu	Mogyorósy Gábor	mogyoros@dote.hu
Fogarasi András	fog.andras@gmail.com	Nemes Éva	enemes@dote.hu
Halász Zita	halasz.zita@gmail.com	Nyul Zoltán	zoltan.nyul@aok.pte.hu
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorkorhaz.hu	Pászthy Bea	drpaszthybea@gmail.com
Hollódy Katalin	katalin.hollody@aok.pte.hu	Szabó Miklós	szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
Katona Gábor	katonagabor@gmail.com	Szabó Tamás	szabotamas@med.unideb.hu
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu	Tajti Zsanett	tajti.zsanett@med.u-szeged.hu
Kiss Csongor	kisscs@dote.hu	Tálosi Gyula	talosigy@gmail.hu
Kovács Ákos	akos.kovacs@gmail.com	Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu	Trethon András	trethona@gmail.com
Kovács Márta	kovacsm1011@gmail.com	Ujhelyi Enikő	eni_ujhelyi@dpckorhaz.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)



Simmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu

Kiadó: Semmelweis Kiadó Kft.
Igazgató: Táncos László dr.

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Postacím: 1445 Budapest, Pf. 370

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu
gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4410, 06-20221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: 210-4403, 06-20221-5265
E-posta: kovacs.veronika@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomta és kötötte: Erdi Rózsa Nyomda Kft.

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (5000 Ft, nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 8200 Ft/év + postaköltség. Megrendelhető az MGYT-nél.

© Semmelweis Kiadó, 2014-2020
Minden jog fenntartva.
HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉPEK: VERES GÁBOR;
AZ IDÉZETT SZÖVEG FORRÁSA: KI, MIT KÍVÁN AZ MGT TAGJAI SZÁMÁRA 2020-RA?, GASTRONEWS HÍRPORTÁL

EMLÉKEZÜNK

Gárdos László dr. 195

NECROLOG

Veres Gábor professzor velünk maradt
Arató András dr. 196

Megemlékezés
Kiss Csongor dr. 197

IBD

A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere jelentősége és használata a gyakorlatban
Müller Katalin Eszter dr. 198
The importance and impact of the Hungarian pediatric inflammatory bowel disease registry (HUPIR)

A genetika és a környezet szerepe az IBD kialakulásában
Szűcs Dániel dr. 203
The role of genetics and environment in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Antropometriai vizsgálatok gyulladásos bélbetegségben
Boros Kriszta Katinka dr., Müller Katalin Eszter dr., †Veres Gábor dr. 207
Anthropometric examination in IBD

Az IBD korszerű diagnosztikája és terápiája
Cseh Áron dr. 213
Updates in pediatric IBD: diagnosis and therapy

Immunmoduláns kezelés gyermekkori gyulladásos bélbetegségben
Tárnok András dr. 218
Immunomodulatory therapy in pediatric inflammatory bowel disease

Gyermekkori akut, súlyos colitis ulcerosa aktualitásai (2018. ECCO-ESPGHAN ajánlás alapján)
Vass Noémi dr. 224
Actualities of acute severe colitis (ASC) in childhood

A gyermekkori Crohn-betegség prognosztikai tényezőinek vizsgálata
Béres Nóra Judit dr., Szigetvári Zsófia, Arató András dr., Cseh Áron dr., Müller Katalin Eszter dr., Dezsőfi Antal dr., †Veres Gábor dr. 230
Prognostic factors in pediatric Crohn's disease

Az ESPGHAN 2020-as coeliakia irányelveinek gyakorlati alkalmazása – ki, mikor és hogyan állítson fel biopszia nélküli coeliakia diagnózist?
Korponay-Szabó Ilma dr. 236

Implementation of the ESPGHAN 2020 guidelines for diagnosing coeliac disease - who should make the diagnosis and when?

EGYÉB BÉLBETEGSÉGEK

A Hirschsprung-kórról napjainkban
Csoszánsszki Noémi dr. 241
About Hirschsprung disease in our days

A májtranszplantáció helyzete Magyarországon
Szabó Dolóresz dr., Dezsőfi Antal dr. 246
Current status of pediatric liver transplantation in Hungary

GASTROINTESTINALIS FERTŐZÉSEK

Az akut hasmenés korszerű ellátása
Karoliny Anna dr. 251
State of the art treatment of acute diarrhoea

Clostridioides difficile infekció diagnosztikája és kezelése gyermekkori gyulladásos bélbetegségben
Nemes Éva dr. 255
Diagnosis and treatment of Clostridioides difficile infection in pediatric inflammatory bowel disease

TÁPLÁLÁS

Táplálás, immunitás, fertőzések gyermekkorban
Tomsits Erika dr. 261
Nutrition, immunity and infections in childhood

A vese szerepe a makronutriensek anyagcseréjének szabályozásában
Arató András dr. 267
The role of kidneys in the regulation of macronutrients' metabolism

Emlékezünk

Emlékezünk. Nem gyakran fordul elő, hogy az ember egy fiatal, ereje teljében lévő, emberi mértékkel is rövid idő alatt mély nyomot hagyó pályatársra kell, hogy emlékezzen. Nem akárkit veszítünk, nem akármivel lettünk szegényebbek. Jelzi ezt az is, hogy most egy emlékszámmal tisztelgünk Veres Gábor professzor, barátunk, kollégánk munkája, életpályája, életműve előtt.

Ma, amikor minden és mindenki specializálódik és egyre kisebb területeknek lesznek egyre nagyobb tudású szakértői, Gábor egyedülálló volt reneszánsz személyiségeivel. Azon kevés orvos, gyermekgyógyász egyike volt, aki nem csak az általa művelt területhez, nem csak a „száraz” tudományhoz, hanem a művészetek többi területéhez is értett, otthonosan mozgott és váltott közöttük bármikor, bármiről is legyen szó. A rendkívüli felkészültség, precizitás vegyült a sokszor már mediterrán könnyedséggel és bámulatos nyitottsággal. Nem csak a közvetlen munkatársait, csapatát, a klinikán dolgozó kollégáit segítette tanulásban, oktatásban, tanulmányutakban és kutatásban, hanem szinte bárkit, aki hozzá fordult kérdésével vagy kérésével.

Amihez csak nagyon kevesen értenek, tudott hallgatni, meghallgatni, akár egy „isten háta mögötti” kórházból jött fiatal kolléga gondolatait és ötleteit is olyan türelmesen és érdeklődve tudta végighallgatni, hogy mindenki úgy érezte, fontos amit mond, fontos a személye, a személyisége.

A művészeteket mindig megpróbálta a tudomány szemüvegén keresztül látni, láttatni, az orvostudományt pedig, mely az emberrel foglalkozó, talán legnemesebb tudomány, a művészet magasságába repíteni. Mindig kereste a kapcsolódási pontokat a zene, a képzőművészet, a színház és a gyógyítás, kutatás, a biológia között. Reggel egy festmény elemzésével indulhatott a nap és a tudománnyal eltöltött hosszú órák után este borok társaságában, a zene vagy egy színházi produkció adta meg a keretet a „veresgábori” életszemlélethez, életérzéshez. Próbálta megkeresni mindig és mindenben az egyedit, a különlegeset, az érdekeset, legyen szó egy betegségről, egy tünetről, személyről, orvorról, vagy akár csak az adott napról, melyen éppen a tudományról mesélt. Minden napban, órában és percben próbálta megtalálni azt az esszenciát, melytől az értékes és érdekes. Kereste a párhuzamot, a kapcsolatot a múltban és jelenben, egy betegségben és egy műalkotásban, ezzel is motiválva saját magát és társait, tanítványait arra, hogy ne csak részleteiben, hanem egészében is lássák a világot, az orvostudományt, magát az embert.



Többször meggyőződhettem arról, hogy milyen kiváló családapája volt, mindig csodáltam azért, hogy bármerre vezette a sors a nagyvilágban, bármilyen „világot”, tudományt „megváltó” dologban vett részt, soha nem feledkezett meg a családjáról, igazából életében az első mindig a felesége és a gyermekei voltak, maradtak.

Nagy harcos volt, aki mindig az utolsó erejével is küzdött, amíg egy fikarcnyi esélyt is látott a győzelemre. Súlyos tünetekkel és panaszokkal, akut gerincservével a legutolsó alkalommal megrendezett gyermekgyógyász kosárlabdakupán is részt vett, megküzdve a debreceni klinika csapatában nemcsak az ellenfelekkel, hanem a fájdalommal is. Sokan nem tudták, akik közel álltak hozzá többször érezték, látták, hogy élete legnagyobb küzdelmét egy betegséggel vívta az évek során újra és újra kiújult csatákban. Sokszor sikerült neki győzedelmeskedni, visszaverni a kór támadását, most az utolsó csatában azonban alulmaradt. Egy ember értékét csak akkor érezzük igazán, ha elveszítettük, ha már nincs köztünk. Gábor halála után óriási az űr, a felesége és három gyermek egy odaadó és szerető apát veszítettek el, a gyógyításban betegek, a kutatásban kollégái, az oktatásban tanítványai érzik, hogy egy nem mindennapi ember pályája maradt félbe.

Reméljük, hogy nemcsak megőrizzük az emlékét, hanem az általa elkezdett életművet, munkát folytatni fogják azok a fiatalok, akik számára nemcsak egy mentor, hanem példakép is volt.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága az általa megújított és felvirágoztatott *Gyermekgyógyászat* ezen különszámával emlékezik egykori Főszerkesztőjére. A karizmatikus előadónak, tanítónak és oktatónak pedig egy díj alapításával tiszteleg, melyet arra érdemes mentorok és mentoráltak elismeréséül szeretne minden évben átadni a Társaság.

Emléked megőrizzük, nyugodj békében!

Gárdos László dr.
MGYT elnöke

Veres Gábor professzor velünk maradt



Veres Gábort 25 éves korában ismertem meg, amikor az I. Sz. Gyermekklinikára került, ahol közel 25 évig dolgozott. Megismerkedésünk első pillanatától nyilvánvaló volt számomra kivételes tehetsége és különleges gondolkodásmódja. Nagyon örültem, amikor klinikánk gasztroenterológiai osztályán mellettem kezdett dolgozni és gyermekgyógyászati szakképesítése megszerzése után ezen a területen folytatta további tanulmányait. Pályája töretlenül ívelt felfelé, tudományos eredményeit könnyedén érte el, de kiváló klinikus és oktató is volt. Szinte nem is volt elkülöníthető nála a klinikai tevékenységnek ez a három része, hiszen betegvizsgálat során oktatott, sokszor ilyenkor támadó ötletei mellett kezdte el mindig a betegágytól kiinduló kutatásait. Érdeklődése a gyermek-gasztroenterológián belül elsősorban a gyulladásos bélbetegségek felé irányult, de a szakterület többi területéről is jelentős ismeretekkel rendelkezett.

Kiemelkedő nemzetközi kapcsolatrendszert is kiépített, az Európai Gyermekgasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozási Társaság (ESPGHAN) Counciljának oktatási titkára volt, majd az Education Task Force vezetője. Több mint 10 PhD-hallgatóját rengeteg ötlettel segítette, és azok többsége már sikeresen védte meg disszertációját, a többiek pedig most állnak a védés előtt. Röviden így foglalható össze Veres professzor szakmai tevékenysége a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján.

Gábor kiváló oktató volt. A hallgatók rajongtak érte, megszerettette velük a gyermekgyógyászatot. Könnyed stílusban és érthetően adta át számukra a tudást. Figyelmet fordított arra is, hogy eligazodjanak a nehéz differenciáldiagnosztikai kérdésekben is. Jellemző volt rá, hogy egy-egy tünet, tünetegyüttes háttérében a számításba veendő kórképek megjegyzéséhez akronimeket készített, ami játékosan segítette azok hosszú távú memorizálását. Ilyen volt például a HASWACID, ami csak kissé tér el a haspacid kifejezéstől, amit már könnyű megjegyezni. Ennek az akronimnek a segítségével egy-

szerűen előhívhatók a szérumtranszamináz-szintek emelkedésének lehetséges okai:

- H:** Hepatisek (fertőző)
- A:** Autoimmun hepatitis
- S:** Steatosis
- W:** Wilson-kór
- A:** Anyagcsere-betegség és analitikai hiba (macrotransaminasemia)
- C:** Coeliakia, Crohn-betegség, cardialis eredet
- I:** Izom eredet, vagy idiopátiás
- D:** Drug (gyógyszer) indukált

A tudományos kutatás területén rengeteg eredeti ötlete volt, amelyek elsősorban az IBD különböző patogenetikai aspektusait érintették. Ebben segítette szintetikus gondolkodása. Először mindig egy területnek az egészét próbálta megragadni, és figyelme csak ezután irányult annak részleteire. Egy-egy ilyenből született a sok-sok cikk és PhD-disszertáció. Azután a részterületeken talált új eredmények további ötleteket adtak és komplexebbé tették a nagy egészet. Mindenkitől elvárta a teljesítményt, de ahhoz segítséget is adott. Magát sem kímélte, éppen aktuális témáin éjt nappallá téve dolgozott, pihenést nem ismert. Emellett azonban mégis jutott ideje olvasásra, színdarabok és művészfilmek megtekintésére és társasági életre, rezidens szalon vezetésére, és még sokáig lehetne sorolni, hogy mire. Szípkázó, vibráló egyénisége mögött egy nagyon érzékeny ember rejtőzött.

Veres Gábor professzor maradandót alkotott, nyomot hagyott. Hirtelen távozása űrt és mély fájdalmat okozott, mégis lelkünkben tovább él, itt van velünk, hiszen itt maradtak elgondolásai, amelyek erősen hatnak tanítványai klinikai tevékenységére és kutatómunkájára. Míg élünk szeretettel és elismeréssel emlékszünk rá és tanítványai majd továbbadják emlékét az utóknak.

Prof. Dr. Arató András

Megemlékezés

Veres Gábor professzor úr 2018 április 1-én nyert igazgatói kinevezést a Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Intézetébe. Különös dátum. Nagy Károly születésnapja. Húsvét ünnepe, akárcsak 742-ben. 1564-ig az év első napja. Kedves, derűs, tréfálkozó nap. Veres Gábor számára egy álom beteljesülése: felért a saját – mint maga fogalmazta – 8000 méteres csúcsára.

Veres Gábor kiváló klinikus és kutató professzorok méltó követőjeként került a debreceni Klinika élére. Nemzetközi hírű szakemberként erősítette a klinika gasztroenterológiai profilját. Diszciplínákon átívelő, intézményeket összefogó kutatócsoportot létesített Debrecenben.

Veres Gábor személyében világpolgár lépett a debreceni közösségbe! Egyénisége megpezsdítette a Klinika életét. Hozzáértőn vezette a rábízott közösséget. Elvárta és számon kérte a teljesítményt. Nővérektől, szakorvosjelöltektől, fiatalabb és érett szakorvosoktól, a Klinika „öregjeitől” és saját magától egyaránt. Vezetői következetessége eleganciával, könnyed nagyvonalúsággal, egy cseppnyi humorral társult. Elvárásainak a betegek, a klinika teljesítménye érdekében nem lehetett nem eleget tenni. Ám nemcsak kért, adott is.

A professzori vizitekkel a betegeknek, szüleiknek még több figyelmet, még nagyobb biztonságot adott. A szakmai feladatok harmonizálása érdekében kivizsgálási algoritmusok, terápiás útmutatók készültek. Szívügyének tartotta a hallgatók kiemelkedően színvonalas oktatást. Maga is vezetett csoportot, rendszeresen foglalkozott diákkörös és önkéntes ügyeleti szolgálatot teljesítő hallgatókkal.



Vállalt filozófiája volt, hogy minden munkatársát boldognak szerette volna tudni. Mindenkire odafigyelt. Nem volt e-mail, amelyre ne válaszolt volna egy órán belül. Segítette, előmozdította a munkatársak részvételét, a legifjabbakat is, konferenciákon, külföldi tanulmányutakon.

Szakmai tudása, igényessége kivételes műveltséggel, jó ízléssel párosult. Szerette a művészetek valamennyi válfaját, a sportot, a gourmet fogásokat egy-egy pohár igazán jó bor és baráti beszélgetés társaságában. A rövid, közösen eltöltött idő alatt is sokat kovácsolt a debreceni Gyermekklinika közösségén.

Veres Gábor professzor úr nyomot hagyott maga után Debrecenben. Tragikus halála után is folytatódnak az Általa bevezetett módon a nagyvizitek és referálók. Szellemében, útmutatása szerint készülnek tovább a szakmai útmutatók. Mindenki „transzaminázokat” és nem „májfunkciót” említ esetmegbeszélések kapcsán.

Veres Gábor élete, életszemlélete arra tanít: az életet könnyed eleganciával élvezve művelhetjük igazán színvonalasan hivatásunkat!

Dr. Kiss Csongor
egyetemi tanár
Debreceni Egyetem
Gyermekgyógyászati Intézet



A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere jelentősége és használata a gyakorlatban

Müller Katalin Eszter dr.

Gyermekegyógyászati Intézet-Klinika, ÁOK, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem
(Mb. igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Müller Katalin Eszter dr.

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-posta: muller.katalin.eszter@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterét 2007-ben indította útjára Veres Gábor Professzor Úr. Az azóta töretlenül működő és fejlődő, országos lefedettségű, prospektív adatbázis 27 gyermek-gasztroenterológiai központ önkéntes munkáján alapul. A regiszterbe az újonnan diagnosztizált gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekekről gyűjtünk információkat, majd a regisztrált betegekről évente kérünk követéses adatokat.

Hazánkban a gyermekkori gyulladásos bélbetegség incidenciája növekszik: 2007-ben 7,1/100 000-ről 2016-ra 12,1/100 000 főre emelkedett. A diagnosztikus gyakorlat jelentősen javult az elmúlt évtizedben. A terápiás gyakorlat is követte a nemzetközi trendeket, Crohn-betegségben a kizárólagos enteralis táplálás vált az elsődleges indukciós kezeléssé a szteroiddal szemben.

Az évek során több tudományos publikáció, kongresszusi absztrakt született. A regiszter működésének ünneplésére született a Gyermek IBD nap, mely fórumot jelent az legújabb IBD-vel kapcsolatos dilemmák, tudományos eredmények megvitatására.

KULCSSZAVAK gyulladásos bélbetegség, regiszter, incidencia

Máig fülembe csengenek Gábor szavai, amikor rábeszélte, hogy segítek a Eurokids regiszter adatainak feltöltésében: „Csak pár klikkelés az egész, egy beteg maximum öt perc. Havonta 10–12 beteg.” Így indultunk, és felépítettünk egy országos lefedettségű, prospektív gyermekkori gyulladásos bélbetegség regisztert.

Bevezetés

A gyermekkori gyulladásos bélbetegségről (inflammatory bowel disease, IBD) epidemiológiai adatok az 1960-as évektől elérhetőek. Ezek többnyire kórházi vagy egészségügyi finanszírozói adatbázisokon alapuló retrospektív elemzések. A 2000-es évekig nem történt prospektív, országos szintű kohorsz adatgyűjtés, inkább egy-egy régióban valósult meg ilyen felmérés, pl. Wisconsinban az USA-ban, vagy Dél-Walesben, Franciaországban (1-3). Ekkor született a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere (Hungarian Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry, HUPIR).

A HUPIR egy országos lefedettségű, prospektív regiszter, mely 2007. január elseje óta működik hazánkban. A regisztert Veres Gábor professzor szervezte meg a Magyar Gyermekgyógyászati Társaság támogatásával. Induláskor az Európaszerte működő EuroKids gyermekkori gyulladásos bélbetegség regiszter részeként működött a hazai regiszter (4). Az adatgyűjtésben kezdetben 27 gyermekgyógyászati központ 29 orvosa vett részt.

A részt vevő kollégák lelkesedését és kitartását látva felbátorodtunk az első év után, és 2008-tól önálló adatgyűjtés indult: laboratóriumi paraméterekkel, terápiával, aktivitási indexekkel egészítettük ki az adatlapot. 2010-ben újabb előrelépés történt: a regisztert prospektív, követéses adatbázissá alakítottuk. *Fogalmam sem volt, hogy ez hogyan fogom működtetni, és kinek lesz ideje-kedve ezt a sok adatot elküldeni. De Gábor hitt benne.* És működött, majd 2016-ban ismét nagyot gondoltunk: a korral haladva online adatrögzítést vezettünk be. Mindezek eredményeként jelenleg 44 orvos közreműködésével működik a regiszter, melybe 2007 óta mintegy 1950 gyermeket regisztráltunk.



Módszerek

A regisztrációhoz minden újonnan diagnosztizált 18 év alatti IBD-s gyermegről egy 76 paraméterre kérdező adatlapot töltünk ki. A demográfiai és antropometriai adatok mellett rögzítjük a családi halmozódást, extraintestinalis manifesztációkat, aktivitási indexeket, laboratóriumi eredményeket, diagnosztikai eljárásokat és az induló terápiát.

A diagnózis után három hónappal, majd évente kérünk követéses adatlapot, melyen az antropometriai adatok mellett az extraintestinalis manifesztációkra, szövödményekre, műtéti beavatkozásokra, relapszusokra, aktuális kezelésre, antropometriai adatokra és aktivitási indexekre kérdezzük rá. Az adatrögzítés anonim módon történik.

A HUPIR eredményei

1. Incidencia, alapvető klinikai jellegzetességek

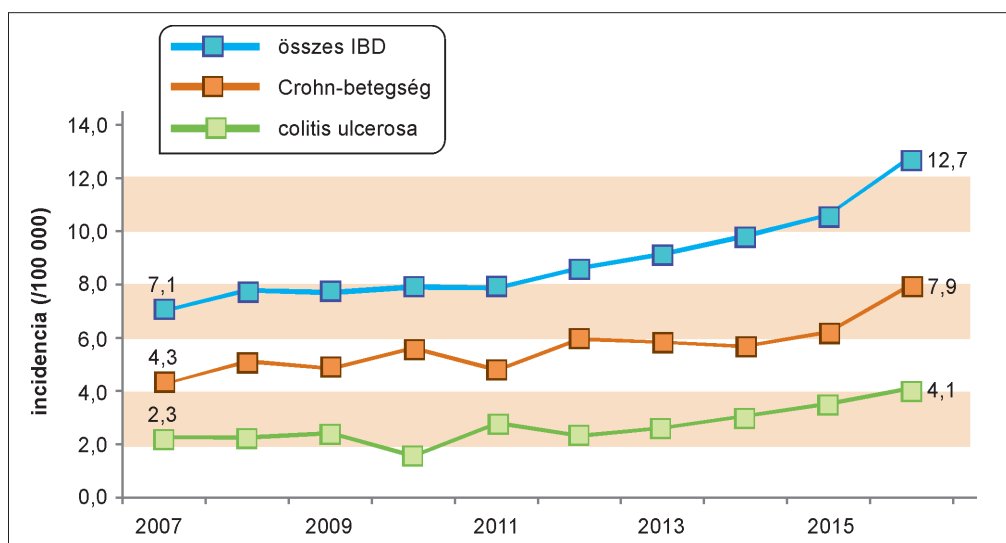
Az első évek adatai (2007–2009) szerint hazánkban a gyermekkori IBD incidenciája 7,48/100 000. A Crohn-betegség (Crohn's disease, CD) incidenciája kétszerese (4,7/100 000) a colitus ulcerosának (ulcerative colitis, UC) (2,3/100 000) (5). Az átlagos életkor a diagnóziskor 12,9 év. A CD-sek körében a fiúk aránya nagyobb (fiú–lány arány: 1,43:1). Az első tíz év során az incidencia egyértelmű emelkedése volt hazánkban tapasztalható (1. ábra). Az incidencia növekedése a nemzetközi trendekhez hasonló, Magyarország a közepesen-magas incidenciájú országok közé tartozik. A kelet-európai országokkal összevetve hazánkban az incidencia hasonló vagy magasabb volt (6-8).

Először végeztük el egy egész országra kiterjedően a frissen diagnosztizált betegek ún. Párizs klasszifikációját (5). A Párizs Klasszifikáció a CD-s betege-

ket életkor (10 év alatti, 10–17, 18–40, 40 év feletti korszokport), kiterjedés (ileocecalis, ileocolonicus, izolált colonérintettség, felső gastrointestinalis érintettség) és viselkedés (gyulladásos, strikturáló, penetráló) alapján osztályozza (9). UC-ben a Párizs Klasszifikáció a betegség kiterjedése, illetve súlyossága alapján sorolja fenotípusba a betegeket. CD-ben a gyermekek többségénél az ileocolonicus forma dominált (58,7%), míg az izolált colonérintettség gyakorisága 27,5%, a felnőttkorban domináló ileocecalis forma csak 13% volt. Az UC-s betegek 57%-ának a pancolitis volt, és csak 5%-nak volt proctitis. Ezzel szemben felnőttkorban a proctitis a domináló forma.

A HUPIR-ban a betegek 10%-a volt 10 év alatti a diagnózis felállításakor, ez az ún. *korai kezdetű IBD* (early-onset IBD). A korai kezdetű IBD jelentőségét az adja, hogy ebben a korszokportban nagyobb szerepe lehet a genetikai háttérnek. Érdekes ennél a betegcsoportnál immunológiai kivizsgálást is kezdeményezni. Többek között a krónikus granulomatosis betegség, IPEX-szindróma, vagy az IL10 hiány IBD-re jellemző klinikai képpel is jelentkezhet.

Hasonlóan más vizsgálatokhoz a felső gastrointestinalis érintettség a CD-s betegek harmadánál igazolódott. A felső gastrointestinalis érintettség UC-re nem jellemző. CD-ben egyrészt rosszabb prognózisra utal, másrészt a colon érintettségű CD nem mindig különíthető el az UC-től, ezért a felső endoszkópián látott eltéréseknek differenciáldiagnosztikai jelentősége is van. Dr. Kovács Márta – a HUPIR egyik közreműködő orvosa – ezt a kérdést elemezte. A feldolgozott 420 beteg 56%-ánál történt meg a felső endoszkópia, mely során az esetek 31%-ánál találtak a CD-re jellemző eltérést. Azok közül a gyerekek közül, akiknél nem volt ileum érintettség, és a szövettan nem igazolt granulomát, 9%-ban segítette a CD diagnózist a felső endoszkópia (10).



1. ábra: Incidencia növekedése 2007–2016 között hazánkban.



Elsőként elemeztük egy országos regiszter adatai alapján az aktivitási indexeket a diagnózis felállításakor és egy évvel később (5). A PCDAI (Pediatric Crohn disease activity index) a tünetek, laboratóriumi és antropometriai adatok, extraintestinalis manifesztációk alapján ítéli meg a betegség klinikai súlyosságát. A PUCAI (Pediatric ulcerative colitis activity index) alkalmazásakor a klinikai tünetek alapján történik az aktivitás megítélése. A diagnózisakor a PCDAI a betegek 48%-ában mutatott súlyos aktivitást, UC-ben ez az arány 57% volt. Az első év végére a betegek jelentős része remisszióba került, a mérsékelt-súlyos aktivitás mind UC-ben, mind CD-ben 10% alá csökkent. Az induló laboratóriumi paraméterek közül CD-ben a CRP korrelált a későbbi intenzívebb kezeléssel. A HUPIR adatbázisa alapján a rögzített adatokból tehát prognosztikai tényezők is azonosíthatóak.

2. Diagnosztikus gyakorlat

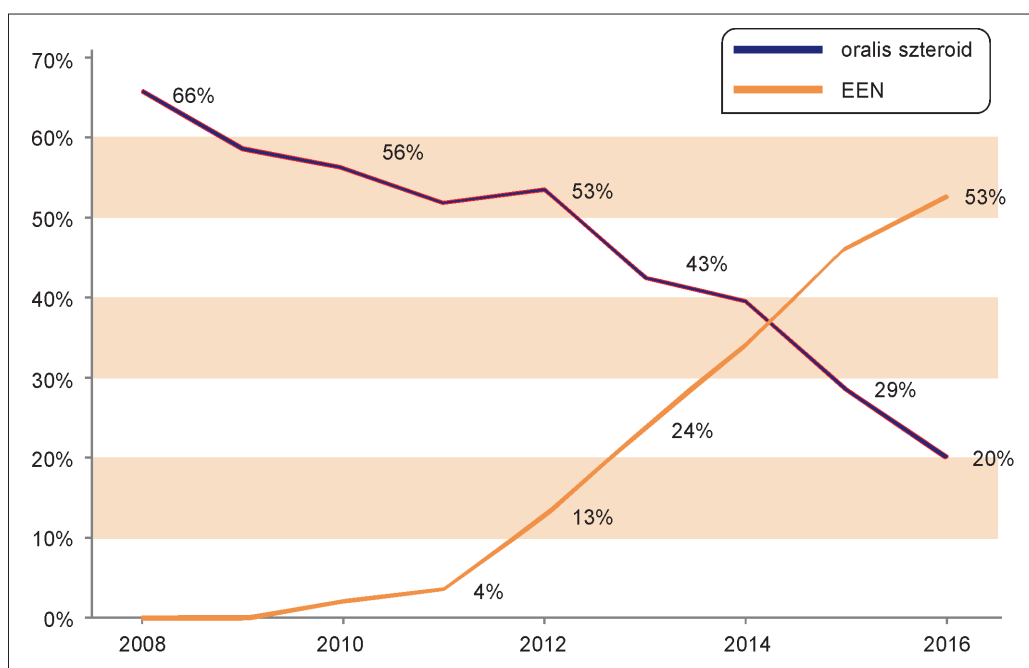
A Portói Kritériumok szerint minden IBD-gyanús gyermeknél alsó és felső endoszkópia, képalkotó vizsgálat javasolt (11). Ezen kritériumok megvalósulását több alkalommal elemeztük: 2007–2009 között a betegek felénél történt meg a felső endoszkópia, 2011-re ez az arány 78%-ra nőtt, 2016-ban pedig a betegek 91%-ánál megtörtént a felső endoszkópia. Gyermekkorban az altatásban végzett vastagbéltükrözés kapcsán a felső endoszkópia csak néhány perccel hosszabbítja meg a beavatkozást, ezért elhatározás és szervezés kérdése, hogy megtörténik-e a felső endoszkópia. A terminalis ileum intubációjának aránya is emelkedett: 53%-ról 69%-ra, majd 94%-ra. A felső endoszkópiával ellentétben, a terminalis ileum

intubációja nemcsak döntés kérdése, függ az endoszkópos orvos gyakorlottságától is – a javuló eredmények tükrözik e téren is a változást. A vékonybél képalkotó vizsgálatok aránya érdemben nem változott (31–42%), de minőségi változás megfigyelhető volt. A sugárterheléssel járó vékonybélpasszázs-vizsgálatokat, hasi CT-t felváltotta az MR-vizsgálat (12).

CD-ben az epitheloid granulomák jelenléte nagy segítséget nyújt a diagnózis felállításában. A regiszterből 368 CD-s gyermek adatait feldolgozva a diagnózisakor a betegek 31%-ában írtak le granulomát. Elemzésünk rámutatott arra, hogy a granulomák találati aránya nagyobb volt, ha a gastrointestinalis traktus minden szakaszából volt biopszias mintavétel, és nemcsak sporadikus mintavétel történt (40% vs. 27%) (13). Ez az eredmény megerősíti a Portói Kritériumok javaslatát, mely szerint az endoszkópia során a gastrointestinalis traktus minden szakaszából javasolt mintavétel.

3. Terápiás gyakorlat

A terápiás gyakorlatot először a 2007–2010 között diagnosztizált 569 IBD-s gyermek körében elemeztük és mutattuk be a Gyermekgastroenterológiai Társaság éves kongresszusán 2013-ban. A remisszió indukciójára a CD-sek 65%-ánál, szisztémás szteroid alkalmazására az UC-sek 54,5%-ánál került sor. Néhány évvel később CD-ben a szteroid indukciós kezelés aránya jelentősen csökkent (65%-ról 20%-ra), és a kizárólagos enteralis táplálás (EEN, exclusive enteral nutrition) kezdett elterjedni (0%-ról 53%) (2. ábra). Az EEN lényege, hogy a beteg csak tápszert fogyaszthat 6–8 héten át. Az



2. ábra: Kizárólagos enteralis táplálás (EEN) gyakoriságának növekedése és a szteroid indukció csökkenése Crohn-betegség indukciós kezelésében.



EEN klinikailag ugyanolyan hatásos, mint a szteroid, de kevesebb, enyhébb mellékhatásai vannak, és egyes adatok szerint a nyálkahártya gyulladás nagyobb arányban érhető el EEN során (14).

Utoljára a biológiai terápia (BT) alkalmazásának gyakorlatát tekintettük át a Gyermekgasztroenterológiai Társaság éves kongresszusán 2019-ben. Az elemzésben részt vevő 1512 beteg közül 249 (16,5%) kapott BT-t a gondozás során. A 10 év alatti gyermekeknél nagyobb arányban volt szükség BT-re, mint a nagyobbaknál (29% vs. 12,8%, $p < 0,0001$), ennek alapján mondható, hogy ennél a betegcsoportnál agresszívabb kezelésre van szükség.

4. Követéses adatok első eredményei

A prospektív, évenkénti, országos szintű adatgyűjtés egyedülálló vállalkozás, melyre ilyen hosszan nemzetközi szinten sincs példa. Az első, 2010-ben diagnosztizált kohorsz öt éves követésének feldolgozása során azt tapasztaltuk, hogy a CD-s betegek 46%-ánál, az UC-sok 50%-ánál fordult elő relapszus. BT a CD-s gyermekek 22%-ánál indult. Sebészeti beavatkozásra – resectiós műtetre a CD-k 9%-ában került sor. Ezek az adatok az irodalmi adatokkal összevethetőek, bár a nemzetközi publikációkban a biológiai terápia aránya magasabb (15).

5. Sebészeti gyakorlat

A sebészeti gyakorlat felmérése volt az első próbálkozásunk arra, hogy a már létező adatbázisból egy meghatározott alcsoportról – a műtéten átesett gyermekekről – utólagos, részletesebb kérdőívvel kérjünk további adatokat. Ismert, hogy a CD-s betegek körülbelül egy harmada esik át a diagnózist követő öt éven belül sebészi beavatkozáson. Egy TDK munka keretében 827 gyermek adatait tekintettük át. Összesen 92 műtéti beavatkozás történt ebben a betegpopulációban (87 CD, 4 UC, 1 IBD-U). A CD betegek felénél ez perianalis lézió miatt történt (48%, 44/87). Bélrezekciót a CD-sek 36%-ában (33/87) végeztek. Az irodalmi adatok tükrében meglepő, hogy hazánkban igen kevés gyermeknél történt UC miatt műtét. Kérdéses, hogy ez más szemléletet tükröz vagy a publikált adatok származtak abból az időszakból, amikor a gondozás kevésbé volt hatékony.

Összefoglalás

Ahogy az a fentiekből is látható az évek során az eredmények bemutatása lehetőséget ad az ellátás gyakorlatának áttekintésére és azok értékelésére az ajánlások fényében.

A regiszter számos tudományos közlemény, prezentáció alapját is képezte, képezi. A tudományos eredményekből eddig két PhD is született. A létrehozott adatbázis alapján további elemzések, kiegészítő adatgyűjtések segítségével újabb adatok nyerhetők. 2019-ben a sebészeti ellátás gyakorlatát, annak pre- és posztoperatív ellátását kezdtük el felmérni. Ezen túlmenően a hazai EEN gyakorlat felmérése is folyamatban van.

„Tudod, hogy már öt éve működtetjük a regisztert? Megünnepelhetnénk.” Ebből a felvetésből született a 2013 óta minden évben megszervezett „Gyermek IBD Nap”. Ezen alkalomból egy IBD témájú továbbképző napot tartunk, melyre meghívjuk a regiszter résztvevőit. Az elmúlt nyolc évben hagyománnyá vált IBD nap a tudomány mellett a kapcsolatépítés és -fenntartás egyik eseményévé vált. 2016-ban a HUPIR 10. évfordulója alkalmából Veres Gábor külföldi szaktekintélyeket is meghívott a rendezvényre.

Tekintettel a regiszter hosszú múltjára, ismét újítást tervezgettünk a múlt nyár óta. Egy új online platform kialakítása mellett az adatgyűjtés átalakítását terveztük annak érdekében, hogy az adatbázisra alapozva akár egy-egy prospektív vizsgálat is elindulhasson.

Végszóként

Hálás vagyok Veres Gábornak, hogy elindított a pályámon, hogy fáradhatatlanul tanított a gyermekgyógyászatra, a gasztroenterológiára. Megtanított előadást tartani, cikket írni, oktatni, támogatni tudományos előre haladásom, és köszönöm, hogy engem választott ennek a regiszternek a koordinálására, gondozására. Gábor, folytatjuk a megkezdett munkát, és építjük tovább!

Köszönetnyilvánítás: Ezúton szeretném megköszönni a HUPIR résztvevőinek az áldozatos munkát: Balogh Márta, Nagy Eszter, B. Kovács Judit, Gombos Eszter, Karoliny Anna, Bódi Piroska, Dezsőfi Antal, Cseh Áron, Béres Nóra, Vajda Dorottya, Arató András, Czelecz Judit, Major János, Horváth Dávid, Gárdos László, Kramalicsné Kanti Livia, Guthy Ildikó, Tomcsa Gabriella, Szabó Katalin, Horváth Ágnes, M. Tóth Melinda, Kis Ildikó, Kiss Ákos, Kovács Márta, Micskey Éva, Lásztity Natália, Nemes Éva, Kadenczki Orsolya, Bodnár Zsófia, Tóth Brigitta, Szathmári Erzsébet, Arany Zsuzsa, Polgár Marianne, Géczy Mária, Pollák Éva, Rosta Ildikó, Súlyom Enikő, Szakos Erzsébet, Kosaras Éva, Mónus Ágota, Szabados Katalin, Sándor Laura, Szentannay Judit, Tomsits Erika, Csoszánsky Noémi, Nahóczykiné Vizinger Mária, Tárnok András, Tokodi István, Tóth Gergely, Emmert Vanessza, Várkonyi Ágnes, Vass Noémi, Szűcs Dániel, Gavallér Gabriella, Vajdovich Éva.



Summary

The importance and impact of the Hungarian pediatric inflammatory bowel disease registry (HUPIR)

Katalin E. Müller; Department of Pediatrics, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

The Hungarian Pediatric Inflammatory Bowel Registry (HUPIR) was launched by Professor Gabor Veres in 2007. Since then this nation-wide, prospective registry (HUPIR) has been functioning and developing. The database is based on the voluntary cooperation of 27 pediatric gastroenterology centers. Newly diagnosed IBD patients are recorded and followed-up yearly.

The incidence has increased from 2007 to 2016: from 7.1/100,000 to 12.1/100,000. The diagnostic practice has improved in the last 10 years. The therapeutic practice has also followed the international recommendations. In Crohn's disease the exclusive enteral nutrition has become the dominant induction therapy instead of corticosteroid. Based on the database of HUPIR a number of scientific presentations and publications were reported. As an annual celebration, scientific meetings, the Pediatric IBD Days have been also organized. These meetings have provided opportunity to discuss dilemmas and new scientific results in the field of inflammatory bowel diseases.

KEYWORDS incidence, inflammatory bowel disease, registry

Útravaló tudnivaló

- Hazánkban a gyermekkori IBD incidenciája növekszik.
- Mind a diagnosztika, mint a terápia terén követjük a nemzetközi ajánlásokat.
- A kizárólagos enteralis táplálás jelentősen csökkentette a szteroid alkalmazását a gyermekkori Crohn-betegségben.

Irodalom

1. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Natural History of Pediatric IBD in Wisconsin: a Population-based Epidemiological Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013; 19:1218-23.
2. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013; 45: 89-94.
3. Ahmed M, Davies IH, Hood K, et al. Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 344-5.
4. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 374-80.
5. Muller KE, Lakatos PL, Arato A, et al. Incidence, Paris Classification, and Follow-up in a Nationwide Incident Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57:576-82.
6. Karolewska-Bochenek K L-PI, Albrecht P, Grzybowska K, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion*. 2009; 79: 121-129.
7. Pozler O, Maly J, Bonova O, et al. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42: 186-9.
8. Urlep D, Blagus R, Orel R. Incidence Trends and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Slovenia: A Nationwide Study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 921730.
9. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 1314-21.
10. Kovacs M, Muller KE, Arato A, et al. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 86-94.
11. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013.
12. Müller K, Veres G, Hungarian Pediatric IBD Group. A nation-wide registry of pediatric inflammatory bowel disease: improvement of diagnostic workup and Paris Classification. Abstract. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 250.
13. Muller K, Magyar Gyermek IBD Regisztráció résztvevői, Lakatos PL, et al. Granulomák előfordulási gyakorisága és szerepe 368 Crohn-beteg gyermekben. *Orv Hetil*. 2013; 154: 1702-8.
14. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014.
15. Muller K, HUPIR Group, Veres, Gábor. 5-year follow-up of the prospective nation-wide Hungarian Pediatric IBD Registry. Abstract. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64.

Tesztkérdések

1. Hazánkban a gyulladásos bélbetegség incidenciája tekintetében igaz:

- a) A gyermekkori IBD incidenciája stagnál.
- b) A Crohn-betegség incidenciája alacsonyabb, mint a colitis ulcerosáé.
- c) A colitis ulcerosa incidenciája alacsonyabb, mint a Crohn-betegségé.
- d) Crohn-betegségben, mint az autoimmun betegségekben, a lányok aránya magasabb.
- e) A 10 év alattiak körében gyakoribb a gyulladásos bélbetegség, mint az idősebbeknél

2. Kizárólagos enteralis táplálásra igaz:

- a) Colitis ulcerosában az elsődlegesen választandó indukciós kezelés.
- b) Crohn-betegségben fenntartó kezelésben alkalmazandó.
- c) Két hétig javasolt terápiás eljárás.
- d) Crohn-betegségben ugyanolyan hatásos indukciós kezelés, mint a szteroidok.
- e) Crohn-betegségben a kortikoszteroidokat gyakrabban alkalmazzák indukciós kezelésként, mint a kizárólagos enteralis táplálást.



A genetika és a környezet szerepe az IBD kialakulásában

Szűcs Dániel dr.

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Gyermekgastroenterológiai Osztály, Szeged (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szűcs Dániel dr.

6725, Szeged, Korányi fasor 14-15.

E-posta: szucs.daniel@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyulladásos bélbetegség (IBD) elsősorban a gastrointestinalis traktust, de az egész szervezetet érintő komplex, poligén megbetegedés. Etiológiájában jelenleg több, mint 240 fogékonysági génlókusz ismert, azonban ezek a kórkép kialakulásának mindösszesen 30%-át magyarázzák. Ez és a keleti globalizálódó országokban, valamint a magas incidenciájú országokba migrálók körében észlelhető emelkedő incidenciák egyértelművé teszik a környezeti hatásoknak az IBD kialakulásában betöltött szerepét. A hat évesnél fiatalabb gyermekeket érintő korai kezdetű (VEO) IBD nagyobb valószínűséggel monogén eredetű, és primer immundeficienciával szövődhet. Bár ritka kórkép, de ezen betegpopuláció diagnosztizálása és kezelése az átlagosnál is nagyobb kihívást jelent.

KULCSSZAVAK IBD, genetika, környezet, fogékonyság, monogén, immundeficiencia

A gyulladásos bélbetegség (IBD) etiológiájában szerepet játszó genetikai predispozíció jelentőségére a korai családvizsgálatok hívták fel a figyelmet. Ezek egyértelműen igazolták, hogy az átlagpopulációhoz képest szignifikánsan emelkedett a betegség előfordulása az első-, másod-, de harmadfokú rokonokban is (1). A teljes genom-asszociációs vizsgálatok (GWAS) bevezetésével az IBD kialakulásához kapcsolható, rizikó génlókuszok száma ugrásszerűen megnőtt. Ezen gének nagyrésze nemcsak az IBD alcsoportok, de egyéb immunmediált kórképek között is megoszlik (2).

Veleszületett immunitás

Az IBD kialakulásában karakterisztikus jelentőségű a pro- és antiinflammatorikus folyamatok egyensúlyának felborulása. Ennek megfelelően a veleszületett immunitásért felelős több gén is szerepet játszik az IBD patogenezisében.

A veleszületett immunrendszer a szervezet elsővonalbeli védelmi funkciója, amely felismeri és eliminálja az infektiiv mikrobiológiai ágenseket. A felismerő mechanizmus a kórokozók jól definiált részeihez, a patogénasszociált felszíni molekuláris mintázatokhoz (PAMP) kötődik. Mikrobiális invá-

zió esetén a veleszületett immunrendszer jól konzervált **mintázatlismerő receptorait** (PRR) a PAMP aktiválja. Ilyen PRR-t kódol az első leírt IBD fogékonysági gén, a nukleotidkötő oligomerizációs domén (NOD)2 is. Mutáns NOD2 allél esetén sérül a bakteriális invázió elleni védekezési képesség, és jelentősen megnő a Crohn-betegség (CD) kialakulásának esélye (OR 3,01). A NOD2 mellett a nagyszámú ismert fogékonysági allél közül a patogén kiváltotta autofágiában szerepet játszó **autofágia** kapcsolt protein (ATG)16L1 és guanozin-trifoszfátáz-M (IRGM) szerepe a CD legismertebb rizikófaktorai. Ez azonban csak a kaukázusi populációban igaz, a NOD2 és ATG16L1 szerepét a nem kaukázusiakban nem sikerült igazolni, tehát az IBD öröklődése etnikumonként eltérő. A genetikai mintázat meghatározza a betegség fenotípusát is. A NOD2, IRGM, ATG16L1 és a neutrofil citoszol faktor (NCF)4/NCF2 génekhez köthetően nagyobb eséllyel alakul ki szegmentális, strikturázó vagy korai kezdetű betegség (2-5).

A bélnyálkahártya barrier funkciója

Az ép bélnyálkahártya egy olyan féligáteresztő membrán, amely élettani feladata a létfontosságú



tápanyagok felszívásán túl a patogén kórokozóktól való védelem (6).

A mucosa nem tekinthető pusztán fizikai barriernek, hanem egy olyan dinamikus rendszernek, amely a normál mikrobiom és az immunrendszer között kapcsolatot alakít ki, és ennek megfelelően folyamatos változás alatt áll. Minden olyan hatás, amely károsítja az epithelium és az immunrendszer közötti megfelelő szignál transzdukciós, kommunikációs útvonalakat, immun-diszfunkcióhoz vezet, amely hozzájárul az IBD kialakulásához. A barrierkárosodás a nyálkahártya főbb alkotórészeit érinti. Csökken a kehelysejtek száma, a defenzintermelés, a nyákfilm vastagsága és összetétele. Diszbiózis fennállása önmagában is növeli a bélnyálkahártya **permeabilitását**, ezáltal az immunrendszer kóros aktiválódását (6).

A környezeti hatások mellett a genetikai háttér is meghatározza a bélfal permeabilitását. Jó példa erre a sejtek közötti adherens kapcsolódásért felelős E-kadherint kódoló CDH1 gén hibái, amelyek fokozott rizikót jelentenek CD kialakulására (2, 7).

A GWAS-ok szintén igazolták az epithelialis barrier funkció jelentőségét. Már a korai vizsgálatok során azonosították a „discs large” (DLG)5 guanilat-cikláz funkciójához kapcsolható epithelialis polaritás hibát. Azóta számos, az intestinalis barrier funkció szempontjából kulcsfontosságú feladatot kódoló lókuszt sikerült leírni. Ilyenek a nyák és glikoprotein termelését reguláló mucin (MUC)19 és MUC3 mellett a membrántranszportban (intelektin [ITLN]1), az epithelialis differenciációban (hepatocita nukleáris faktor [HNF]4a), valamint a stresszválaszban (X-box kötő fehérje [XBP]1) szerepet játszó gének. A sejtheadhézió stabilitásában a CDH1 mellett a laminin-alegység-béta (LAMB)1-nek, valamint a közelmúltban leírt C1orf106-nak van jelentős szerepe. Az intestinalis epithelialis sejtek proliferációjáért, ezáltal regenerációjáért felelős onkostatin-M (OSM) citokin szintje és receptorának mennyisége is fokozott IBD-s betegek biopsziás mintáiban. Az egyénre szabott terápia szempontjából lényeges, hogy ezen fenotípus anti-tumor nekrozis faktor alfa (a-TNF α) kezelésre rezisztens állapotot valószínűsít (8).

A szerzett immunitás regulációja

Az IBD kialakulásában legnagyobb jelentőségűnek tartható citokin az aktivált makrofágok, monocyták és T-sejtek által termelt **TNF α** . A nagy mennyiségben termelődő, mind a keringésben, mind a bélnyálkahártyában jelen lévő proinflammatorikus citokin károsodott „tight junction” funkcióhoz és epithelsejt-apoptózishoz vezet, valamint pozitív „feedback”-en keresztül fokozza az interleukin (IL)1- és IL6-termelést, amely T helper (Th)17 és

Th2 aktiváción keresztül súlyosbítja a gyulladásos folyamatot (8).

A citokineket, illetve azok receptorát kódoló gének közül a legnagyobb jelentőséggel az IL23 receptorának (IL23R) lókusza bír. Az **IL23R**-ligand kötés esetén a Janus-kináz (JAK)2 és szignál transzducer és aktivátor transzkripciós faktor (STAT)3 szignál transzdukciós rendszeren keresztül proinflammatorikus citokintermelést aktivál. Az IL23R nélkülözhetetlen a Th17-sejtek differenciálódásában. Túlaktivált IL23R-Th17 útvonalat okozó mutációk fokozott IBD-rizikót jelentenek, és ennek ellenkezője is igaz, az IL23R funkcióvesztése protektív hatású. Ezen jelátviteli útvonal igazolása a klasszikus anti-TNF α terápiát követően új kezelési lehetőségekre világított rá. Az IL12- és IL23-ellenes ustekinumab és az orálisan alkalmazható JAK2-gátló tofacitinib kezelés hamarosan gyermekkorban is elérhetővé válik (2).

A GWAS nagy jelentőségű az IBD patogenezisének megértése szempontjából, de számos kérdés továbbra is megválaszolatlan maradt. Az alcsoportok és egyéb autoimmun, illetve krónikus gyulladásos kórkép (reumatoid arthritis, lupus, psoriasis stb.) között megoszlást mutató lókuszek alapján a genetikai diagnosztika önmagában még sokáig nem lesz használható az IBD diagnózisának felállításában. A jelenleg ismert 240 fogékonysági lókuszt vizsgálata túlmutat a genetikai **kockázati mutató** számolása. *Cleynen és mtsai* közel 35 000 beteg 156 000 genetikai variációját elemezték genotípus-fenotípus összefüggéseket keresve. A vizsgálat igazolta az IBD közös genetikai etiológiáját, és egyértelműen különbséget tett az ilealis CD, a Crohn-colitis és a colitis ulcerosa (UC) között (5, 9).

A közeljövő kihívása, hogy megértsük a genetikai fogékonyság és a mikrobiom közötti funkcionális kapcsolatot. Ebben is nagy jelentőségűek az epigenetikai változások, amely szabályozó hatásnak köszönhetően anélkül nő a genom sokféleséget létrehozó képessége, hogy az örökítőanyag nukleotid szekvenciája megváltozna. Ezen összetett, és az IBD patogenezisében szintén nagy szerepet betöltő folyamatnak a bemutatása meghaladja jelen összefoglaló kereteit (5).

A genetikai szempontból legközelebbi rokonságban álló egypetűjű ikrek közötti 40–50%-os koncordancia a genom jelentőségén túl rámutat a környezeti tényezők patomechanizmusban betöltött jelentőségére (10).

Környezet

Az industrializálódó országokban kialakuló emelkedő IBD-incidencia a **nyugati életmód** és urbanizáció kóros hatására hívja fel a figyelmet. A csoma-



golt élelmiszerek és gyorsétterem-láncok elterjedése, az antibiotikumok széleskörű használata, a fokozott zsír- (egy- és többszörösen telítetlen), cukorbevitel, kevés élelmi rost, szacharin, szukralóz, valamint az élelmiszer-adalékok (karboximetilcellulóz, poliszorbát-80, szorbát-észterek, lecitin, karragén) használata az IBD kialakulásának rizikóját fokozzák. A különféle környezeti hatások régióként és altípusokként eltérő hatásúak lehetnek. A dohányzás (egyéb káros hatásait nem említve) világszerte protektív hatású UC-ban, és míg a nyugati populációban emeli, Kelet-Ázsiában csökkenti a CD rizikóját. A gyermekkori antibiotikum-használat nyugaton növeli, Kelet-Ázsiában és a közel-keleti bevándorlóknál csökkenti a CD-rizikót. Az anyatejes táplálás kifejezett fordított összefüggést mutat az IBD kialakulásával. A szoptatás időtartama befolyásolja a protektív hatás erősségét. Az orális antikonzipiensek és alacsony szérumb-D-vitamin-szint fokozott rizikót jelentenek CD-re. Az appendectomia protektív UC-re. Ázsiai populációban a tea- vagy kávéfogyasztás csökkenti az IBD kialakulásának kockázatát. Ezen néhány kiemelt faktoron túl, a fogantatástól kezdve a környezeti hatások széles tárháza befolyásolja az IBD rizikóját. Az intrauterin életben az anyai hatások, majd a világra jövetel módja, a földrajzi helyzet, elfogyasztott élelmiszerek, életmód, testmozgás, elszennvedett fertőzések, iskolázottság, pszichológiai és szocio-ökonomiai faktorok meghatározóak. A behatások jelentős részben a diszbiózishoz és a mikrobiom sokféleségének csökkenéséhez vezetnek (11, 12).

VEO-IBD

Amennyiben hatéves életkor előtt jelentkeznek IBD-re jellemző tünetek, korai kezdetű („very early onset” – VEO) IBD áll fenn. Csecsemőkori IBD-nek a kétéves kor előtti kezdetűeket nevezzük. Ezen kórképek jellemzője, hogy gyakrabban áll a háttérükben **monogén** eredet vagy primer immundeficiencia (PID) (13).

Korai kezdet, családi halmozódás, konszangvinitás, terápiarefrakter betegség, visszatérő láz, infekciók, extraintestinalis manifesztáció, atípusos szövettani eredmény utalhat monogén eredetű VEO-IBD fennállására (13).

Az eddig azonosított monogén etiológiájú VEO-IBD-k nagy része PID-hez kapcsolható volt.

Emellett, mivel a PID jelentkezhet gastrointestinalis bevezető tünetekkel, indokolt minden VEO-IBD-s beteg esetén a gondos immunológiai kivizsgálás az immunhiány felmérésére. PID esetén fokozott az infekciókra, allergiára, autoimmunításra, limfoproliferatív és malignus betegségekre való hajlam (13).

Eddig több mint 50 gént igazoltak monogén IBD hátterében. A legtöbb, eddig közölt esetben az IL-10R, X-hez kapcsolt inhibitora az apotózis proteinek (XIAP), vagy nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfat (NADPH) oxidáz hibáját azonosították (14).

Etiológia szempontjából a génhibák hat, helyenként átfedést mutató csoportba sorolhatók (zárójelben egy-egy példával és az öröklődésmenettel): IL10-szignál-defektusok (IL10 és IL10RA, -RB, autoszóm recesszív [AR]), immunreguláció (immundiszreguláció, polyendocrinopathia, X-hez kapcsolt [IPEX], „Forkhead box” P3 [FOXP3], X-hez kötött [XL]), T- és B-sejt-defektusok (Wiskott–Aldrich-szindróma [WAS], Bruton-agammaglobulinaemia [BTK], XL, súlyos kombinált immundeficiencia [SCID], AR), phagocytadefektusok (krónikus granulomatózus betegség [CGD], XL/AR, von Gierke Ib, „solute carrier family” [SLC]37A4, AR), hiper/autoinflammáció (XIAP, XL, mediterrán láz gén [MEFV], AR), epithelbarrier (SLC9A3, AR) (13).

VEO-IBD gyanú esetén a kivizsgálás során az infekciós és allergiás eredet kizárása után az IBD alapvető diagnosztikai lépéseinek (laboratóriumi, endoszkópos, képalkotó vizsgálatok), valamint részletes immunológia tesztek (immunglobulin alosztályok, „flow cytometria”, funkcionális tesztek) túl célzott genetikai vizsgálat, illetve **új generációs szekvenálás** (NGS, teljes genom vagy exom szekvenálás) elvégzése szükséges. A részletes feldolgozás esetén is a betegek kisebb, 5–20%-ában sikerül a pontos genetikai eredetet felderíteni (13).

Összefoglalásként elmondható, hogy a nagyszámú ismert IBD rizikófaktor jelentősége a klinikai felhasználhatóság szempontjából korlátozott. A multifaktoriális eredet miatt még mindig kevés adat áll rendelkezésünkre mind a genetikai hátteret, mind a környezeti tényezőket tekintve. A jövő tanulmányainak ezeken túl figyelembe kell venniük az epigenetikai, transzkriptomikai, proteomikai és mikrobiális faktorokat is.

Summary

The role of genetics and environment in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Dániel Szűcs, MD., PhD.; University of Szeged, Department of Pediatrics, Szeged

Inflammatory bowel disease (IBD) is a complex, polygenic disorder of the gastrointestinal tract, usually with systemic involvement. More than 240 susceptibility gene loci are currently known in IBD etiology, but these explain less than



30% of the susceptibility of disease development. This, and the rising incidence in Eastern, „globalized” countries and among those, who migrate to high-incidence countries, make clear the role of environmental impacts in the development of the disease. IBD under 6 years is defined as very early onset (VEO)IBD. Compared to older population, VEO-IBD has a higher likelihood of monogenic etiology or primary immune deficiency in the background. Although VEO-IBD is a rare disease, diagnosing and treating this population is more challenging than older IBD patients.

KEYWORDS IBD, genetics, environment, susceptibility, monogenic, immunodeficiency

Útravaló tudnivaló

- Az IBD patogenezisében eddig leírt több, mint 240 fogékonysági génlókusz ismeretén túl sokkal nagyobb jelentőségűek lesznek a genetikai rizikóbecsléses vizsgálatok a geno-fenotípus összefüggések tisztázása és a differenciáldiagnosztika szempontjából.
- Hatéves kor előtti kezdetű IBD (VEO-IBD) gyakorta primer immundeficienciával kapcsolatos alakul ki, ezért a rutin diagnosztika mellett részletes immunológiai és genetikai kivizsgálásra is szükség van.

Irodalom

1. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(4): 564-71. DOI: 10.1038/ajg.2015.50
2. Zhao M, Burisch J. Impact of Genes and the Environment on the Pathogenesis and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(7):1759-1769. DOI:10.1007/s10620-019-05648-w
3. Nahid MA, Satoh M, Chan EKL. Mechanistic role of microRNA-146a in endotoxin-induced differential cross-regulation of TLR signaling. *J Immunol.* 2011; 186(3):1723-1734. DOI:10.4049/jimmunol.1002311
4. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 411(6837):599-603. DOI: 10.1038/35079107
5. Marcin W, Michael S. Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148(37-38):1-7. DOI: 10.4414/sm.w.2018.14671
6. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017; 4(1):33-46. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.007
7. Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology.* 2000; 119(6):1740-1744. DOI:10.1053/gast.2000.20231
8. Schoultz I, Keita L. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease—Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells.* 2019; 8(2):193. DOI: 10.3390/cells8020193
9. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *Lancet.* 2016; 387(10014):156-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00465-1
10. Vind I, Jespersgaard C, Hougs L, et al. Genetic and Environmental Factors in Monozygotic Twins with Crohn's Disease and Their First-Degree Relatives: A Case Report. *Digestion.* 2005; 71(4):262-5. DOI: 10.1159/000087053
11. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017; 152(2): 313-21.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2016.10.020
12. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1):39-49. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.136
13. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; XX(Xx). DOI:10.1093/ibd/izz259
14. Batura V, Muise AM. Very early onset IBD. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(6):470-480. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000486

Tesztkérdések

1. Hány IBD-rizikó génlókusz ismert jelenleg?
 - a) 160
 - b) 30
 - c) >240
 - d) >24
 - e) 50
2. VEO-IBD gyanú esetén mely vizsgálatok indokoltak?
 - a) Teljes vérékép, flow citometria, széklet-kalprotektin, endoszkópia, NGS
 - b) Flow citometria, széklet-kalprotektin, endoszkópia, csontszcintigráfia
 - c) Teljes vérékép, flow citometria, széklet-kalprotektin, IgG4-panel, HIV-szerológia
 - d) Teljes vérékép, flow citometria, széklet-kalprotektin, liquor-nefelometria
 - e) Teljes vérékép, flow citometria, mikciós szonocisztográfia, széklet-kalprotektin, széklet-laktoferrin

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



Antropometriai vizsgálatok gyulladásos bélbetegségben

Boros Kriszta Katinka dr.¹, Müller Katalin Eszter dr.², †Veres Gábor dr.²

¹ I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

² Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika, ÁOK, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen (Mb. igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Boros Kriszta Katinka dr.

1093 Budapest Bókay János utca 53-54.

E-posta: boros.kriszta@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Gyulladásos bélbetegségben (inflammatory bowel disease, IBD) szenvedő gyermekeknél gyakran tapasztalható malnutríció, mely a betegség tünetei (hasi fájdalom, étvágytalanság), a belek érintettsége (fehérjevesztő enteropathia, malabszorpció, fokozott tápanyagvesztés), és a krónikus gyulladás (fokozott energiaigény, tápanyagok eltérő hasznosulása) miatt alakul ki. A malnutríció felméréséhez és kezeléséhez szükséges a testösszetétel ismerete. Az irodalom alapján IBD-s gyermekekben, különösen Crohn-betegség (Crohn's disease, CD) esetén csökken a zsírmentes testtömeg (fat free mass, FFM), ezen belül is az izomtömeg az egészséges populációhoz képest. A zsíros testtömeget (fat mass, FM) tekintve az adatok ellentmondásosak. IBD-s betegpopulációban is egyre gyakoribb túlsúly, elhízás.

KULCSSZAVAK gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, testösszetétel, zsíros testtömeg, zsírmentes testtömeg

Gyermeckori gyulladásos bélbetegség és malnutríció kapcsolata

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD), mint a Crohn-betegség (Crohn's disease, CD) és colitis ulcerosa (ulcerative colitis, UC) élethosszig tartó, elsősorban a bélrendszert érintő destruktív betegségek. A gyermeckori gyulladásos bélbetegség (paediatric inflammatory bowel disease, PIBD) az esetek 25%-ában gyermekkorban kezdődik, incidenciája pedig folyamatosan emelkedik (1). Ezt a magyar PIBD regiszter (Hungarian Paediatric IBD Register, HUPIR) is alátámasztja, mely adatai alapján a betegség incidenciája 2010-ben 7,9/105 volt (2).

A WHO definíciója alapján malnutrícióról beszélünk az energia és/vagy tápanyagfelvétel hiányossága, túlzott bevitele, vagy egyensúlyhiánya esetén, tehát malnutríció előfordulhat alacsony, normál és magas testtömeg esetén is. Az izomtömeg csökkenésekor sarcopeniáról beszélünk. Cachexiának nevezzük a krónikus betegséghez társuló izomtömegvesztést, függetlenül attól, hogy a beteg veszít-e a zsíros testtömegéből. Lényeges, hogy normál súlyúaknál vagy elhízottaknál is előfordulhat sarcopenia, amely szabad szemmel nem nyilvánvaló, ezért van szükség a testösszetétel mérésére.

IBD-ben a malnutríció több szempontból is fontos szerepet játszik – egyrészt jelentkezhet, mint prezentációs tünet, másrészt a betegség következménye, szövődménye is lehet. Fontos megjegyezni, hogy míg korábban az IBD egyik legjellemzőbb tünete a fogyás volt, egyre gyakrabban látható, főleg UC esetében túlsúly, elhízás (3).

A malnutríció kialakulása egyrészt a betegség sajátosságainak, tüneteinek a közvetlen következménye, másrészt a krónikus gyulladás is hatással van a tápanyagok felszívódására, hasznosulására. A hasfájás következtében kialakuló étvágytalanság csökkenti a tápanyagfelvételt. A hasmenés, a belek gyulladása, a bélfal integritásának sérülése, a permeabilitásfokozódás miatt kialakuló fehérjevesztő enteropathia csökkent felszívódáshoz, fokozott tápanyagvesztéshez vezet. CD-ben a betegek harmadában szénhidrát-malabszorpció figyelhető meg, de a zsírok felszívódása is károsodik, amely csökkent K- és D-vitamin-szintet eredményez. A felszívódott tápanyag pedig a krónikus gyulladás következtében nagyobb mértékben, illetve eltérő módon hasznosul a szervezetben. A csökkent tápanyagfelvétel nem elégíti ki a gyulladásos folyama-



tok miatt kialakuló megnövekedett energiaigényt. Ehhez hozzájárul még a felborult energiaháztartás, mikronutriens hiány. A fenti folyamatok összességében malnutrícióhoz vezetnek IBD-ben.

Malnutríció esetén csökkenhet az életminőség, a fizikai aktivitás, illetve a kialakuló immundeficiencia miatt az infekciók iránti fogékonyság megnő, súlyosabb esetekben csontanyagcsere-zavarok alakulnak ki (4-6) (1. ábra).

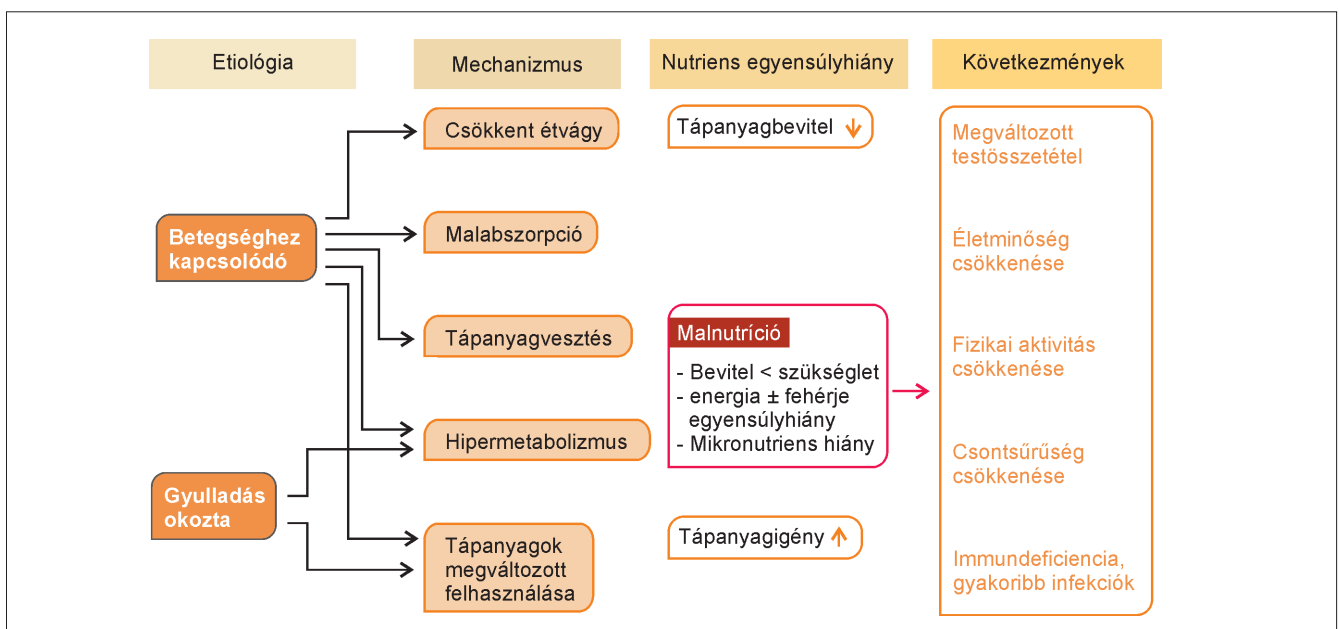
A gyulladásos folyamatok az izom-, zsír- és csontszövet működését erőteljesen befolyásolják. Fiziológiai körülmények között a növekedési hormon (growth hormon, GH) az „insulin like growth factor-1” (IGF1) közvetítésével serkenti az izomszövet fehérje szintézisét, a hosszú csöves csontok epiphysisében a chondrocyta- és osteoblast-proliferációt, ezáltal elősegíti a lineáris növekedést. Gyulladás esetén azonban a proinflammatorikus TNF α (tumor nekrosis faktor-alfa) és IL6 citokinek (interleukin -6) az izomszövetben GH-rezisztenciát okoznak, valamint elősegítik a mioztatintermelődést, amely a sarcomer protein degradációjához vezet. A csontszövetben a gyulladásos citokinek és az aktivált T-sejtek serkentik a RANK-ligand kihelyeződését, a rezisztin növeli a differenciált osteoclastok számát, így fokozza a csont reabszorpcióját. A proinflammatorikus folyamatok erősítésében a visceralis zsírszövet nagyon fontos szerepet játszik. Részt vesz a TNF α , IL6, IFN γ és CRP termelésében, az adipokinek (leptin, rezisztin) termelésével szintén proinflammatorikus irányba befolyásolja az immunrendszer működését (7). Krónikus gyulladás esetén a fizikai aktivi-

tás, pontosabban az izomkontrakció során felszabaduló miokinek képesek gátolni az adipokinek, makrofágok, IL6, miokinek (pl. IL15) és a visceralis zsírszövet proinflammatorikus aktivitását. A fizikai aktivitás tehát antiinflammatorikus hatású (8).

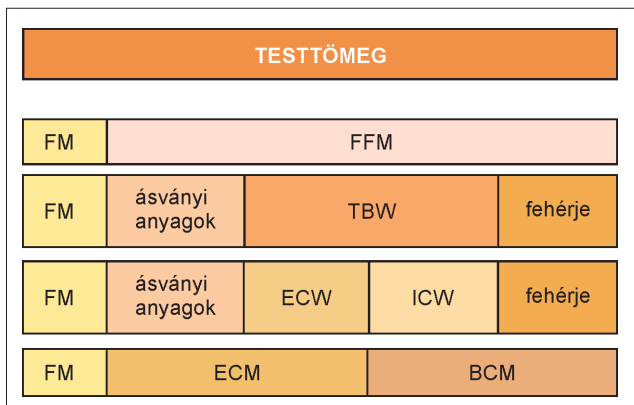
Az alultápláltság negatív hatásai közé tartozik az elhúzódó sebgyógyulás, megváltozott gyógyszer-metabolizmus, gyakoribb, hosszabb kórházi tartózkodás és kora gyermekkorban a kognitív fejlődés elmaradása. Mindezek kiemelik a malnutríció jelentőségét, valamint a korai felismerés és megelőzés fontosságát. A malnutríció diagnózisához és kezeléséhez ugyanakkor a testösszetétel pontos ismerete nélkülözhetetlen (9). Egy ödémás csecsemő vagy egy túlsúlyos gyermek esetén a testtömeg normál, akár magas is lehet, miközben az izomtömeg alacsony: a testkompartmentek változása kizárólag testösszetétel-méréssel látható.

Testösszetétel modelljei

Az emberi test összetételének vizsgálata a mai napig aktív kutatási terület. A test összetétele többféle megközelítéssel írható le. A gyakorlatban azonban inkább kettő, illetve több komponensű modelleket szoktuk használni a test felosztásához (2. ábra). A két komponensű modell a testtömeget alapvetően két komponense osztja: zsíros (fat mass, FM) és zsírmentes (fat free mass (FFM) testtömeg. Az FFM-et a szervezetben levő víz (total body water, TBW), fehérje, glikogén és az ásványi anyagok alkotják. Gyakran megkülönböztetik az FFM-et és



1. ábra: A malnutríció kialakulásának folyamata gyulladásos bélbetegségben. A betegség és a krónikus gyulladás miatt csökkent étvágy, malabszorpció, fokozott tápanyagvesztés, hipermetabolizmus, és eltérő tápanyag-hasznosulás alakul ki. Ezek a folyamatok csökkent tápanyagbevitelhez és egyidejűleg fokozott tápanyagigényhez vezetnek, ami végső soron malnutrícióhoz vezet. Malnutríció esetén a testösszetétel változását tapasztaljuk, de befolyásolhatja az életminőséget, a fizikai aktivitás mennyiségét, a csontsűrűséget és az infekciók iránti hajlamot. Az ábra Gerasimidis K és Mehta NM munkássága alapján készült (5, 7).



2. ábra: Testösszetétel – testtömeg kompartmentek. FM: fat mass, zsíros testtömeg; FFM: fat free mass (zsírmentes testtömeg); TBW: total body water (teljes testvíztömeg); ECW: extracellular water (sejten kívüli víztömeg); ICW: intracellular water (sejten belüli víztömeg); ECM: extracellular cell mass (sejten kívüli tömeg); BCM: body cell mass (sejttömeg)

„lean body mass”-tól (LM), utóbbi az esszenciális lipideket is tartalmazza. Tekintettel arra, hogy ez a tömegét tekintve elhanyagolható, sokszor a két fogalmat szinonimaként kezelik. Az FFM és LM fehérjefüggő paraméterek, de értékük a hidráltási állapottól és a csontdenzitás mértékétől is függ (10). Előfordul, hogy FFM-et és FM-et indexként fejezik ki, mint zsírmentes testtömeg index (fat free mass index, FFMI) és zsíros testtömeg index (fat mass index, FMI). Ez a FM és FFM kilogrammban kifejezett értékének és a testmagasság méterben kifejezett négyzetének az arányát jelenti.

Azok a modellek, amelyek az FFM részét képező további alkompartmenteket is figyelembe veszik, több kompartmentes modelleknek hívjuk. A három kompartmentes modell részei FM, LM és a csonttömeg (bone mass). A négy kompartmentes modell részei az FM, TBW, fehérje és ásványi anyagok (11, 12). Fontos megjegyezni, hogy a legújabb tendenciák szerint az FFM-nek egy újabb felosztása is létezik, amely az FFM-et egy metabolikusan aktív részre, a body cell mass (BCM)-re és az extracellular cell mass (ECM)-re osztja. A BCM csökkenését figyelhetjük meg csökkent tápanyagbevitel esetén, illetve gyulladásos folyamatok következtében is. Az irodalom egyre gyakrabban használja a tápláltsági állapot jellemzésére az úgynevezett fázis szöget (Phase angle, PhA), mely bioelektromos impedancia (BIA) mérés segítségével a rezisztencia és reaktancia értékekből számolható, és a sejtmembrán funkciójára, illetve a hidráltási állapotra utal. A PhA korrelál a tápláltsági állapottal, az izomtömeggel és funkcióval, a betegség súlyosságával, egyszóval eddigi eredmények alapján jó prognosztikai faktor.

Testösszetétel-mérés módszerei

A testösszetétel mérésére több lehetőségünk is van. Legtöbbször az antropometriai mérések (testtö-

meg-, derékkörfogat-, magasság-, bőrredővastagság-mérés) segítségével próbáljuk megbecsülni a zsírszövet mennyiségét, ennek előnye, hogy non invazív, praktikus, olcsó, azonban gyakran fordul elő mérési hiba.

Direkt testösszetétel mérő módszerek közé tartozik többek közt a DEXA (dual energy x-ray absorptiometry), CT és az MR (L3 szegmens leképezése) is. A DEXA mutatja a legpontosabb eredményt, ez a módszer az ún. „gold standard”. Non-invazív, könnyen reprodukálható, azonban sugárterheléssel jár, költséges, korlátozottan hozzáférhető és szakképzett személyzetet igényel. CT és MRI hozzáférése még korlátozottabb, és hasonlóan a DEXA-hoz, speciális szoftvert, szakképzett személyzetet igényel, ráadásul CT esetében a sugárterheléssel is számolnunk kell (12). Bioelektromos impedancia analízis (bioelectrical impedance analysis, BIA) segítségével nemcsak kettő, de több kompartment mérésére is lehetőségünk van. A BIA egy indirekt módon mérő technika, mely váltakozó áram segítségével a szövetek különböző mértékű rezisztenciájából és reaktanciájából képes megmérni az egyes kompartmentek mennyiségét. A módszer egyszerű, gyors, könnyen ismételhető, non-invazív, és a mérés nem jár sugárzással. Hátránya, hogy optimális hidratáltsági állapotot igényel, továbbá túl magas vagy alacsony BMI és kifejezett ödéma esetén a mérés pontossága megkérdőjelezhető. Elterjedőben van az ún. bioelektromos impedancia vektor analízis (bioelectrical impedance vector analysis, BIVA), mely a BIA-mérésből kapott nyers adatokat grafikusán ábrázolja, így azonnal értelmezhetővé téve az eredményt. Kutatásban több, a testösszetétel direkt mérése alkalmas, azonban a gyakorlatban nehezen kivitelezhető módszert is alkalmaznak, ilyen például a kálium egésztest számláló vagy az izotópdilúciós technika.

Testösszetétel PIBD-ben

IBD-ben szenvedő gyermekek testösszetétel-változásával kapcsolatban már több tanulmány is megjelent.

A leginkább vizsgált kérdés a LM és FFM változása. FM és LM értéke az irodalom alapján leginkább a demográfiai jellemzőktől (nem és kor), diétától, fizikai aktivitástól, diagnózistól (CD vagy UC), a betegség aktivitásától (relapszus vagy remisszió) és az alkalmazott terápiától (kizárólagos enteralis táplálás (exclusive enteral nutrition, EEN) szisztémás szteroid vagy anti-TNF-alfa terápia) függ. Elmondható, hogy IBD-s betegekben az FFM és LM csökkent a kontrollokhoz képest, és a deficit CD-ben nagyobb (13). Frissen diagnosztizált betegeket azonban csak pár tanulmány vizsgált (14-15). Egy korábbi tanulmányban CD-s betegek-



ben diagnóziskor az FFM alacsonyabb volt, és két-éves utánkövetés után továbbra is alacsonyabb maradt a kontrollcsoporttal összehasonlítva. A betegek BMI-értéke kezdetben szintén alacsonyabb volt, később azonban nem különbözött a kontrollcsoporttól, azaz a zsírtömeg növekedéséből adódott a javuló BMI érték (14). Egy friss tanulmányban részben újonnan diagnosztizált IBDsek-et vizsgáltak, és hasonlóan a kontrollcsoportéhoz, normál tartományban lévő BMI Z score értékeket írtak le. Egyéves utánkövetésnél a kontrollcsoport és az IBD-s csoport között nem volt különbség FFM változásában (16). A testösszetétel-változás és nemek közti különbséget vizsgálta újonnan diagnosztizált CD betegekben *Thayu és mtsai*. Megfigyelésük szerint míg diagnóziskor lányokban mind az LM-, mind az FM-értékek alacsonyabbak voltak a kontrollcsoportéhoz képest, legalább egy évvel később az LM értéke továbbra is alacsony volt, azonban az FM-érték normalizálódott, így egy cachexiának megfelelő állapot jött létre. Fiúkban azonban diagnóziskor kizárólag az LM volt csökkent, FM hasonló volt a kontrollcsoportéhoz (cachexia). A későbbiekben mindkét kompartment növekedett, tehát LM normalizálódott, míg a kontrollcsoportéhoz képest FM nagyobb lett. Az adatok arra utalnak, hogy IBD-ben pubertás alatt a normál testösszetétel-változások tendenciája megmarad, hiszen normál esetben a lányok a cél-LM-szintjüket pubertás előtt érik el, ezt követően döntően csak az FM-szint változik, míg fiúkban az LM-szint leginkább pubertás alatt növekszik (15, 17). Elsődlegesen az izomtömeg mennyiségét vizsgáló tanulmányok tartósan alacsonyabb izomtömegről és csökkent izomerőről számoltak be (18-20). További kutatások alapján elmondható, hogy nem csak az izomerő, de maga a fizikai aktivitás is csökkent IBD-s betegekben (21). Míg FFM/LM-et tekintve a tanulmányok kimenetele összecseng, ez kevésbé mondható el a FM-mel kapcsolatban (10). Egyre több IBD-s beteg elhízott, ami különösen CD esetében szerepet játszhat a betegség kialakulásában, mivel az így felhalmozódó mesenterialis zsírszövet, azon belül is az ún. „creeping fat” szerepet játszik a bél gyulladásának kialakulásában (3). *Frivolt és mtsai* szerint az

intraabdominalis és teljes zsírszövet aránya nagyobb CD betegekben, mint egészségesekben (22). Az emelkedett visceralis zsír mennyisége viszont fokozott hospitalizációra, sebészi beavatkozás korábbi szükségességére, magasabb betegség aktivitásra hajlamosít (23).

Kérdés még továbbá, hogy a különböző terápiák hogyan befolyásolják a testösszetételt. Az aktív betegség hajlamosít csökkent LM-értékre a relapszus kapcsán gyakran a beteg glükokortikoidot kap, ami fokozza az izom proteolysist, és megváltoztatja a zsíreloszlást a szervezetben (23). A kizárólagos enterális táplálás (exclusive enteral nutrition, EEN) hatásait ugyanakkor pontosan emiatt könnyebb vizsgálni. Eddigi tanulmányok alapján EEN pozitív hatással van mind LM-re, FM-re és a csontdenzitásra (bone mineral density, BMD) is (24, 25).

Munkacsoportunk aktív, relapszusban levő CD-s gyermekek testtömeg- ($-0,9 \pm 0,8$) és BMI Z score ($-1,1 \pm 0,7$) értékeinek vizsgálata során szignifikánsan alacsonyabb értékeket tapasztalt mind a remisszióban levő CD-s ($0,36 \pm 1$ és $0,32 \pm 0,8$), mind az egészséges kontroll ($0,7 \pm 1,6$ és $0,38 \pm 1,3$) gyermekek értékeihez képest is. Biológiai terápiában részesülő gyermekek esetén a terápiára reagáló gyermekeknél fokozatos javulást láthattunk a testtömeg index értékekben: BMI 2,73%-kal, FMI 3,06%-kal, FFMI 2,37%-kal emelkedett a 2. mérésre. A terápiára nem reagáló gyermekeknél csökkenő tendencia volt látható: BMI 8,21%-kal, FMI 14,91%-kal, FFMI 6,76%-kal alacsonyabb volt a 6–8 hetes kontroll idején a kezdeti méréshez képest.

Habár sok kérdésre kaptunk már választ az irodalomból, mégis vannak még nyitott kérdések. További kutatások szükségesek annak megválaszolására, hogy vajon befolyásolja-e IBD-ben a különböző ételszínvonal a testösszetételt, és hatással van-e ezáltal a betegség kimenetelére, vagy hogy hogyan befolyásolják az új, korábbiaktól eltérő hatásmechanizmusú terápiák a testösszetételt? Fontos kérdés, hogy milyen hatással van a testösszetételre a parciális enterális táplálás, illetve a többi, elterjedőben lévő diéta.

Summary

Anthropometric examination in IBD

Kriszta Katinka Boros; First Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Malnutrition occurs often in patients with inflammatory bowel disease (IBD). It is caused by the symptoms (abdominal pain, loss of appetite), by the intestinal involvement (protein losing enteropathy, malabsorption, increased nutrient loss) and by the chronic inflammation (higher nutrient requirement, altered utilization of nutrients). For the diagnosis and treatment of malnutrition, body composition analysis is required. According to the literature far free mass including muscle mass is lower in paediatric patients



with IBD, especially in patients with Crohn's disease. Data about fat mass are controversial, however, more and more patients with overweight and obesity can be observed.

KEYWORDS *Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Body Composition, Fat mass, Fat free mass*

Útravaló tudnivaló

- IBD-ben a malnutríció a betegség tünetei (hasi fájdalom, étvágytalanság), a belek érintettsége (fehérjevesztő enteropathia, malabszorpció, fokozott tápanyagvesztés), és a krónikus gyulladás (fokozott energiaigény, tápanyagok eltérő hasznosulása) miatt alakul ki.
- A malnutríció felméréséhez és kezeléséhez szükséges a testösszetétel ismerete.

Irodalom

1. Molodecky NA, Soon I, Rabi DM. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142, 46-54.e42.
2. Muller KE, Lakatos P, Arató A. et al. Incidence, Paris Classification, and Follow-up in a Nationwide Incident Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. 2013; 57:576-82.
3. Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules* 2019; 26;9(12):780.
4. Gerasimidis K, McGrogan P., Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2011; 24(4): 313-26.
5. Mehta NM, Corkins RM, Lyman B. et al. Defining Pediatric Malnutrition?: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(4):460-81.
6. Houttu N, Kalliomäki M, Grönlund M et al. Body composition in children with chronic inflammatory diseases: A systematic review. *Clin. Nutr.* 2020; 11; S0261-5614(20): 30003-0.
7. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR. et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2017; 2017: 8646495.
8. Bilski J, Mazur-Bialy AI, Wierdak M, Brzozowski T. The impact of physical activity and nutrition on inflammatory bowel disease: The potential role of cross talk between adipose tissue and skeletal muscle. *J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 64(2):143-55.
9. Cederholm, T. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017 Feb; 36(1):49-64.
10. Thangarajah D, Hyde MJ, Konteti VKS. et al. Systematic review: Body composition in children with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015 Jul; 42(2):142-57.
11. Wells JC, Fuller NJ, O Dewit et al. et al. Four-component model of body composition in children: Density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999 May; 69(5):904-12.
12. Marianne Mann. Clinical Trials for the Treatment of Secondary Wasting and Cachexia Approved Pharmacologic Interventions for Wasting?: An Overview and Lessons Learned. *The Journal of Nutrition*, 1999; 129: 303-305.
13. Barnes MJ, Línch MK, Lisenby MD. et al. Conceptual model of lean body mass in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019; 68(3):301-5.
14. Sylvester FA, Leopold S, Lincoln M. et al. A Two-Year Longitudinal Study of Persistent Lean Tissue Deficits in Children With Crohn's Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7(4):452-5.
15. Thayu M, Shults J, Burnham JM. et al. Gender Differences in Body Composition Deficits at Diagnosis in Children and Adolescents With Crohn's Disease. 2007; 13(9): 1121-8.
16. Selbuz S, Kansu A, Berberodlu M. et al. Nutritional status and body composition in children with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled, and longitudinal study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; DOI: 10.1038/s41430-019-0555-1. Online ahead of print.
17. Thayu M, Denson LA, Shults J. et al. Determinants of changes in linear growth and body composition in incident pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 139(2): 430-8.
18. Bechtold S, Alberer M, Arenz T. et al. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; 16(2): 216-25.
19. Dubner SE, Shults J, Baldassano RN. et al. Longitudinal Assessment of Bone Density and Structure in an Incident Cohort of Children With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2009; 136(1):123-30.
20. Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB. et al. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J. Crohn's Colitis* 2012; 6(6):665-73.
21. Lee D, Albenberg L, Compher Ch. et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 148(6):1087-106.
22. Frivolt K, Hetterich H, Tobias Schwerdt. et al. Increase of Intra-abdominal Adipose Tissue in Pediatric Crohn Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65(6):633-638.
23. Uko V, Vortia E, Achkar J. et al. Impact of abdominal visceral adipose tissue on disease outcome in pediatric crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20(12):2286-91.
24. Gerasimidis K, Talwar D, Duncan A. et al. Impact of exclusive enteral nutrition on body composition and circulating micronutrients in plasma and erythrocytes of children with active Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18(9):1672-81.
25. Strisciuglio C, Scarpato E, Cenni S. et al. Improvement of body composition and bone mineral density after enteral nutrition in pediatric Crohn disease. *Dig. Liver Dis.* 2020; 6;S1590-8658(20) 30084-0.



Tesztkérdések

1. Hogyan befolyásolja a relapszus esetén alkalmazott szisztémás szteroid terápia az izomtömeget?

- a) Növeli, ezért használják ezeket a szteroidokat a sportolók anabolikus szteroidokként is.
- b) Csökkenti, segíti az izomdegradációt.
- c) Nincs hatással az izomtömegre.
- d) Diuretikus hatása miatt növeli az izomtömeg arányát.
- e) Egyik sem.

2. Válassza ki a helyes állítást!

- a) Mivel a belek gyulladása miatt csökkent a tápanyagfelvétel, és hasi fájdalom miatt csökkent a tápanyag bevitel, az IBD-s betegeknél mindig csökkent testtömeget tapasztalunk, vagyis IBD-re jellemző tünetek, és túlsúly, vagy elhízás esetén mindig egyéb etiológiát kell keresnünk a panaszok hátterében.
- b) IBD-s betegpopulációban a visceralis zsírszövet szerepet játszhat a krónikus gyulladás fenntartásában.
- c) IBD-s betegekben a fizikai aktivitás nem ajánlott, a szervezetre gyakorolt erőteljes stresszhatás, a mozgás során kialakuló mikrosérülések nehezebb gyógyulása, és alacsony testsúly esetén további súlyvesztés potenciális veszélye miatt.
- d) Az abdominalis zsírszövet, mint metabolikusan aktív szövet, az IBD szempontjából kedvező hatású lehet.
- e) Az elhízottak esetében a testösszetétel mérés felesleges, hiszen nyilvánvaló a zsíros testtömeg kóros mivolta.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

P Á L Y Á Z A T I K I Í R Á S

DR. PETÉNYI GÉZA-DÍJ ELNYERÉSÉRE

A Dr. Petényi Géza emlékére létesített alapítvány ez évben is lehetőséget kínál fiatal gyermekorvosoknak a DR. PETÉNYI GÉZA-DÍJ elnyerésére.

Pályázni lehet a gyermekegészségügy bármely területével foglalkozó, szakfolyóiratban 2019. július 1. – 2020. június 30. között megjelent, illetve megjelenésre már elfogadott, díjazásban vagy anyagi elismerésben még nem részesült közleménnyel, amelynek a pályázó első vagy egyetlen szerzője.

Évente egy, kiemelkedő pályamunkát díjazunk.

A díj értéke: 100.000.- Ft

Rendkívüli esetben ugyanilyen összértékben a Kuratórium döntése alapján megosztott első díj kiadható.

A pályázó életkora a pályázati határidő napján nem haladhatja meg a 40. életévet.

Elsősorban olyan pályázók jelentkezését várjuk, akik korábban nem részesültek Dr. Petényi Géza-díj kitüntetésben.

A díj átadására ez év őszén kerül sor, amelynek részleteiről minden pályázót kiértesítünk. Bízunk benne, hogy az előző évekhez hasonlóan, sok értékes pályamunka közül választhatunk.

A pályázatokat, a szerző életrajzát, valamint a cikk létrejöttéhez kifejtett saját munka leírását az alábbi címre kérjük beküldeni:

Prof. Dr. Kovács Gábor
Semmelweis Egyetem
II. Sz. Gyermekklinika
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

Beküldési határidő: 2020. július 15.



Az IBD korszerű diagnosztikája és terápiája

Cseh Áron dr.

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Cseh Áron dr.

1093 Budapest Bókay János utca 53-54.

E-posta: cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyulladásos bélbetegség a szervezet multifaktoriális, immunológiai eredetű krónikus gyulladásos folyamata, mely a fibrózis létrejöttével a bélfal súlyos, egy idő után visszafordíthatatlan károsodásához vezet. A betegség kialakulásának megértésében fontos lehet a korai kezdetű formákra jellemző monogén betegségek azonosítása, valamint a bélfalkárosító fibrózis folyamatának megértése. Mindemellett a növekvő gyakoriságban ugyanolyan fontos a környezeti hatások szerepe, így a táplálkozás szerepének a pontos helyretétele is elengedhetetlen lenne. A kezelésben már eredményesen használjuk, de hátterét nem ismerjük az enteralis táplálásnak és újabban a Crohn exkluzív diétának. A konzervatív kezelés csúcsát ma a biológiai terápiás szerek jelentik, ezeknél újabb vegyületcsoport a kis molekulásúlyú gátlószereké, amelyek mellett számos immunszuppresszív kezeléssel próbálkoznak, mint lehetséges jövőbeni terápiás célponttal.

KULCSSZAVAK gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, exkluzív diéta, fibrózis, mikrobióm, metabolóm, biológiai terápia, kis molekulásúlyú gátlószerek

„Lelkem szabad. Fakó világban
Repülhet, szállhat szabadon.
Nem kötik már a régi vágyak,
Romjain egy letűnt világnak
Elzengtem utolsó dalom.”
(Ady Endre: Búcsú – részlet)

Bevezetés

A gyulladásos bélbetegség (IBD) a gyomor-bélrendszer krónikus gyulladása, amelynek két fő formája a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC), melyek egyre fiatalabb korosztályt érintenek, az esetek 25%-ában gyermekkorban kezdődve (1). Csakúgy, mint a legtöbb autoimmun betegséget, multifaktoriális eredetűnek tartjuk, a genetikai, immunológiai és mikrobiológiai hatások mellett környezeti tényezők alakíthatják ki. Mivel a pontos patomechanizmus nem ismert, de a progressziójában fontos szerepet játszik a fibrózis, aminek a kimutatása és kezelése ma még nehézségekben ütközik. A korai kezdetű IBD bizonyos eseteit leszámítva egyértelmű genetikai hátteret sem sikerült még azonosítani a betegség hátterében. Az elmúlt évti-

zedben a környezeti hatások, és az ezek révén egyre inkább a megváltozott mikrobióm és metabolóm szerepének a vizsgálatai felé tolódik a hangsúly, valamint az ezt befolyásoló étrendek irányába. Mindemellett a kezelésben továbbra is a gyógyszeres terápia csúcsát biológiai terápiás szerek, valamint az újabb vegyületcsoportként megjelenő kis molekulásúlyú gátlószerek jelentik. Az alábbiakban a legújabb, IBD diagnózisával és terápiájával kapcsolatos eredményeket igyekszünk összefoglalni a teljesség igénye nélkül.

Diagnózis

Az IBD diagnózisában a Portói kritériumok követhetők, ez jelenti az „arany standardot” továbbra



is, mely alapján minden esetben a felső endoszkópiát és ileum vizsgálatát is magába foglaló pánendoszkópia és vékonybél képalkotó MR-vizsgálat vagy kapszula endoszkópia szükséges (2). Ugyanakkor egyre inkább megnőtt az igény olyan vizsgálati módszerek, akár biomarkerek irányába, amelyek a betegség kialakulása előtt jelzik annak kockázatát, vagy akár non-invazív módon teszik lehetővé a lefolyás objektív követését. Az egyik ilyen irány, az akár a tünetek kialakulását is megelőző bélflóraelváltozások vizsgálata, valamint a már létrejött betegségben a mikrobióm és metabolóm eltéréseinek azonosítása. A már említett genetikai vizsgálatok pedig az egyre fiatalabb korban jelentkező IBD-szerű kórképek közül az esetleges monogénes változatok azonosítását tűzték ki célul. Végül pedig a mind a diagnózisban, mind pedig a kezelésben fontos bizonyos mértékig élettani folyamat, a fibrózist mutatjuk be, mint lehetséges jövőbeni célpontot.

Mikrobióm és metabolóm

A mikrobióm a belükben élő mikrobák összessége és szimbiózisa, aminek kényes egyensúlya tehát már csecsemőkorban kialakul, és döntően meghatározza az intestinalis barrier és a bélasszociált immunrendszer működését (3). Az újabban megalkotott fogalom, a bél-agy-mikrobióm funkcionális tengely kétirányú kapcsolatát alátámasztja számos irodalmi adat, de mind a mai napig nem sikerült egyértelműen azonosítani a betegségre jellemző mikrobiómeltérést. Az IBD-re jellemző diszbiózis IBD-ben a csökkent *Firmicutes*, *Bacteroides* és *Faecalibacterium*, valamint a nagyobb számú *E. coli* és *Proteobacteria* törzsekkel írható le. Ezzel egyrészt a biodiverzitás csökken (pl. *Firmicutes*ek), de ugyanígy a rövid szénláncú zsírsavakat (SCFA) termelő baktériumok szintje is (*Clostridioides cluster* IV, XIVa, XVII és a *Faecalibacterium prausnitzii*), amelyek egyébként gyulladáscsökkentő hatásúak. Ugyanakkor nő a mukolitikus (*Ruminococcus gnavas* és *torques*), a szulfát-redukáló (*Desulfovibrio*) és egyéb patogén baktériumok (invazív *E. Coli*) mennyisége (4).

A mikrobióm drámai változásai egyértelműek hozzájárulhatnak tehát az IBD-hez, de emellett a másik újabban vizsgált szintje a bélflóra által alkotott környezetnek az egyénre jellemző metabolóm profil. Ez a mikrobióm által is alakított metabolitok összessége, a szervezet intestinalis barriere és a külvilág hatásait közvetítő mikrobióm közötti molekuláris felület (5). Kevés vizsgálati adat áll rendelkezésünkre, de az eddigi mérések alapján a biodiverzitás-csökkentés, ami jellemző az IBD-re, nemcsak a mikrobiómot, hanem a metabolómot is érinti. Ezen az úton ható, esetleges terápiás lehetősé-

ség lesz majd a széklettranszplantáció, aminek hatásossága és biztonságossága még további vizsgálatokat kíván gyermekkori IBD-ben.

Teljes genom asszociációs vizsgálatok

Habár az IBD az esetek közel 25%-ában 18 éves kor előtt kezdődik, ezen belül is speciális csoportot képez a gyermekkori esetek 15%-át kitevő 6 éves kor előtti, nagyon korai kezdetű (very early onset IBD, VEO-IBD) (6). Ezt tovább lehet bontani még korábbi kezdetű, csecsemőkori IBD-re is, ami igen ritka, kb. 1%-os előfordulási gyakoriságú az összes gyermekkori IBD-hez viszonyítva (7). A genetikai tényezők legfontosabb bizonyítéka és egyben a betegségre való rizikót is jelenti a családi halmozódás, ami UC-ben 4–5x, míg CD-ben 8–10x elsőfokú rokon érintettsége esetén (8). Ugyanakkor több, mint 50 gént azonosítottak, amely monogénes IBD létrejöttét okozhatja, így az intestinalis barrier károsodását, hiper- vagy autoinflammatorikus válaszreakciót T- és B-sejtes diszregulációval.

A leggyakoribb szóbjajövő kórképek a klasszikus késői, poligénes IBD-vel szemben, a jól körülírt, monogénes, illetve IBD-szerű tüneteket okozó kórképek. Ide tartoznak az interleukin 10 (IL10) és annak receptorának a zavarai; az X-hez kötött immunenteropathiák (X-hez kötött immundiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia szindróma, IPEX és IPEX-like), XIAP (X-hez kötött limfoproliferatív szindróma) és Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS); továbbá a krónikus granulomatosus betegség (CGD); a súlyos kombinált immunhiány (SCID) és a közönséges variábilis immundeficiencia (CVID) is (7). Általános jellemzőjük, hogy a hagyományos IBD-kezelésre nem mindig reagálnak jól, és a korai kezdet mellett ez vetheti fel a gyanút, szükségessé téve további genetikai vizsgálatokat, és terápiájukban akár a hematopoetikus őssejt transzplantációt is.

Fibrózis

Gyermekekben 14–24%-ban kerül sor műtétre IBD-ben, melynek egyik leggyakoribb indikációja az obstrukció, amit gyakran a fibrózis okoz (9). A fibrózis azonosításában klinikai körülmények között egyrészt a képalkotó eljárások lehetnek hasznosak, másrészt az esetleges biomarkerek (10). A mágneses rezonancia (MR) vizsgálatok során a kései gadolíniumhalmozás súlyos fibrózist jelezhet, míg enyhébb eset nem biztos, hogy azonosítható így. Biomarkerként a hepatikus növekedési faktor alfa, valamint a trombospondin-5 szolgálhatnak alapul esetlegesen az intestinalis fibrózis azonosítására. Klinikailag a proximálisan meglévő 3,5



cm-nél nagyobb vékonybél-tágulat és a 150-nél nagyobb vérlemezke/albumin hányados jelent fibrotikus kockázatot és 2 éven belüli striktúra-műtét esélyességét (11).

Ismert továbbá, hogy a szubklinikai szinten is akár jelenlévő fibrózis hajlamosít a jelenleg rendelkezésre álló biológiai terápiák közül az anti-tumornekrózis faktor alfa (TNF α) hatástalanságára is (12). A fibrózis maga akkor jön létre, ha az egyébként fiziológiás fibrogenézis, vagyis a krónikus gyulladás beindította extracelluláris mátrix (ECM) átépülés kóros struktúra létrejöttéhez vezet. Bár a betegségben jelen lévő krónikus gyulladás a kiváltó ok, de progressziójában kevés szerepet játszik, és külön probléma, hogy az IBD-ben egyébként hatásos gyulladáscsökkentő kezelések hatástalanok rá, ha már a folyamat beindult. UC-ben az ECM lerakódása a mucosa és a submucosában történik, míg CD-ben a teljes bél fal érintett, ami a két kórkép eltérő jellegét is adja. A fibrózis előfordulása nagy egyéni variációkat mutat IBD-ben, ami arra utal, hogy genetikai meghatározottság is szerepet játszik létrejöttében.

Az egyik legfontosabb önmagában antifibrotikus tényező a peroxiszóma proliferátor aktivált receptorok (PPAR) révén létrejövő gátlás (12). Ilyen antifibrotikus hatású PPAR γ -agonisták az antidiabetikus hatású szerek (tizodilindion, tioglitazon, roziglitazon, pioglitazon), valamint a szerotonin-antagonisták (tropisetron, granisetron, ondanszetron), akárcsak a természetes kurkuminszármazékok. Újabban egy 5-aminoszalicilát (5-ASA) analóg PPAR γ aktivátort is azonosítottak (GED-0507-34 Levo), amely csökkenti a legfontosabb fibrotikus markerek, profibrotikus gének expresszióját.

Emellett az IBD kialakulásában a mikrobióm szerepét támasztja alá az a felfedezés is, hogy a főleg UC-ben sikerrel alkalmazott probiotikus kombináció (VSL#3) növeli a vastagbélben az immunregulátoros metabolitok, így a konjugált linolénsav (CLA) termelését, ami PPAR γ -dependens úton vezet a barrier funkció helyreállításához.

Terápia

IBD kezelésében a cél a mély (mucosalis) remisszió elérése, a tünetek csökkentésével, a növekedés helyreállításával és az életminőség javításával. A kezelés egy fontos és egyedülálló lehetőségét jelenti az enteralis táplálás vagy diéta bevezetése, amelynek hatásossága CD esetében egyértelmű. Mindemellett a korai biológiai terapia alkalmazásával a remisszió nagyobb arányban érhető el, de minden kezelés, így a komoly immunszuppressziók esetében is különösen mérlegelni kell az előny és kockázat arányát. Újabb terápiás célpon-

tot jelentenek a jelátviteli útvonalak egyes enzimjei, amelyekre nem immunogén molekulák fejlesztését végzik, a lehetséges jövőbeni terapia eredményével.

Enteralis táplálás és diéta

A Crohn-betegség remissziójának indukciójára az érvényes ajánlások szerint a 6–8 hétig tartó tápszeradás szolgál, amelynek hatásossága összemérhető, de felül is múlja a szteroidét, 50–80%-ban eredményes egyéb terapia nélkül is. Ezt nevezzük exkluzív enteralis táplálásnak (EEN), melynek mellékhatása nincsen, de visszatérő probléma vele a tolerálhatóság kérdése (14). A nem szigorúan tartott, tehát részleges enteralis táplálás (PEN) már nem alkalmas a remisszió indukciójára, de fenntartására kiegészítésként javasolt. Az EEN-ről úgy tartjuk, hogy a mindennapos nyugati étrend kiiktatásával hatását az intestinalis permeabilitás helyreállításán keresztül éri el, és a legtöbb tápszer alkalmas erre a célra.

Újabb adatok arra utalnak, hogy az intestinalis barrier helyreállítható vagy fenntartható lehet olyan diétával is, ami engedékenyebb, és ezért talán hosszabb ideig és szélesebb körben is alkalmazható lenne CD esetében (15). A feldolgozott, gyorsfagyasztott, félkész és gyorsételek kiiktatása, a tejtermékek és gluténtartalmú ételek kiiktatása és a finomított szénhidrátok, alkohol és kávé elhagyása jótékony hatású lehet, ezt célozza a Crohn-betegség exkluzív diétája (CDED) (14). Ennek használatával, amennyiben 50% a kalóriaszükségletből tápszerrel, és a maradék 50% pedig a CDED-nek megfelelően történik, ugyanolyan hatásos lehet, mint a csak EEN. Ugyanakkor a tolerálhatósága sokkal jobb, gyermekek körében közel 100%-os, míg az EEN-nek csak 70–80% körüli az egyes vizsgálatok szerint. A CDED fenntartó diétának is javasolható lehet, amennyiben enyhe vagy közepesen súlyos CD terápiájában használjuk.

Biológiai terápiák

A terapiarezisztens IBD esetében, sőt bizonyos esetekben kezdő terapiaként alkalmazva még hatásosabb, az egyes biológikumok esetében a terápiás válasz 80–90% körül van, míg a remisszió 50–60%-ban bekövetkezik (16). Elsővonalbeli biológiai terápiás szerként adott TNF α -gátlókra, az infliximabra és adalimumabra. Hatástalanság vagy allergia esetén megoldást jelenthet az újabb generációs szerek alkalmazása, ezek esetében azonban a remissziós eredmények akár 20–40% körüli értékre is csökkenhetnek, mégis az egyik leghatásosabb konzervatív terápiás lehetőséget jelenthetik



(17). Újabb készítmények az alfa-4-béta-7-integrinhez bél-szelektíven kötődő vedolizumab, valamint az IL12 és IL23 citokinek közös p40 alegységéhez kötődő ustekinumab, amelyek egyedi engedéllyel érhetőek el gyermekkori IBD-ben Magyarországon (18, 19).

Kis molekulású gátlószerek

Újabb vegyületcsoport az ún. kis molekulású gátlószereké, amelyek nem fehérje jellegűek, és döntően szájon át szedhető gyógyszereket jelentenek. A Janus-kináz (JAK) enzimsalád tagjainak szelektív inhibitora a tofacitinib, amellyel felnőttkori UC-ben vannak biztató adatok, de gyermekkori vizsgálati eredmények még nem állnak rendelkezésre (20). Ezen vegyületek előnye lehet az egyszerűbb és olcsóbb alkalmazás mellett, hogy nem immunogének, ezért ellenük nem termelődnek antitestek, és az allergizáló hatásuk is enyébb lehet. A tofacitinib az eddig egyetlen, klinikailag is elérhető IBD kezelésre használatos ide tartozó gyógyszer. A JAK enzimsalád tagjának 1 és 3 tagjának erős, szelektív inhibitora, így a sejten belüli

jelátvitel befolyásolója. Az OCTAVE vizsgálat felnőttkori UC-ben bizonyította hatásosságát, de gyermekkori adatok még nem állnak rendelkezésre (20). Hazai alkalmazására eddig csak felnőttkorban volt példa, gyermekkori IBD-ben csak egyedi engedéllyel lenne adható.

Összegzés

Az IBD kialakulásának okát és patomechanizmusát mind a mai napig nem teljesen értjük, ezért sok bizonytalanság lengi körbe mind a diagnózist, mind a terápiát. Megértésében segítség lehet a genetikai háttér feltérképezése és a bélfalkárosító fibrózis folyamatának megértése. Emellett ugyanolyan fontos a környezeti hatások szerepe is, így a táplálkozásé, amely döntően befolyásolja a mikrobióm és metabolóm összetételét. A kezelésben az enterális táplálás mellett a kiegészítő speciális diéták, így a Crohn exkluzív diéta szerepe lehet jelentős. A konzervatív kezelés csúcsát ma a biológiai terápiás szerek jelentik, ezeknél újabb vegyületcsoport a kis molekulású gátlószereké, amelyek a jövőben jelenthetnek fontos terápiás lépéseket.

Summary

Updates in pediatric IBD: diagnosis and therapy

Áron Cseh; First Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Inflammatory bowel disease is a multifactorial chronic autoinflammatory process, which leads to severe, irreversible damage to the intestinal wall due to fibrosis. In understanding the development of the disease, it may be important to identify the monogenic diseases in the background of early-onset forms and to understand the process of fibrosis. However, the role of environmental factors must be equally important in the increasing frequency, so accurate description of the role of nutrition would be essential to clear the pathomechanism. Nutritional therapy is already used successfully in treatment, but the background of enteral nutrition and more recently the Crohn's exclusive diet is unknown. The culmination of conservative treatment today is the biological therapeutic agents, another group of compounds are small molecule inhibitors, in addition a number of immunosuppressive therapies are being attempted as potential future therapeutic targets.

KEYWORDS *inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, exclusive diet, fibrosis, microbiome, metabolome, biological therapy, small molecule inhibitors*

Útravaló tudnivaló

- A korai kezdetű gyulladásos bélbetegség bizonyos formáiban monogénes betegség áll a háttérben, amelyeknél terápiás lehetőség lehet az őssejttranszplantáció.
- A fibrózis a krónikus gyulladás következtében eddigi ismereteink szerint visszafordíthatatlan károsodást okoz a bélfalban, idejekorán való felismerése fontos.
- Az exkluzív enterális táplálás intoleranciája esetén a speciális Crohn exkluzív diéta ugyanolyan, a szteroidokéhoz mérhető gyulladáscsökkentő hatású lehet.
- A biológiai terápiás szerek újabb csoportja mellett a jövőben nem immunogén, szájon át szedhető gyógyszerformák, a kis molekulású gátlószerek jelenthetnek meg.



Irodalom

- Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:5469-5485.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58:795-806.
- Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018; 11:1-10.
- Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Curr Neuropsychol.* 2016; 14:892-900.
- Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2019; 4:293-305.
- Batura V, Muise AM. Very early onset IBD: novel genetic aetiologies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018; 18:470-80.
- Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147:990-1007.
- Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31:14-23.
- Latella G, Rogler G, Bamias G, Breynaert C, Florholmen J, Pellino G, Reif S, Specia S, Lawrance IC. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(10): 1147-65.
- Rieder F. Managing Intestinal Fibrosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018; 14:120-2.
- Higgins PD. Measurement of Fibrosis in Crohn's Disease Strictures with Imaging and Blood Biomarkers to Inform Clinical Decisions. *Dig Dis.* 2017; 35:32-37.
- de Bruyn JR, Becker MA, Steenkamer J, Wildenberg ME, Meijer SL, Buskens CJ, Bemelman WA, Löwenberg M, Ponsioen CY, van den Brink GR, D'Haens GR. Intestinal fibrosis is associated with lack of response to Infliximab therapy in Crohn's disease. *PLoS One.* 2018; 13:e0190999.
- Vetuschi A, Pompili S, Gaudio E, Latella G, Sferra R. PPAR- α with its anti-inflammatory and anti-fibrotic action could be an effective therapeutic target in IBD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22: 8839-48.
- Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20:1353-60.
- Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019; 157:440-50.
- Corica D, Romano C. Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51:100-110.
- Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2018; 24:3567-82.
- Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis.* 2017; 11:1230.
- Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63:348-51.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017; 376:1723-1736.

Tesztkérdések

1. Milyen terápiás lehetőségek ismertek gyermekkori Crohn-betegségben?

- Exkluzív enterális táplálás
- Crohn exkluzív diéta
- Biológiai terápia
- Kis molekulású gátlók
- Mindegyik

2. Mi jellemző a bélalkárosodást is okozó fibrózisa?

- MR-vizsgálattal a kései gadolínium halmozás súlyos fibrózist jelez
- Biomarkerként a hepatikus növekedési faktor α , valamint a thrombospondin-5 jelzi
- Proximálisan meglévő 3,5 cm-nél nagyobb vékonybél tárgulat fibrotikus kockázatot jelez
- 150-nél nagyobb vérelemzke/albumin hányados jelent fibrotikus kockázatot
- Mindegyik

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyseg.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



Immunmoduláns kezelés gyermekkori gyulladásos bélbetegségben

Tárnok András dr.

Pécsi Tudományegyetem ÁOK KK Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs
(Klinikaigazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Tárnok András dr.

7623 Pécs, József Attila u. 7.

E-posta: tarnok.andras@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az immunmoduláns szerek (metotrexát és a tiopurinok: azatioprin és 6-merkaptopurin) kulcsfontosságúak a gyulladásos bélbetegség fenntartó kezelésében. Korai bevezetésüket a betegség felnőttkorihoz képest agresszívabb lefolyása és rosszabb prognóza indokolja. A tiopurin-metiltranszferáz enzim aktivitása egyénenként jelentősen különbözhet, ezért tiopurin kezelés előtt ennek meghatározása javasolt. Túlzott aktivitás csekély klinikai hatás mellett hepatotoxicitást, alacsony aktivitás pedig standard tiopurin dózis mellett mieloszuppressziót okozhat. Mind tiopurin, mind metotrexát kezelés során rendszeres monitorizálás szükséges. A mellékhatást okozó toxikus és a hatásos aktív metabolitok mérésén alapuló egyénre szabott kezelés a remisszió tartósságát és a szövődmények megelőzését segíti elő.

KULCSSZAVAK gyulladásos bélbetegség, azatioprin, 6-merkaptopurin, metotrexát

Bevezetés

A gyermekkori kezdetű gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) a felnőttkorban indulóhoz képest sajnos kedvezőtlenebb fenotípusú, sokkal kiterjedtebb és döntően agresszívabb lefolyású, a betegség kiterjedésének fokozódása, extenziója is gyakoribb. Ezért kezelése sokkal összetettebb, hiszen a növekedésre, serdülésre, tápláltságra, csontanyagcserére, valamint a pszichoszociális érése nemcsak maga a betegség, hanem az alkalmazott kezelés is jelentős hatással bír. A jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek felhasználásával a mély remisszió, azaz a nyálkahártya gyógyulás elérése a cél. Míg a remisszió elérésében a kizárólagos enteralis táplálás és a kortikoszteroidok jönnek szóba, addig az immunmoduláns szereket (azatioprin, AZA; 6-merkaptopurin, 6-MP; metotrexát, MTX) azok hatásossága miatt több évtizede alkalmazzuk a remisszió fenntartására. Magas kockázatú betegekben a korai agresszív kezelés tűnik a leghatékonyabbnak, mely az immunmoduláns, illetve biológiai terápiás szer korai bevezetését jelenti a hagyományos felépítő („step up”) kezelés során. Az immunmoduláns szereket korábban „szteroid spórolók”-nak nevezték,

mivel fenntartó kezelésként történő alkalmazásuk a szteroid kezelést indokló relapszusok számát csökkenti.

Tiopurinok

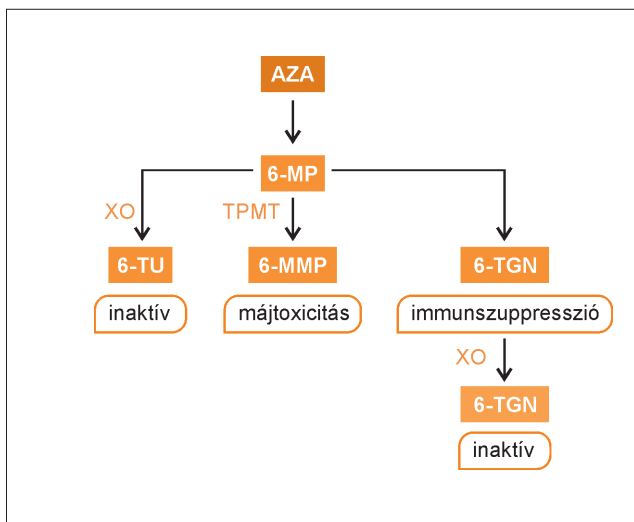
A tiopurinok (AZA és 6-MP) immunszuppresszív hatásukat purinantagonistaként fejtik ki. A hatás felépüléséhez kb. 2–3 hónap szükséges, ezért értelemszerűen csak fenntartó kezelésben alkalmazhatóak. A tiopurin kezelés hatékonysága, valamint a súlyos mellékhatások közül a májtoxicitás és a csontvelő-depresszió kialakulása háttérben a tiopurinmetabolizmus jelentős egyéni különbsége áll (1).

Tiopurinmetabolizmus

Az AZA ún. „pro-drug”, melyből a májban 90%-ban nem enzimatis hasítás révén kb. feleakkora tömegű 6-MP keletkezik. Ebből adódik, hogy míg az AZA javasolt standard dózisa kb. 2–3 mg/kg/nap, addig a 6-MP adagja ennek fele, azaz kb. 1–1,5mg/kg/nap. Hat évnél fiatalabb gyerme-



kekben akár 3mg/kg/nap dózissal is nagyobb AZA adag is szükséges, illetve biztonságos lehet (2). A 6-MP metabolizmusában 3 kompetitív enzimatikus útvonal ismert, melyből az egyik vezet a tiopurin kezelés hatékonyságáért felelős aktív metabolit, a 6-tioguanin nukleotid (6-TGN) képződéséhez. A 6-TGN purin antagonistaként immun-suppresszív és mielosuppresszív hatású (a DNS-be beépülve az osztódó sejtek apoptózisát indukálja és a T-sejt-aktivációt gátolja). A terápiás tartomány feletti 6-TGN csontvelő-depressziót okozhat. A másik kettő útvonal metilálódás, illetve oxidálódás révén a 6-MP inaktiválódásához vezet. A tiopurin-metiltranszferáz (TPMT) enzim kulcsfontosságú a tiopurinmetabolizmusban. Hatására a 6-MP-ből 6-metil-merkaptopurin (6-MMP) képződik, mely nagy mennyiségben májkárosító hatású. Oxidálódás során pedig a xantin-oxidáz hatástalanítja a 6-MP-t és 6-tiourinsav keletkezik. A xantin-oxidáz ugyanakkor a hatékony metabolit, a 6-TGN lebontását is végzi. Emiatt tiopurin kezelés során xantin-oxidáz-gátló szedése különös óvatosságot igényel. A tiopurinmetabolizmus főbb lépéseit az 1. ábra mutatja.



1. ábra: Tiopurinmetabolizmus. Rövidítések: AZA: azatioprin, 6-MP: 6-merkaptopurin, 6-MMP: 6-metil-merkaptopurin, 6-TGN: 6-tioguanin nukleotid, 6-TU: 6-tiourinsav, TPMT: tiopurin-S-metiltranszferáz, XO: xantin-oxidáz

A tiopurin adagolása

A TPMT gén polimorfizmusa jól ismert, a normális, ún. „vad” allélhez képest több mint 40 variánsáról ismert, hogy hiányzó vagy csökkent TPMT-aktivitást eredményez. A TPMT enzim aktivitása döntően befolyásolja a szer adhatóságát, ezért tiopurin kezelést megelőzően a TPMT geno- vagy fenotípus (TPMT aktivitás) meghatározása javasolt (3).

Normális TPMT-aktivitás esetén standard tiopurin-adag javasolt. Intermediér aktivitás (heterozigóta TPMT genotípus) esetén, mely a populáció kb. 11%-át érinti, a standard dózis fele javasolt (AZA dózis kb. 1mg/kg/nap), mivel a metabolizmus 6-TGN-képződés irányába tolódik el, mely mielőtoxicus mellékhatással jár. Alacsony TPMT-aktivitás (homozigóta variáns genotípus) esetén (populáció kb. 3 ezreléke) nem javasolt tiopurin adása súlyos mielosuppresszió kockázata miatt. A normálshoz képest jóval magasabb TPMT-aktivitás esetén („hipermetiláló” egyén) aránytalanul sok 6-MMP és kevés 6-TGN keletkezik, emiatt standard tiopurindózis esetén fokozott hepatotoxicitás várható csekély klinikai hatás mellett. Ebben az esetben jelentős dózisredukció (standard dózis kb. 1/10-e) mellett allopurinol adása hatékony tiopurin kezelést tehet lehetővé hepatotoxicitás nélkül.

A tiopurin kezelés mellékhatásai, szövődményei

A csontvelő és májkárosító hatásról a fentiekben esett szó. A tiopurin kezelés első 6 hetében ritkán (0-5%) idioszinkráziás reakció kapcsán akut pancreatitis léphet fel, mely dózis független, ugyanakkor a tiopurin kezelés felfüggesztését eredményezi. Az AZA kezelés további mellékhatásaként influenzaszerű tünetek (láz, myalgia, arthralgia, fáradékonyság) jelentkezhetnek, melyek 6-MP-re váltást követően szűnhetnek. Ritkán súlyos fertőzés, illetve malignus megbetegedés is előfordulhat. Élethosszig tartó fényvédelem és rendszeres bőrgyógyászati kontroll szükséges tiopurin kezelés alatt, illetve annak befejeztével is, mivel a nem melanoma típusú bőrrák kockázatát 4–5-szörösére növeli a tiopurin kezelés. Kifejezetten ritka (kb. 100 esetről van közlés világszerte), azonban magas letalitású, az ún. hepatosplenikus T-sejtes lymphoma, melyet fiatal férfiakban (35 év alattiak) írtak le tiopurin, illetve tumor nekrosis faktor ellenes (anti-TNF) kezelés kapcsán. Emiatt számos centrumban, főként az USA-ban, a tiopurinokról MTX-ra tértek át. EBV fertőzés során a tiopurin kezelést kerülni kell, mivel az EBV asszociált lymphoma kockázatát növelheti.

Tiopurin kezelés alatti monitorizálás

A „hagyományos (testtömeg-kilogrammonkénti)” adagolás mellett a tiopurint szedő betegek kb. 40–50%-a a gyógyszer elhagyására kényszerül a nem megfelelő terápiás válasz (kb. 15%) vagy a mellékhatások (több mint 20%) miatt (4). A 6-TGN és 6-MMP mennyiségének ismeretében egymástól jól elkülöníthetők azok a betegek, akiknél a tiopurin-adag a hatás maximalizálása érdekében még tovább emelhető, azoktól, akiknél már csak a mel-



lékhatások növekedésével kell számolni a dózis emelésekor. Ezek mellett lehetőség van nemcsak a non-adherencia megállapítására, hanem az ún. „hipermetilálók” azonosítására is, ahol a májkárosító hatás jóval magasabb kockázatú csekély terápiás siker mellett, ezért egyidejű alacsony dózisu allopurinol adásával és a tiopurin dózis csökkentésével a fenti probléma megelőzhető. Mindezeket az 1. táblázat tartalmazza.

A TPMT-aktivitás, valamint a 6-TGN és 6-MMP szint meghatározásával a kezelés egyénre szabható. A magas 6-TGN-szint ($450 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ [vörösvértest] felett) okozta csontvelő-depresszió, illetve a magas 6-MMP szint ($5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ felett) által kiváltott hepatotoxicitás elkerülhető, valamint a terápiás tartományon belüli 6-TGN szint ($230\text{--}450 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ között) biztosítása a jobb terápiás választ segíti elő, vagyis a mellékhatások és a hatástalanság csökkentése révén az aktív tiopurin kezelésben részesülők aránya növelhető.

Függetlenül attól, hogy a kezelést megelőzően történt-e vagy elérhető volt-e a TPMT-státusz meghatározása, a tiopurin kezelés első 3 hónapjában 2 hetente javasolt a vérkép és a transzaminázok ellenőrzése, mivel a mielotoxicitás a betegek többségében az első hónapokban alakul ki (5). Változatlan tiopurinadagolás esetén a későbbiekben a vérkép és „májfunkció” kontroll intervalluma 1 hónapra, majd később 2, maximum 3 hónapra tolható ki. $1,0 \text{ G/l}$ alatti abszolút granulocytaszám és/vagy $0,5 \text{ G/l}$ alatti abszolút lymphocytaszám, valamint a normális érték kétszeresét meghaladó transzaminázértékek esetén a tiopurin dózisát csökkenteni kell. Dózisemelés esetén javasolt a kezdeti gyakoribb laborkontrollokra visszatérni. Amennyi-

ben a tiopurinmetabolitok mérésére van lehetőség, úgy ezt a kezelést követően 4 héttel javasolt először elvégezni, mely egyrészt a hepato- és mielotoxicitást jelezheti előre és a dózis optimalizálását segíti, másrészt az adherenciára ad felvilágosítást. A későbbiekben a kezelés megkezdését követően kb. 3–4 hónappal javasolt a metabolitok meghatározása, addigra azok koncentrációja várhatóan „stabilizálódik”. Változatlan tiopurin dózis mellett további tiopurinmetabolit-meghatározást relapszus, adherencia kérdése vagy toxicitás gyanúja esetén érdemes ismét végezni (6).

A kézirat lezárásakor jelent meg az egyetlen, gyermekkori IBD-ben végzett prospektív tanulmány optimalizált tiopurin kezeléssel kapcsolatosan. Egyénre szabott tiopurin terápia kapcsán a szteroid mentes remisszió Crohn-betegségben (CB) és colitis ulcerosában (CU) egyaránt 39% volt 1 évvel a kezelés megkezdését követően olyan IBD-s betegekben, akiknél nem volt szükség a terápia eskalációjára, azaz sem biológiai terápia, metotrexát vagy kalcineurin gátlóra váltás vagy sebészet nem történt (7). A betegek 14%-a mellékhatások, míg 13%-a nem megfelelő terápiás válasz miatt hagyta abba a tiopurin kezelést.

Olyan esetben, amikor a tiopurinmetabolitok meghatározására rutinszerűen nincs lehetőség (mint pl. hazánkban), akkor az aktív metabolitot (6-TGN) helyettesítő, ún. „surrogate” marker lehet a vvt átlagos nagyságának (mean corpuscular volume, MCV) változása tiopurin kezelés alatt. Az MCV 7 fl -nél nagyobb arányú növekedése a SONIC vizsgálat post-hoc analízise szerint AZA monoterápia során szignifikánsan jobb szteroidmentes remisszióval ($\Delta \text{MCV} > 7 \text{ fl}$ 63,6% vs. $\Delta \text{MCV} < 7 \text{ fl}$ 33,3%), míg AZA + infliximab kombinációs keze-

1. táblázat: Tiopurinmetabolitok értékelése aktív gyulladásos bélbetegségben

6-TGN szint	6-MMP szint	Értékelés	Javaslat
Nem mérhető	Nem mérhető	Non-adherencia	Edukáció
$235 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ alatt	$5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ alatt	Aluldozírozás	Dózisemelés
$235 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ alatt	$5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ felett	Nagyon magas TPMT-aktivitás („Hipermetiláló” egyén) Hepatotoxicitás veszélye	Dózisredukció + allopurinol
$450 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ felett	$5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ alatt	Alacsony TPMT-aktivitás Tiopurinrefrakteritás Mielosuppresszió veszélye	Más gyógyszer választása Tiopurin kezelés folytatása dózisredukcióval aktív betegség miatt nem jön szóba
$450 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ felett	$5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ felett	Túladagolás és tiopurin-refrakteritás Mielosuppresszió és hepatotoxicitás veszélye	Más gyógyszer választása Tiopurin kezelés folytatása dózisredukcióval aktív betegség miatt nem jön szóba

6-TGN: 6-tioguanin nukleotid. Javasolt terápiás tartomány: $235\text{--}450 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ között

6-MMP: 6-metil-merkaptopurin. Javasolt terápiás tartomány: $5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ vvt}$ alatt

TPMT: tiopurin-metiltranszferáz



lés esetén szignifikánsan jobb mucosagyógyulással társult ($\Delta\text{MCV} > 7$ fl 75% vs. $\Delta\text{MCV} < 7$ fl 47,1%) (8). Egy 2019-ben publikált tanulmány szerint tiopurin kezelés során a magasabb MCV/fehérvérsejt-szám arány jól korrelált a klinikai és laboratóriumi remisszióval (9). Véleményem szerint az aktív betegség idején észlelt kórosan alacsony MCV-érték emelkedése vagy normalizálódása a klinikai állapot javulásának és/vagy a remisszió elérésének következménye.

Metotrexát

A MTX a folsav kompetitív antagonistája, a dihidrofolát-reduktáz enzimet gátolja így a DNS és az RNS szintézisét blokkolja. Magas dózisban adagolva citotoxikus és antiproliferatív tulajdonságokkal bír, ezért alkalmazzák az 1950-es évek óta a leukémia és bizonyos szolid tumorok kezelésében. Alacsonyabb dózisú MTX kezelést a 60-as évektől hatékonyan alkalmaznak krónikus reumatológiai betegségekben, az IBD kezelésébe azonban csak a 80-as évek végétől vonult be. Az alacsony dózisú MTX kezelés immunmodulátor tulajdonságokkal bír és nem jár citotoxikus és antiproliferatív hatásokkal, azonban antiinflammatorikus hatásának mechanizmusa nem teljesen tisztázott (10).

Az első vonalbeli tiopurinok mellett a MTX-ra sokáig másod vonalbeli – azaz a tiopurin kezelés sikertelensége esetén alkalmazott – immunmodulánsként tekintettek, azonban az utóbbi két évtizedben hatékonysága és jó biztonsági profilja miatt egyre gyakrabban a MTX-et alkalmazzák primeren fenntartó kezelésben.

A metotrexat adagolása

Standard dózisa $15 \text{ mg/m}^2/\text{hét}$ (max. $25 \text{ mg/m}^2/\text{hét}$) subcutan (sc.) vagy per os (po.). MTX kezelés során folsav-szupplementáció szükséges (5 mg/hét), mely csökkenti a gastrointestinalis és mielotoxikus mellékhatásokat. Mély remisszió elérése esetén a MTX adag 20%-os csökkentése, valamint sc. adagolásról po. MTX-ra való áttérés szintén szóba jöhet szoros monitorizálás mellett (11).

A metotrexát kezelés mellékhatásai, szövődményei

A kezelés leggyakoribb mellékhatása a hányinger, hányás, mely akár 2–3 napig is elhúzódhat, emiatt akár a kezelés felfüggesztésével is járhat. Ez általában a sc. injekció esetén lehet kifejezett. Emiatt az injekciót általában péntek délután javasolt adni, így az iskolai megjelenést, illetve teljesítményt kevésbé befolyásolja. Amennyiben a kiegészítő ondansetron kezelés (MTX előtt kb fél órával, majd

azt követően 6–8 órával) nem eredményes, úgy po. MTX-ra való áttérés jöhet szóba, azonban po. történő adagolás során a biohasznosulás alacsonyabbnak várható, emiatt azonos dózis esetén a hatékonysága is elmaradhat a sc. adott MTX-hoz képest (12–14).

A MTX folsavantagonista hatása miatt teratogén. MTX kezelés terhességben és szoptatás alatt kontraindikált. Akár a női, akár a férfi partner áll MTX kezelés alatt, kettős – azaz mindkét fél esetén egyidejű – fogamzásgátlást kell alkalmazniuk MTX kezelés ideje alatt és azt követően még legalább 6 hónapig.

Az esetek kb. 30%-ban emelkedett transzamináz-értékek jelentkezhetnek MTX kezelés során, melyek dózisredukcióra vagy a MTX átmeneti elhagyására rendeződnek. Nagyon ritkán májfibrózis, illetve cirrhosis is kialakulhat. A MTX okozta tüdőfibrózis extrém ritka gyermekkorban. MTX kezelés során mieloszuppresszió is előfordulhat. Mellékhatások között még előfordulhat hasmenés, exanthema, stomatitis, fejfájás, fáradékonyság és pneumonitis. A MTX toxikus hatását fokozhatják az alábbi gyógyszerek: trimetoprim-szulfometoxazol, szulfonamidok, penicillin, szalicilátok, nem-szteorid gyulladáscsökkentők és probenecid, ezért MTX kezelés alatt ezek alkalmazása nem javasolt.

Metotrexát kezelés alatti monitorizálás

A MTX kezelés első 3 hónapjában 2 hetente, majd azt követően 6 hetenként vérkép-, folsav- és transzaminázérték-kontroll szükséges. Egyes centrumokban a kezelés megkezdése előtt, majd évente légzés funkció és mellkasröntgen-vizsgálatot is végeznek.

$1,5 \text{ G/l}$ alatti abszolút granulocytaszám és/vagy a normális érték kétszeresét meghaladó transzaminázértékek esetén a MTX dózisát 50%-kal kell csökkenteni, majd a laborértékek normalizálódását követően fokozatosan lehet csak emelni a MTX adagját. Ugyanakkor $1,0 \text{ G/l}$ alatti abszolút granulocytaszám és/vagy a normális érték háromszorosát meghaladó transzaminázértékek esetén a MTX kezelést fel kell függeszteni, és a laborok normalizálódása esetén a kezelés újraindítása fokozott óvatossággal, alacsony dózissal történjen. Pneumonitis, illetve súlyos fertőzés esetén a MTX kezelést le kell állítani.

Védőoltások immunmoduláns kezelés idején

Immunmoduláns terápia megkezdése előtt a védőoltási státusz tisztázása és az esedékes védőoltások beadása javasolt. Élő kórokozót tartalmazó védőoltás immunmoduláns kezelés alatt kontraindikált.



Összefoglalás

A tiopurinok CB-ben és CU-ban, a MTX pedig CB-ben bizonyult hatékonynak a remisszió fenntartásában. Ugyanakkor a MTX hatékonysága nem bizonyított CU fenntartó kezelésében (15).

A „step-up” kezelési séma szerint immunmoduláns kezelés hatástalansága esetén biológiai terápia bevezetése javasolt IBD-ben. Gyermekkori IBD kezelésében jelenleg csak az anti-TNF szereket törzskönyvezték. Azonban a biológiai terápiás szerek sem csodaszerek, hatásvesztésük kockázata az első évben akár 30% is lehet, majd a későbbiekben meghaladja az évi 10%-ot (16). Ugyan a biológiai terápia bevezetése óta az immunmoduláns kezelés IBD-ben kissé háttérbe szorult, azonban továbbra is létjogosultsága van, sőt egy újabb aspektus – az ún. kombinációs (immunmoduláns és anti-TNF) kezelés – az immunmoduláns kezelés jelentőségét húzza alá. A SONIC tanulmány igazolta először az AZA és anti-TNF kezelés kombinációjának előnyét

az AZA vagy anti-TNF monoterápiával szemben (17). Ugyan a COMMIT vizsgálatban a hatékonyságot illetően nem volt szignifikáns különbség az anti-TNF monoterápia és a MTX és anti-TNF kombinációs kezelés között, ugyanakkor a kombinációs kezelés során szignifikánsan magasabb anti-TNF és alacsonyabb anti-TNF ellenes antitest szintet igazoltak (18). Vagyis a MTX és anti-TNF kombinációs kezelés az anti-TNF-ellenes antitest képződést csökkentette, mely az anti-TNF szer tartósabb használatát teszi lehetővé.

Sem a betegek, sem azok betegsége nem egyforma, így joggal vetődik fel az egyénre szabott kezelés és monitorizálás szükségessége. Ehhez azonban elengedhetetlen a farmakogenetika, a gyógyszerek metabolizmusának ismerete, a hatásos aktív és a mellékhatást okozó toxikus metabolitok, valamint az ellenanyagszintek mérése. Mindezek ismeretében alakítható ki az egyénre szabott kezelés, mely a remisszió tartósságát és a szövődmények megelőzését segíti elő.

Summary

Immunomodulatory therapy in pediatric inflammatory bowel disease

András Tárnok; University of Pécs, Medical School, Department of Pediatrics, Pécs

Immunomodulators (methotrexate and thiopurines: azathioprine and 6-mercaptopurine) play a key role in maintenance treatment of inflammatory bowel disease. Disease course is more aggressive and prognosis is worse in pediatric onset inflammatory bowel disease when compared to adult onset, therefore early introduction of immunomodulators are required. Thiopurine methyltransferase enzyme activity shows high interindividual variability, therefore testing of its activity is recommended prior to treatment. High activity results in hepatotoxicity with poor clinical effect, whereas low activity might lead to myelosuppression when given at standard dose. Close monitoring is required during both thiopurine and methotrexate therapy. Personalized treatment based on measurements of both active and toxic metabolites can help achieving sustained remission and preventing complications.

KEYWORDS azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate, inflammatory bowel disease

Útravaló tudnivaló

- Tiopurin kezelést megelőzően a tiopurin-metiltranszferáz státusz (genotípus vagy TPMT-aktivitás) meghatározása javasolt, ugyanis az enzim aktivitása döntően befolyásolja a szer adhatóságát, a hepato- és mielotoxicitás kialakulását.
- A metotrexát a tiopurinokhoz képest hasonlóan hatékony a gyulladásos bélbetegség fenntartó kezelésében, azonban teratogén hatása miatt terhességben és szoptatás alatt kontraindikált.
- Immunmoduláns (metotrexát vagy tiopurin) kezelés csak rendszeres monitorizálás mellett végezhető.

Irodalom

1. Tárnok A. A tiopurinkezelés súlyos mellékhatásainak gyakorisága normális tiopurin-S-metiltranszferáz-genotípusú gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekekben. *Orv Hetil* 2019; 160:179-85.
2. Grossman AB, Noble AJ, Mamula P, et al. Increased dosing requirements for 6-mercaptopurine and azathioprine in inflammatory bowel disease patients six years and younger. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:750-5.
3. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8:1179-207.
4. Jharap B, Seinen ML, de Boer NK, et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1541-9.
5. Dart RJ, Irving PM. Optimising use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13:877-88.
6. Goel RM, Blaker P, Mentzer A, et al. Optimizing the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6:138-46.



7. Atia O, Ledder O, Ben-Moshe T, et al. Role of Thiopurines in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:825-32.
8. Bouguen G, Sninsky C, Tang KL, et al. Change in erythrocyte mean corpuscular volume during combination therapy with azathioprine and infliximab is associated with mucosal healing: a post hoc analysis from SONIC. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:606-14.
9. Kandavel P, Eder SJ, Newman NE, et al. Mean Corpuscular Volume to White Blood Cell Ratio for Thiopurine Monitoring in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69:88-94.
10. Djuric Z, Saranac L, Budic I, et al. Therapeutic role of methotrexate in pediatric Crohn's disease. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18:211-6.
11. Turner D, Doveh E, Cohen A, et al. Efficacy of oral methotrexate in paediatric Crohn's disease: a multicentre propensity score study. *Gut* 2015; 64:1898-904.
12. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993; 20:1845-9.
13. Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:57-63.
14. Wilson A, Patel V, Chande N, et al. Pharmacokinetic profiles for oral and subcutaneous methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:340-5.
15. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110:1416-21.
16. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:987-95.
17. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2010; 362:1383-95.
18. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146:681-8 e1.

Tesztkérdések

1. A 6-tioguanin nukleotid és a 6-metil-merkaptopurin egyidejű mérése minek a felismerésében segíthet egy kivételével:

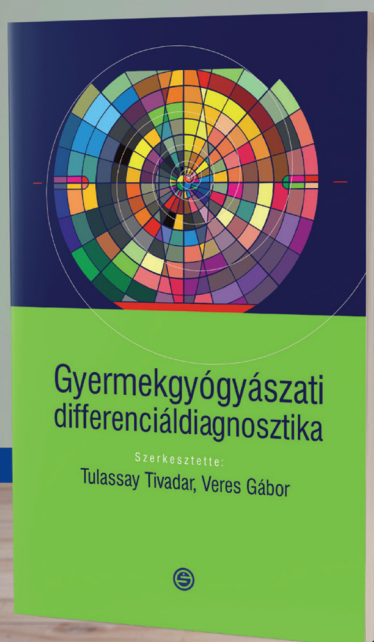
- a) túladagolás
- b) ellenanyag képződés
- c) alul dozírozás
- d) non-adherencia
- e) „hipermetiláló” egyén

2. Metotrexát kezelés szövődményei egy kivételével:

- a) tüdőfibrózis
- b) májfibrózis
- c) vesekövesség
- d) stomatitis
- e) profúz hányás

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

S e m m e l w e i s K i a d ó s i k e r k ö n y v e



Semmelweis Kiadó

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

www.semmelweisikiado.hu

LEGENDUS KÖNYVESBOLT

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel.: 210-4408, 459-1500/56353

E-mail: info@semmelweisikiado.hu

Gyermeekkori akut, súlyos colitis ulcerosa aktualitásai (2018. ECCO-ESPGHAN ajánlás alapján)

Vass Noémi dr.

SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ, Szeged
(Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Vass Noémi dr.

6725 Szeged, Korányi fasor 14-15.

E-posta: vass.noemi@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az akut, súlyos colitis (ASC) a gyermeekkori sürgősségi gasztroenterológiai kórképek egyike. Fontos ezen kórképben szenvedő betegek szoros követése, az időben megkezdett megfelelő gyógyszeres és sebészi kezelés jelentősen javíthatja a betegség kimenetelét, csökkentheti a morbiditást, illetve a mortalitást. Jelen összefoglaló közleményben a legutóbbi, 2018-as ECCO-ESPGHAN ajánlást részletezzük, mely az irodalmi adatok szisztematikus áttekintésén és a szakértők konszenzusán alapuló gyakorlati teendők és részletes ajánlások segítségével egységesítette a gyermeekkori ASC terápiáját. Az utolsó (2011-es) ajánlás számos témakörét módosították, melyek alapján a felnőtteknél publikált ajánlások adták.

Módszer: Ezen iránymutatások az Európai Crohn Colitis Társaság (ECCO) és az Európai Gyermek-gasztroenterológiai Társaság (ESPGHAN) közös együttműködésével jöttek létre. Az előre összeállított kérdésekkel különböző munkacsoportok foglalkoztak. A kérdésekről folyamatos egyeztetéseket követően szavaztak az ECCO nemzetközi munkacsoportjának képviselői, illetve az ESPGHAN Portói Munkacsoportjának tagjai. Az útmutató létrejöttében fontos szerepet vállalt kollégánk és gyermek-gasztroenterológiai társaságunk vezetője Veres Gábor professzor úr is.

Megbeszélés: A létrejött útmutató az eredmények optimalizálása érdekében egységesíti a gyermeekkori ASC kezelését.

KULCSSZAVAK akut súlyos colitis, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, szteroidok, anti-TNF, colectomia

Bevezetés

Utoljára 2011-ben jelent meg iránymutató az Európai Crohn Colitis Társaság (ECCO) és az Európai Gyermek-gasztroenterológiai Társaság (ESPGHAN) közös ajánlása alapján gyermeekkori akut, súlyos colitis ulcerosa (ASC) témakörben. Jelen leírásban az abban lévő információk felfrissítésén alapuló legújabb ajánlást részletezzük (1). Az új irodalmi adatok ismeretében, több fő témakörben is változás történt a korábbi útmutatóhoz képest (pl. tromboprofilaxis, szekvenciális terápia, gyógyszer-szint-monitorizálás).

Az ASC egy olyan sürgősségi kórkép gyermekkorban, melynek meghatározása a PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) segítségével történik – ASC-ről 65 pont feletti értéknél beszélünk (1. táblázat). A betegség kezelése és követése a PUCAI-n alapuló algoritmus szerint akár naponta változhat (1. ábra).

A gyermekkorban kezdődő colitis ulcerosa (UC) sokszor kiterjedtebb és dinamikusabb lefolyású,

mint a felnőttkori. Mivel a betegség súlyossága egyértelmű összefüggést mutat a betegség kiterjedésével, a gyermekek különösen fogékonyak a súlyos, refrakter fellángolásokra (2, 3).

Elsődleges ellátás

Infekciószűrés

1. A bakteriális infekció okozta ASC kizárására széklet bakteriológiai vizsgálat, különösen a Clostridioides A és B toxin szűrés javasolt (EL4, felnőtt EL3) (100%-os egyetértés).
2. Súlyos UC-ben Clostridioides infekció esetén a szájon keresztül vancomycin az elsődleges választás (EL4, felnőtt EL1) (100%-os egyetértés).
3. Amennyiben a beteg 3 napig nem reagál intravénás kortikoszteroidra (IVCS), ki kell zárni a cytomegalovírus- (CMV) infekciót (EL4, felnőtt EL3) (98%-os egyetértés).
4. Egyéb releváns infekciókat is figyelembe kell venni – beleértve a vírusokat és a parazitákat

1. táblázat: PUCAI- Pediatric UC activity index (PUCAI (Turner D et al. Gastroenterology 2007; 133:423–32))

	Pontszám
Hasfájás	
–	0 pont
Enhye, aktivitást nem zavar	5 pont
Súlyosabb, aktivitást zavar	10 pont
Széklétszám naponta	
0–2	0 pont
3–5	5 pont
6–8	10 pont
8-nál több	15 pont
Széklétkonzisztencia	
Formált	0 pont
Részteljesen formált/laza	5 pont
Teljesen laza/híg	10 pont
Rectalis vérzés	
–	0 pont
Kis mennyiségben, a székletek kevesebb mint felében	10 pont
Kis mennyiségben, a székletek több mint felében	20 pont
Nagy mennyiség	30 pont
Éjszakai ébredést okozó székletürítés	
–	0 pont
+	10 pont
Általános állapot	
Jól van, aktív	0 pont
Időnként rosszul van, aktivitása csökken	5 pont
Gyengén van, kifejezett aktivitáscsökkenés	10 pont
Értékelés	0–85 pont
Teljes remisszió, nincs aktivitás	10 alatt
Mésékelt aktivitás	11–30
Súlyos, kifejezett aktivitás	31–85

(pl. cryptosporidium, amőba) – például lázas állapot, érintett családtag vagy nem véres hasmenés esetén. Endémiás területen tartózkodó, utazó beteg esetén érdemes megvizsgálni, hogy nem fertőződött-e meg *Entamoeba histolytica*-val (EL4, felnőtt EL4) (100%-os egyetértés).

A fájdalom kezelése

1. ASC-ben kerülni kell a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket (NSAID-ok) [EL5, felnőttek EL3] (98%-os egyetértés).

2. Az opiátokat kivételes esetben, óvatosan és szoros megfigyelés mellett lehet alkalmazni, 0,1 mg/kg morfinnak megfelelő adagokban, figyelembe véve a későbbi megacolon kialakulás kockázatának növekedését. [EL5, felnőtteknek EL5] (98%-os egyetértés).

Táplálkozási javaslat

1. A legtöbb ASC-s esetben folytatni kell a szokásos étrendet.
Enteralis táplálásra (vagy parenteralisan táplálás azoknál, akik nem tolerálják az enterális táplálást) akkor van szükség, ha a beteg nem tolerálja a szájon keresztüli táplálást, vagy alultáplált [EL4, felnőttek EL1] (98%-os egyetértés).
2. Az orális vagy enteralis táplálás ellenjavallt megacolon esetén, vagy műtét előtt [EL5, felnőttek EL5] (100%-os egyetértés).

Tromboprofilaxis

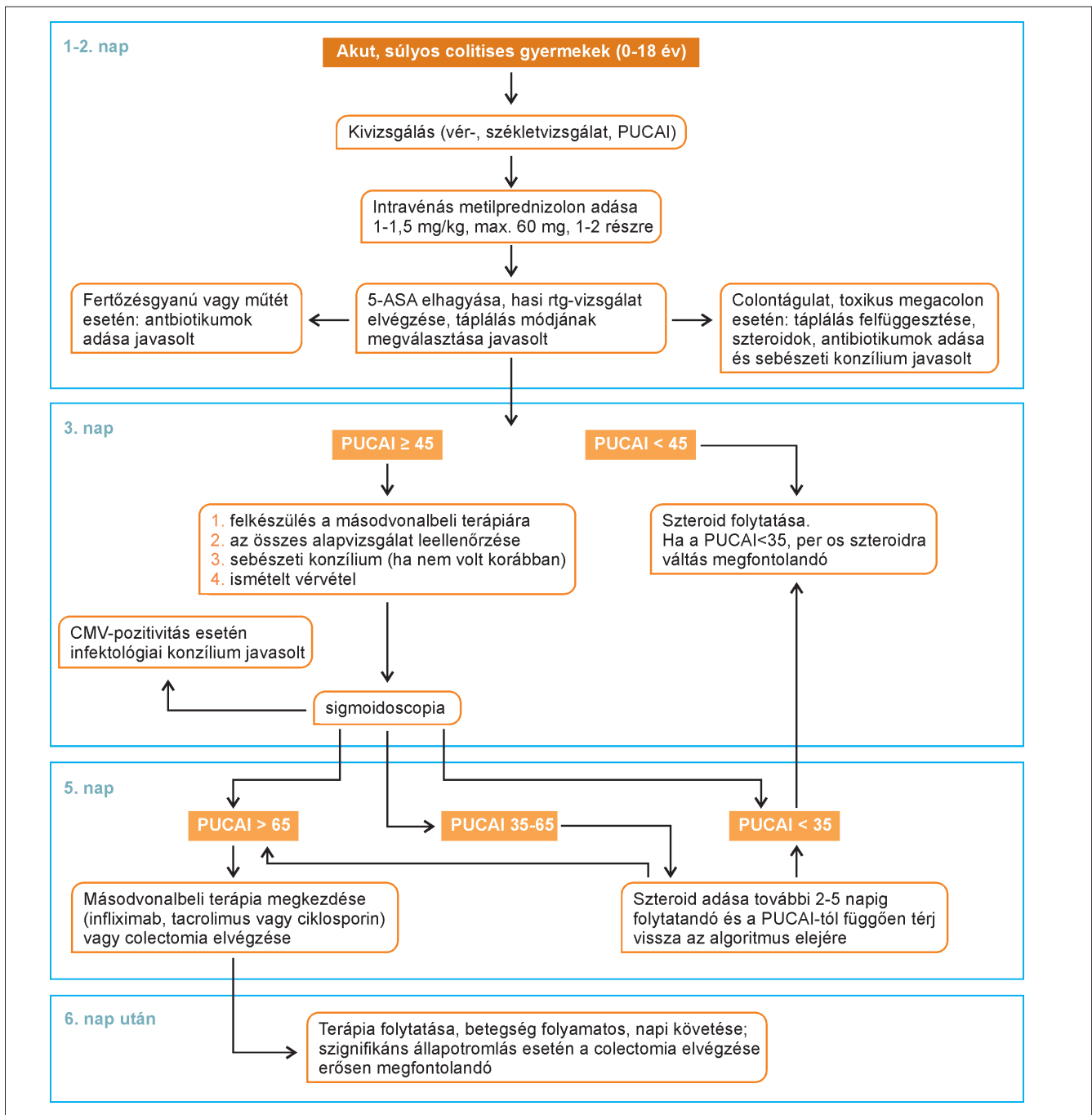
Antikoaguláns kezelés a vénás trombembóliás esemény (VTE) megelőzése miatt ajánlott, abban az esetben, ha 1 vagy több kockázati tényező (dohányzás, orális fogamzásgátlók, teljes immobilizáció, centrális vénás katéterek, elhízás, egyidejűleg fennálló jelentős fertőzés, ismert protrombotikus rendellenesség, korábbi VTE és pozitív családi anamnézis VTE-re) áll fenn. A VTE relatív kockázata magasabb az ASC-s betegnél, de ennek az abszolút aránya sokkal alacsonyabb gyerekeknél, mint felnőtteknél [EL5, felnőttek EL4] (98%-os egyetértés).

5-ASA készítmények

Az orális vagy rectalis meszalamín készítmények súlyos betegség esetén lényegében hatástalanok, ezért ASC akut szakában érdemes leállítani őket. A beteg klinikai állapotának jelentős javulását követően érdemes a bevezetésüket megfontolni. (EL5, felnőtt EL5) (100%-os egyetértés). Meszalamín-intolerancia miatt a betegek 2–10%-ánál számoltak be a colitises tünetek súlyosbodásáról.

Antibiotikumok

Kórházi felvételt igénylő ASC-s gyermekek esetén nem javasolt az antibiotikumok rutinszerűen alkalmazása. Az empirikus antibiotikus kezelést viszont *C. difficile* vagy más bakteriális fertőzés gyanúja esetén érdemes megfontolni, amíg a széklettenyésztés eredménye nem áll rendelkezésre [EL5, felnőttek EL5] (100%-os egyetértés).



1. ábra: Gyermekkori akut, súlyos colitis menedzsmentjének algoritmus (1)

Kortikoszteroidok

ASC-s betegek felvételét követően intravénás metilprednizolon indítása javasolt elsőként – 1 mg/kg/nap (legfeljebb 40 mg/nap) dózisban, naponta egyszer, reggel [EL2, felnőttek EL1] (100%-os egyetértés).

Gyakorlati pontok. Mivel nincs határozott bizonyíték arra, hogy a magasabb dózis hatékonyabb az alacsonyabbnál, így megfelelő klinikai válasz esetén a metilprednizolon dózisát minél hamarabb le

kell csökkenteni 1 mg/kg/nap (40 mg/nap) adagra. (98%-os egyetértés). Nagyobb dózisú – 1,5 mg/kg/nap (legfeljebb napi 60 mg) 1 vagy 2 részletben – iv. szteroid adását súlyosabb betegeknek, illetve azon gyerekeknek kell fenntartani, akik orális szteroid kezelése a felvételt megelőzően hatástalan volt [EL4, felnőttek EL4] (100%-os egyetértés). Az infúzióban adott IVCS nem hatékonyabb a bólusban adagolt IVCS-hez képest (100%-os egyetértés).

Az IVCS a gyermekkori ASC-s betegek 70%-ánál eredményez klinikai javulást. Ez, a Truelove és

**2. táblázat:** A toxikus megacolon korábban felállított felnőttkori és újabban javasolt gyermekkori diagnosztikus kritériumai

Felnőttek	Gyerekek
Radiológiai igazolt béltágulat	A) Radiológiai igazolt béltágulat
Legalább 3 megléte az alábbiakból:	colon transversum átmérője ≥ 56 mm
láz > 38 °C	< 10 év esetén > 40 mm
pulzus $> 120/\text{min}$	EMELLETT
neutrophil szám $> 10,5 \times 10^8/\text{l}$	B) szisztémás toxikózis tünetei:
anaemia	1. láz > 38 °C
Továbbá az alábbiak közül legalább 1 megléte:	2. tachycardia (pulzus $> 2\text{SD}$ az életkori értékhez képest)
dehidráció	3. dehidráció
tudatzavar	4. elektrolitzavar (kálium, nátrium, klór)
elektrolitzavar	5. tudatzavar
hypotensio	6. hypotensio vagy shock

Witts vizsgálati eredményei alapján bevezetett terápia játszott szerepet abban, hogy a múlt század óta jelentősen csökkent az ASC-s betegek mortalitási aránya (4-9).

Radiológia és a toxikus megacolon

Natív hasi röntgenfelvétel elvégzése szükséges hasi nyomásérzékenység, feszes has, erős hasi fájdalom és szisztémás fertőzés gyanúja esetén (EL4, felnőttek EL4) (100%-os egyetértés).

A toxikus megacolon kritériumait a 2. táblázat foglalja össze. Amennyiben a gyermeknél fennállnak a diagnosztikus kritériumok, azonnali sebészeti vizsgálata szükséges, konzervatív kezelést csak magasan specializált központokban, stabil klinikai állapotú betegnél szabad alkalmazni, szoros monitorozás mellett. Ha 24–72 órán belül nem tapasztalható javulás a beteg állapotában, sürgősen mérlegelni kell az azonnali colectomia szükségességét [EL4, felnőttek EL4] (98%-os egyetértés).

Az ASC ritka szövődménye a toxikus megacolon, mely gyermekkorban 1–2% -ban fordul elő, kezeletlen esetekben magas a halálozás.

A betegség monitorizálása és a másodvonalbeli terápia elindításának ideje

1. Gyermeknél, ha az IVCS kezelés harmadik napján a PUCAI > 45 pont, elő kell készíteni a beteget a másodvonalbeli terápiára (3. és az 5. terápiás nap között) [EL2, felnőttek EL2] (100%-os egyetértés).
2. Azoknál a gyermeknél, akiknél az IVCS kezelés 5. napján is 65 pont feletti a PUCAI érték,

meg kell kezdeni a második vonalbeli terápiát [EL2, felnőttek EL2] (100%-os egyetértés).

3. Ha gyermekeknél a kezelés 5. napján a PUCAI-érték 35–65 pont közötti, további 2–5 napig kell folytatni az IVCS adását. Ez idő alatta naponta kell értékelni a terápiás választ a második vonalbeli kezelés megkezdése előtt, melyről a 7–10. napon kell dönteni [EL2, felnőttek EL2] (100% -os egyetértés) (1. ábra).

Teendők szteroid hatástalanság esetén

Másodvonalbeli terápiák

1. Az IVCS-ra nem reagáló anti-TNF-naiv betegeknél második vonalbeli gyógykezelésként infliximab adása javasolt [EL3, felnőttek EL1] (100%-os egyetértés).
2. A kalcineuringátlók (tacrolimus és ciklosporin) alternatív kezelésként jönnek szóba másodvonalbeli terápiában [EL4, felnőttek EL1] (100%-os egyetértés).
3. A másodvonalbeli terápia bevezetésekor mindig fel kell mérülnie, hogy annak sikertelensége esetén colectomia válhat szükségessé [EL4, felnőttek EL4] (100%-os egyetértés).

Infliximab

IVCS-ra nem reagáló ASC-s gyermekeknél végzett prospektív, multicentrikus OSCI tanulmányban 33 gyermek kapott bélmentő kezelésként infliximabot, melynek köszönhetően a betegek 76% -a (25/33) elkerülte a colectomiát. Egy éves után követés mellett ez az arány már csak 55% volt (18/33) (5, 10).



A betegség kimenetelének előrejelzésében a széklet biomarkerek nem segítettek, de a beteg felvételekor, a kezelés 3. és 5. napján észlelt magasabb betegség aktivitás a későbbiekben alacsonyabb válaszkészséggel járt (influximabra) (11, 12).

Ciklosporin

ASC-ben adott ciklosporinnal végzett első randomizált kontrollált vizsgálatban (RCT-ben) *Lichtiger és munkatársai* arról számoltak be, hogy 9/11 beteg javult a 4 mg/kg/nap adag intravénás ciklosporin adása mellett, míg a placebót kapó 9 beteg állapota nem mutatott javulást (13).

Felnőtteknél végzett kontrollált és nem kontrollált vizsgálatok összesített eredményei azt mutatták, hogy a betegek 76–85%-a reagál intravénás ciklosporinra, így rövid távon elkerülik a colectomiát. Nem randomizált gyermekgyógyászati vizsgálatok szisztematikus áttekintése, szintén azt mutatta, hogy a ciklosporin rövid távú sikerességi aránya 81% (n=94 8 tanulmányból) (14).

Tacrolimus

Gyermekekori ASC-ben bélmentő terápiaként alkalmazott tacrolimus hatékonyságának vizsgálata egy egyetlen centrumban végzett retrospektív esetismertetés sorozatra és egy kisebb, multicentrikus, prospektív vizsgálatra korlátozódott. Ez utóbbiban a 14 ASC-s gyermek közül 69% reagált a tacrolimusra, de a válaszadók 44%-a 1 éven belül colectomiára szorult (15, 16).

Szekvenciális és harmadvonalbeli terápia

Másodvonalbeli kezelés sikertelensége esetén azonnali colectomia elvégzése válik szükségessé [EL3, felnőtt EL2] (95%-os egyetértés).

Gyakorlati pontok:

1. A fenti ajánlás ellenére, egyes, nem fulmináns esetben, magasan specializálódott központokban a fertőzés okaként felmerülő szteroid leállítást követően, infliximab kezelés sikertelensége esetén, mérlegelhető a calcineurin-gátlók adása vagy fordítva. (95%-os egyetértés).
2. Szekvenciális kezelés csak akkor jöhet szóba, ha az előzően alkalmazott gyógyszer gyógyszer-szintje már nem mérhető a beteg szérumában (93%-os egyetértés).
3. Szekvenciális kezelés esetén mérlegelni kell a *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP) profilaxist, különösen hármás kombinációjú immun-suppresszív kezelés esetén (98%-os egyetértés).

Gyermekekori ASC-s betegeknél alkalmazott harmad vonalbeli terápiáról nem találtunk irodalmi adatokat. Tekintettel arra, hogy a felnőtteknél elvégzett kezeléseknél számos súlyos mellékhatásról számoltak be és mivel gyermekgyógyászati vizsgálatok nem állnak rendelkezésünkre, így óvatossá kell lennünk a felnőttektől származó eredmények extrapolációjával. Gyermekekori ASC-ben körültekintően kell megbizonyosodni (gyógyszerszint méréssel) arról, hogy a másodvonalbeli kezelésként alkalmazott gyógyszer kiürült vagy csaknem kiürült a szervezetből, mielőtt megkezdődik a harmadvonalbeli kezelés.

Következtetések

A jelenleg érvényben lévő ajánlás szerzői a gyermekekkel kapcsolatos egyedi szempontok figyelembe vételével, szisztematikus irodalmi áttekintéssel, konszenzusok alapján próbálnak gyakorlati útmutatást nyújtani.

Summary

Actualities of acute severe colitis (ASC) in childhood

Noémi Vass; University of Szeged, Department of Pediatrics, Szeged

Acute severe colitis (ASC) is one of the few emergencies in pediatric gastroenterology. Tight monitoring and timely medical and surgical interventions may improve outcomes and minimize morbidity and mortality. We aimed to standardize daily treatment of ASC in children through detailed recommendations and practice points which are based on a systematic review of the literature and consensus of experts.

Methods: These guidelines are a joint effort of the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). An iterative consensus process was followed by voting of the national representatives of ECCO and all members of the Paediatric Inflammatory Bowel Disease (IBD) Porto group of ESPGHAN. Our colleague, Professor Gabor Veres, the leader of the Pediatric Gastro-

enterological Society, had enormous contribution in the preparation of this guideline.

Discussion: These guidelines standardize the management of ASC in children in an attempt to optimize outcomes of this intensive clinical scenario.

KEYWORDS acute severe colitis, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, steroids, anti-TNF, colectomy

Útravaló tudnivaló

- Az ASC-s gyermekeket addig nem szabad a kórházból elbocsájtani, míg a betegségük nem kerül definíció szerinti enyhe stádiumba (PUCAI <35 pont) vagy még inkább remisszióba (PUCAI <10 pont).
- Intravénás kortikoszteroidra reagáló ASC esetén fenntartó tiopurin terápia ajánlott. Meszsalazin fenntartó terápia megfontolható, ha a szteroidokra adott válasz gyors és a beteg az aktuális kórházi kezelést megelőzően nem szedett meszsalazint.
- Az infliximab indukcióra reagáló ASC esetén ennek fenntartó terápiája javasolt.

Irodalom

1. Turner D, Ruemmele FM, Veres G, Russell RK, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug; 67(2):292-310.
2. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:509-23.
3. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1114-22.
4. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut* 2008; 57:331-8.
5. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010; 138:2282-91.
6. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:440-9.
7. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1:1067-70.
8. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959; 1:387-94.
9. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, et al. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978; 2:1086-8.
10. Turner D, Mack DR, Wine E, et al. A prospective multicenter study: outcomes and predictors of response to infliximab given as a rescue therapy in severe pediatric ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010; 138(suppl 1):S-29.(Abst 149).
11. Turner D, Leach ST, Mack D, et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut* 2010; 59: 1207-12.
12. Sylvester FA, Turner D, Draghi A 2nd et al. Fecal osteoprotegerin may guide the introduction of second-line therapy in hospitalized children with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1726-30.
13. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841-5.
14. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:440-9.
15. Navas-Lopez VM, Blasco Alonso J, Serrano Nieto MJ, et al. Oral tacrolimus for pediatric steroid-resistant ulcerative colitis. *J Crohn Colitis* 2014; 8:64-9.
16. Ziring DA, Wu SS, Mow WS, et al. Oral tacrolimus for steroid-dependent and steroid-resistant ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:306-11.

Tesztkérdések

1. Mi alapján definiáljuk az akut, súlyos colitis fennállását?

- a) PUCAI 35 pont felett
- b) PUCAI 50-60 pont
- c) Nincs összefüggés a PUCAI-index-szel
- d) PUCAI 65 pont felett
- e) PCDAI 65 pont felett

2. Melyik biológiai terápiás szert kell elsőként alkalmazni gyermekkori ASC-ben szteroid hatástalansága esetén, másodvonalú terápiaként anti-TNF-naiv betegeknél?

- a) adalimumab
- b) infliximab
- c) ustekinumab
- d) tofacitinib
- e) vedolizumab

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorsostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



A gyermekkori Crohn-betegség prognosztikai tényezőinek vizsgálata

**Béres Nóra Judit dr.¹, Szigetvári Zsófia¹, Arató András dr.¹,
Cseh Áron dr.¹, Müller Katalin Eszter dr.², Dezsőfi Antal dr.¹,
†Veres Gábor dr.²**

¹ I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

² Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika, ÁOK, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem
(Mb. igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Béres Nóra Judit dr.

1083 Budapest, Bókay J. u. 53-54.

E-posta: beres.nora@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A Crohn-betegség lefolyása sokféle lehet, az enyhétől a súlyos, hétköznapi életvezetést ellehetetlenítő, szövődményes formákig. Szükséges lenne azon tényezők ismerete, melyek segíthetik a rossz prognózisú betegek azonosítását, akiknél szorosabb követés és agresszívebb kezelés javasolt, a várható enyhe lefolyású betegekkel szemben.

Módszer: Retrospektív vizsgálatunkban klinikánkon diagnosztizált és gondozott 136 Crohn-beteg adatait dolgoztuk fel, az irodalomból ismert prognosztikai tényezőket vetettük össze a betegség lefolyással.

Eredmény: A diagnózis felállításakor emelkedett CRP-szint ($p < 0,03$; RR: 0,61), az induló teljes test ODM -2 SD alatti érték ($p < 0,03$; OR: 8,6), a lumbalis gerinc ODM -1 SD alatt ($p < 0,0001$; OR: 6,2), a diagnózis felállításakor végzett endoszkópia során látott mély vastagbélfekély ($p < 0,001$; OR: 6,2), illetve az exkluzív enterális táplálás (EEN) hiánya ($p < 0,02$; OR: 2,6) is prognosztikai tényezőnek bizonyult későbbi biológiai terápia szükségességére. A későbbi bélreszekcióra hajlamosító tényezőnek találtuk a diagnózis pillanatában emelkedett CRP-szintet ($p < 0,05$; OR: 3,5), illetve a betegség során valaha előforduló perianális fistula jelenlétét ($p < 0,002$; OR: 5,9). Egy éven belüli szteroidigényre hajlamosít a diagnóziskor fennálló extraintestinalis manifesztáció (EIM) ($p < 0,03$; OR: 3,1), illetve a követési idő alatt előforduló perianális fistula ($p < 0,04$; OR: 3,2).

Összefoglalva, vizsgálatunk alapján azon betegek szorosabb követése indokolt, akik az alábbi rizikófaktorokat hordozzák: csökkent kezdeti csontsűrűség, mély vastagbélfekély, EEN indukciós terápia hiánya, magas induló CRP-szint, a betegség során megjelenő perianális fistula, kezdeti EIM.

KULCSSZAVAK Crohn-betegség, biológiai terápia, prognosztikai faktor, prognózis

„Nem a problémák megoldása a nehéz,
hanem az, hogy miként vessük fel őket.”

Esterházy Péter

„A tanító olyan lámpás,
mely minél inkább világít másnak,
annál inkább fogyasztja önmagát.”

Gárdonyi Géza

Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben a gyulladásos bélbetegségek (IBD), ezen belül a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) incidenciája nőtt (1). A CD 15–25%-a indul gyermekkorban. A korábbi betegségkezdet hosszabb lefolyást jelent, így kiemelten fontos azon betegek azonosítása, akiknél intenzívebb tünetekre, komplikációk megjelenésére számíthatunk (2). A CD lefolyása sokféle lehet, vannak enyhe és súlyos formák. Ez utóbbiba sorolható a súlyos perianális betegség, a többszörös szűkületek jelenléte, illetve az intraabdominalis tályogok

rontják a beteg életminőségét és életkilátásait. Hasznos lenne, ha prognosztikai tényezők alapján a diagnóziskor besorolhatóak lennének a betegek, hogy kinek kellene agresszívebb kezelés, illetve ki az, akinél nincs szükség immunszuppresszióra. A felnőttkorban meghatározott prognosztikai tényezők egy része (pl. a 40 év alatti betegségkezdet, dohányzás) nem értelmezhető a gyermekpopulációban (3, 4). A 2014-ben megjelent ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) irányelve szerint rossz prognosztikai tényezőnek számít a mély vastagbélfekély jelenléte az endoszkópia során, az indukci-



ós terápia ellenére is aktív betegség, a növekedés elmaradása, a csökkent csontsűrűség, a kiterjedt betegségmegjelenés, a striktúráló/penetráló betegségmegjelenés, illetve a perianalis betegség jelenléte. Azonban ezen prognosztikai tényezők egy-egy kis esetszámú vizsgálati eredményen, illetve szakértői véleményen alapulnak.

Munkacsoportunk célul tűzte ki, hogy az ESPGHAN CD irányelvében meghatározott – nem evidencia alapú – prognosztikai faktorokat sorra véve, elemezzük, hogy betegeinkben ezen tényezők valóban bírnak-e prognosztikai értékkel (5).

Betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálatunkban a 2010 januárja–2019 márciusa közötti időszakban a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján diagnosztizált és gondozott 136 CD-s (életkor: $13,3 \pm 3,3$ év) adatait dolgoztuk fel. A betegek követési ideje átlagosan $42,9 \pm 24,1$ hónap volt (1. táblázat).

1. táblázat: A Chron-betegség paraméterei

	Betegek (n=136)
Kor (év)	$13,3 \pm 3,27$
Fiú–lány (n:n)	1:1
Albumin (g/l)	$39 \pm 6,1$
CRP (mg/l)	$20 \pm 39,1$
ODM lumbális gerinc (g/cm^2)	$-0,4 \pm 1,2$
ODM teljes test (g/cm^2)	$-0,3 \pm 0,9$
Testtömeg (Z score)	$-0,49 \pm 0,1$
Testmagasság (Z score)	$0,08 \pm 0,1$
Perianalis fistula	13 (9,5%)
Extenzív betegség	59 (43%)
Mély vastagbél fekély	20 (15%)
EIM	53 (39%)
EEN	39 (28,6%)

CRP: C-reaktív protein; ODM: oszteodenzitometria; EIM: extraintestinalis manifesztáció; EEN: exkluzív enterális táplálás. Átlag±szórás

Az ESPGHAN CD kezeléséről szóló irányelv szerinti rossz prognosztikai tényezőket gyűjtöttük össze betegeink körében a diagnózis idején, valamint néhány induló laboratóriumi paramétert (gyulladásos markerek, albumin szint) vizsgáltunk. Kórosnak tekintettük a 10 mg/l feletti C-reaktív proteint (CRP), 34 g/l alatti albuminszintet. Elemeztük

a betegek diagnózisakor mért csontsűrűségét (DEXA, dual X-ray absorptiometry). A növekedésbeli elmaradást a korosztályhoz viszonyított testtömeg és testmagasság Z-score alapján értékeltük. Vizsgáltuk, hogy a betegség diagnózisakor jelen volt-e extraintestinalis manifesztáció (EIM), perianalis elváltozás (fissura, fistula), illetve az endoszkópos vizsgálat során a mély vastagbélfekély, illetve a CD-re jellemző makroszkópos eltérések (aphthosus, majd a bélfal minden rétegére kiterjedő mély, hosszanti, serpinginosus fekélyek, és az utcakőrajzolat) jelenlétét. Extenzív betegség megjelenésnek tekintettük a kiterjedt vékony- és vastagbél-érintettség mellett a felső gastrointestinalis traktus érintettségét.

Rossz kimenetű betegség lefolyásnak tekintettük:

1. ha a betegség lefolyása során biológiai terápia indítására volt szükség (infliximab [IFX], illetve adalimumab [ADA] kezelés);
2. a diagnózist követő egy éven belüli ismételt szteroidigényt;
3. ha a követés alatt bélresectióval járó műtét történt. Nem soroltuk ide a perianalis fistulák ellátását, seton drain behelyezést, perianalis tályog megnyitást.

A vizsgálat során az adatokat Microsoft Office Excel segítségével elemeztük. A statisztikai analízishez GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) statisztikai programot használtuk. Az adatokat ANOVA és Fisher-féle egzakt teszttel elemeztük. Szignifikancia határának a $p \leq 0,05$ vettük.

Eredmények

Vizsgált prognosztikai tényezők

A laboratóriumi paraméterek közül diagnózisakor az albumin átlaga normál tartományban volt, a betegek 27%-ának volt határérték alatti albuminszintje. Az induló CRP-szint átlaga 20 ± 39 mg/l volt, a betegek 38%-ának volt 20 mg/l felett, míg a betegek közel felének volt 10 mg/l felett.

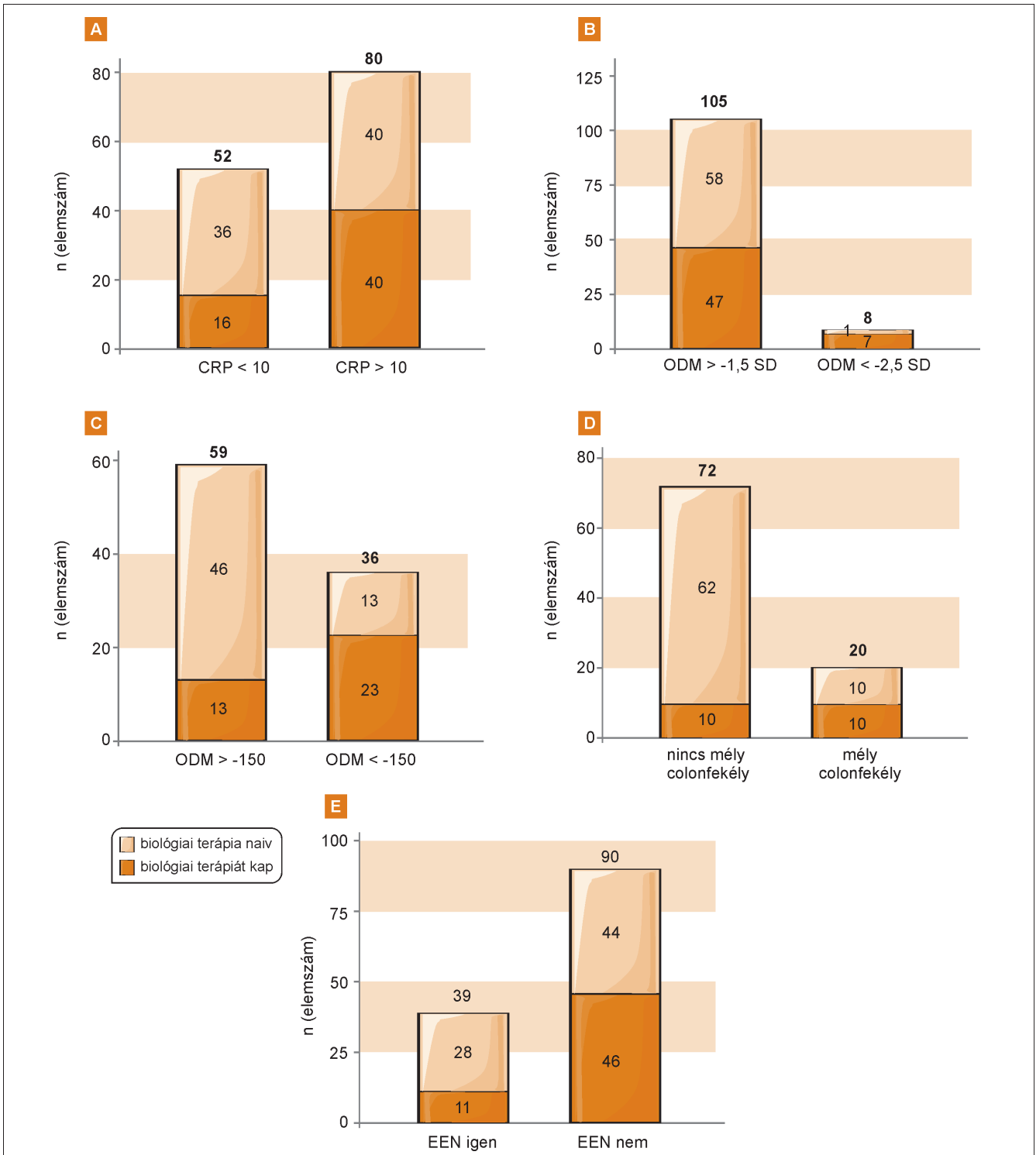
A lumbális gerinc csontsűrűsége 14 betegnek (10,3%), míg a teljes test csontsűrűsége hét betegnek (5,1%) volt -2SD alatt. Mindösszesen 8 betegünk (6%) volt elmaradva testtömeg szempontjából, míg 11 betegünk (8,5%) testmagassága szempontjából a korosztályához képest. Indukciós terápiaként 38 beteg (28%) részesült szteroid kezelésben. A betegek mindösszesen 30%-a kapott EEN-t, melynek oka, hogy követésünk alatt vezették be a protokollba, mint indukciós kezelés (5). Betegeink közel 10%-ának volt perianalis betegsége, közel 40%-uknál kezdődött a betegség extenzív megjelenéssel. Az endoszkópos képen az esetek 15%-ban láttunk mély vastagbélfekélyt (1. táblázat).

Rossz prognózis

A betegek 42,7%-a (n=58) kapott biológiai terápiát (IFX vagy ADA) a követésünk alatt. Sebészeti kezelésre (bélresectio) a betegek 12,5%-a (n=17) szorult. Betegeink 13,3%-a (n=18) igényelt indukciót követően szteroid terápiát egy év alatt. A csoportok közötti átlagéletkorban nem volt különbség.

Biológiai terápia és a feltételezett prognosztikai tényezők közötti kapcsolat

Biológiai terápiára 60%-kal nagyobb arányban volt szükség azon betegek körében, akiknél a diagnózisakor emelkedett CRP-szint volt ($p < 0,03$; RR: 0,61).



1. ábra: Biológiai terápia szempontjából prediktív tényezők. **A:** induló CRP >10 mg/l ($p < 0,03$); **B:** induló teljes test csontsűrűség (ODM) < -2 SD ($p < 0,03$); **C:** induló lumbális gerinc ODM < -1 SD ($p < 0,0001$); **D:** induló mély vastagbél fekély ($p < 0,001$); **E:** exkluzív enterális táplálás (EEN) indukciós kezelés hiánya ($p < 0,02$)

Az albuminszint tekintetében nem találtunk hasonló összefüggést. A diagnóziskori teljes test ODM -2 SD alatti értéke és a lumbalis gerinc ODM -1 SD alatti is prognosztikai tényezőnek bizonyult ($p < 0,03$; OR: 8,6 és $p < 0,0001$; OR: 6,2).

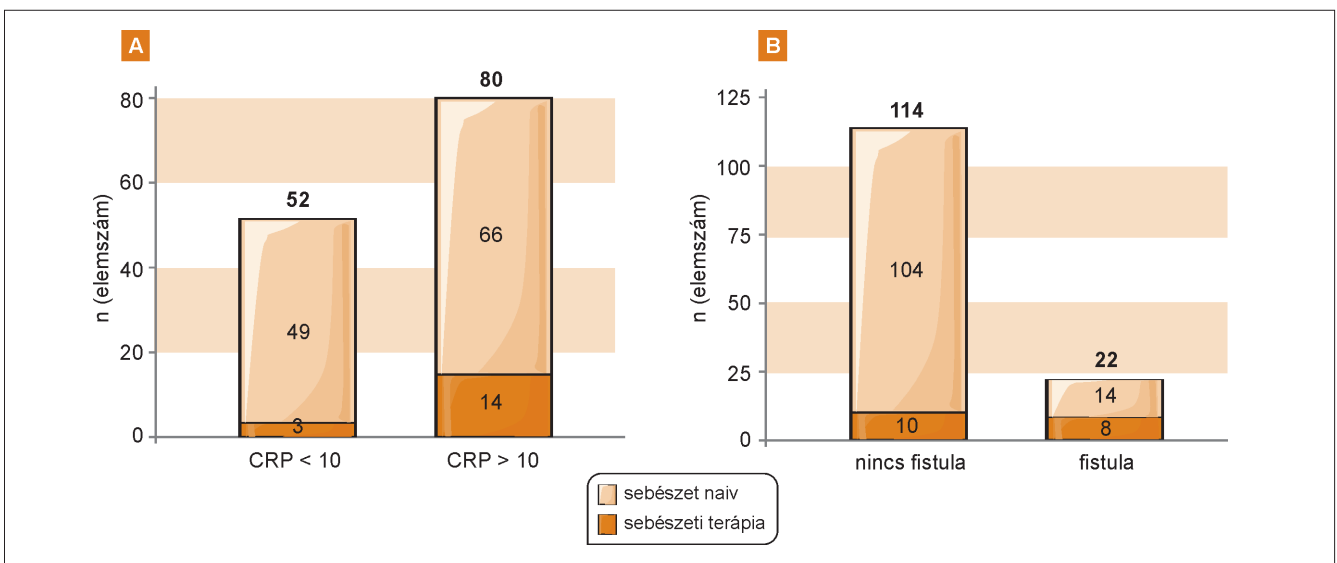
A diagnózis felállításkor végzett endoszkópia során látott mély vastagbélfekély esetében is igazolódott a feltételezett prognosztikai jelentőség ($p < 0,001$; OR: 6,2). Azon betegek esetén, akiknél nem volt mély vastagbélfekély hatszor kevesebb beteg igényelt biológiai terápiát. Az EEN-ben részesülő betegeknek a biológiai terápiára kisebb arányban került sor, mint azok körében, akiknél nem EEN volt az indukciós terápia ($p < 0,02$; OR: 2,6) (1. ábra).

Sebészeti terápia

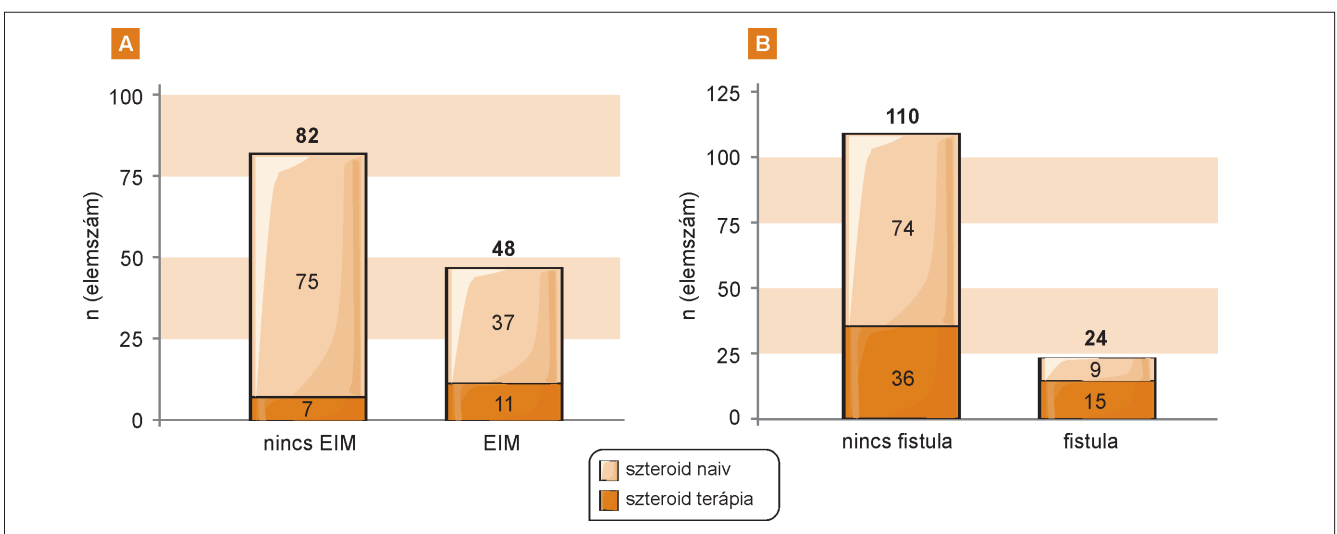
A későbbi bélresectióra hajlamosító tényezőnek találtuk a diagnózis idején emelkedett CRP szintet ($p < 0,05$; OR: 3,5). Azon betegek közül, akiknek emelkedett volt a kezdeti CRP szintje, háromszor többnek volt szüksége bélresectióra. Prediktív faktorként értékelhetjük továbbá a betegség során előforduló perianalis fistula jelenlétét ($p < 0,002$; OR: 5,9) is (2. ábra).

Ismételt szteroidigény egy éven belül

Egy éven belüli szteroidigényre hajlamosít a diagnóziskor fennálló EIM ($p < 0,03$; OR: 3,1), illetve a követési idő alatt előforduló perianalis fistula ($p < 0,04$; OR: 3,2) (3. ábra).



2. ábra: Sebészeti terápiára prediktív tényezők. A: induló CRP >10 mg/l ($p < 0,05$); B: követés során előforduló perianalis fistula ($p < 0,002$)



3. ábra: Az 1 éven belüli szteroid terápia szempontjából prediktív tényezők. A: Induló extraintestinalis manifestáció (EIM) ($p < 0,03$); B: Perianalis fistula jelenléte ($p < 0,04$).



Összefoglalás

Az optimális növekedés, serdülés és életminőség érdekében fontos azon betegek felismerése és szükség esetén korábbi agresszívebb kezelése, akiknél rosszabb prognózisra számíthatunk. Rossz kimenetelre hajlamosító tényezők felnőttvizsgálatokban a 40 év alatt kezdődő betegség, extenzív kiterjedés, perianalis és vékonybél-érintettség, dohányzás, kezdeti szteroidszükséglet (3, 4). Kevés gyermekkori vizsgálat van, melyekben egy-egy paramétert elemeztek a prognózis szempontjából. A Belgiumban vezetett regiszter alapján az életkor és a vastagbél-érintettséggel járó betegség volt prediktív értékű a biológiai terápia tekintetében (6). Hoeve és mtsai vizsgálata szerint a kezdeti hypalbuminaemia és a növekedésbeli elmaradás is előrejelezhető a biológiai kezelés szükségességét (7). A hazai regiszter (HUPIR) adatai alapján a kezdeti emelkedett CRP-szint, az aktivitási index és az egyéves követés során látott agresszív kezelés között találtak összefüggést (8). Azonban összefogó, több tényezőt, több kimenetel függvényében vizsgáló gyermekkori vizsgálat nem történt, így retrospektív vizsgálatunkban célunk volt a saját beteganyagunkat átnézve ezen tényezők azonosítása. Eredményeink alapján, a diagnóziskor emelkedett CRP-szint, a csökkent csontsűrűség, a diagnózis felállításkor végzett endoszkópia során látott mély vastagbélfekély, illetve az EEN terápia hiánya is prognosztikai tényezőnek bizonyult későbbi biológiai terápia szükségességére. A későbbi bél-resectióra hajlamosító tényezőnek találtuk a diagnózis pillanatában emelkedett CRP-szintet, illetve a betegség során valaha előforduló perianalis

fistula jelenlétét. Egy éven belüli szteroidigényre hajlamosít a diagnóziskor fennálló EIM, illetve a követési idő alatt előforduló perianalis fistula. Azonban – a nemzetközi irodalommal ellentétben – az alacsony albuminszintet, az életkort és a növekedés elmaradást nem találtuk rossz kimenetelt előrejelző faktornak. Betegeink közül, mindössze 8%-ánál állt fenn növekedés elmaradás a diagnóziskor, azaz elképzelhető, hogy az alacsony eset-szám miatt nem tudtunk érdemi összefüggést kimutatni a rosszabb kimenetel és a növekedés elmaradás között.

Vizsgálatunk limitációja, hogy nem ölelt fel egy reprezentatív mintát, mivel egyetemi klinikákon a rosszabb, komplikáltabb betegségű gyermekek nagyobb arányt képviseltek. Továbbá betegeinket átlagosan 3,6 évig követtük, ami egy élethosszig tartó betegség szempontjából nézve igen rövid. Ugyanakkor előnye, hogy a kezelés, a relapszusok, biológiai terápia szükségességének megfigyelése, sebészi beavatkozások indikációja egységes szemlélet szerint történt.

Egyetértésben az ESPGHAN irányelvben megfogalmazottakkal, a kezdeti endoszkópia során látott mély vastagbélfekély, a perianalis fistula megjelenése, illetve a csökkent csontsűrűség mellett az EEN hiánya és a diagnóziskor látott emelkedett CRP-szint rosszabb prognózist jelzett beteganyagunkban.

Mindezek alapján fontos lenne, ezen adatok nagyobb beteg anyagon történő, prospektív elemzése, hogy azonosíthassuk azon betegeket, akiknek előnyük származhat egy esetleges korábbi biológiai terápiából.

Summary

Prognostic factors in pediatric Crohn's disease

Nóra Judit Béres MD, PhD; 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Long-term remission is the ultimate goal in the treatment of pediatric Crohn's disease to avoid complications, growth failure and malignancies. Our aim was to clarify prognostic factors for unfavourable disease outcome, to select those patients who need closer follow up and earlier therapy modification. In our retrospective study 136 children were enrolled, the average follow-up period was 3.6 years. Unfavourable outcome was defined by the need of biologic treatment and surgery during the follow-up period, or need for steroid treatment in the 1st year after induction therapy. In our patients predictive factors for poor disease outcome were elevated C-reactive protein level, decreased bone-density, presence of deep ulcerations in the colon, or presence of extraintestinal manifestation at the diagnosis, and the lack of exclusive enteral nutrition. The presence of these factors for unfavourable disease outcome warrant the identification of risk patients for close follow up and optimal therapy.

KEYWORDS Crohn's disease, biologic therapy, prognostic factors

Útravaló tudnivaló

- A Crohn-betegség esetén a korábbi betegség indulás hosszabb betegség lefolyást jelent, és így a hosszabb lefolyás miatt a komplikációk kockázata nagyobb.



- Azon betegek, akiknek a betegség indulásakor emelkedett a CRP szintje, a kezdeti endoszkópia során vastagbélfekélyt látunk, illetve induláskor alacsonyabb a csontsűrűsége prognózisa adataink alapján rosszabb.
- Az exkluzív enteralis táplálás sikeressége javíthatja a betegség hosszú távú kimenetelét.

Irodalom

1. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, et al. A systematic review and meta analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe. (1876-4479 [Electronic]).
2. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. Gastroenterology. 2004; 126(6):1550-60.
3. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. Gut. 2012; 61(8):1140-5.
4. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology. 2006;130(3):650-6.
5. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. Journal of Crohn's & colitis. 2014;8(10):1179-207.
6. Wauters L, Smets F, De Greef E, et al. Long-term Outcomes with Anti-TNF Therapy and Accelerated Step-up in the Prospective Pediatric Belgian Crohn's Disease Registry (BELCRO). Inflammatory bowel diseases. 2017; 23(9):1584-91.
7. van Hove K, Hoffman I, D'Hoore A et al. Long-term outcome of immunomodulator use in pediatric patients with inflammatory bowel disease. (1878-3562 [Electronic]).
8. Muller KE, Lakatos PL, Kovacs JB, et al. Baseline Characteristics and Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2016; 62(1):50-5.

Tesztkérdések

1. Mi a „gold-szandard” vizsgálómódszer gyermekkori gyulladásos bélbetegségekben?

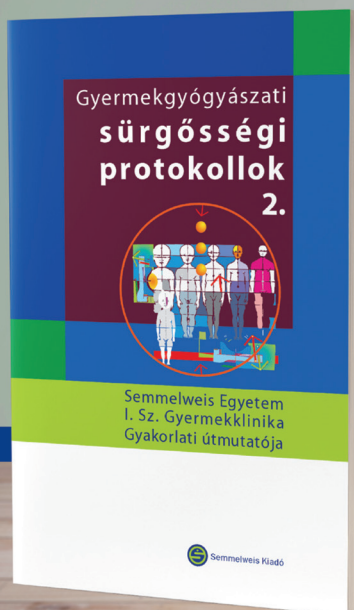
- a) hasi ultrahangvizsgálat
- b) MR-enterográfia
- c) kolonoszkópia
- d) alsó-felső endoszkópia

2. Milyen prognosztikai faktorok merülhetnek fel gyermekkori IBD-ben?

- a) életkor
- b) csontsűrűség
- c) gyulladásos markerek
- d) kezdeti betegségaktivitás
- e) mindegyik

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

S e m m e l w e i s K i a d ó s i k e r k ö n y v e



Semmelweis Kiadó

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

www.semmelweiskiado.hu

LEGENDUS KÖNYVESBOLT

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Tel.: 210-4408, 459-1500/56353

E-mail: info@semmelweiskiado.hu

Az ESPGHAN 2020-as coeliakia irányelveinek gyakorlati alkalmazása – ki, mikor és hogyan állítson fel biopszia nélküli coeliakia diagnózist?

Korponay-Szabó Ilma dr.

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Coeliakia Centrum, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr) és Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen (Mb. igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Korponay-Szabó Ilma dr.

1089 Budapest, Üllői út 86.

E-posta: Ilma.Korponay-Szabo@tuni.fi

ÖSSZEFOGLALÁS A coeliakiát biopszia nélkül biztonságosan diagnosztizálni lehet azoknál a gyermekeknél, akiknek megfelelő minőségű teszttel mért transzglutamináz-2-ellenes IgA értéke az adott tesztnél normális felső határának tízszeresét eléri vagy meghaladja ($\geq 10 \times$ upper limit of normal), továbbá egy második vérminta endomízium antitest IgA vizsgálata pozitív. Akiknél ezek a feltételek nem teljesülnek, a coeliakia diagnózist a pozitív antitest eredmények után szövettani vizsgálattal kell igazolni. A coeliakia diagnózis felállítása – biopsziával vagy anélkül – továbbra is a szakel-látás, gyermek-gasztroenterológus feladata.

KULCSSZAVAK coeliakia, transzglutamináz antitest, endomízium antitest

A coeliakia szisztémás autoimmun betegséggént definiálható, melynek fő komponensei a:

1. HLA-DQ2 és DQ8 által meghatározott genetikai adottságok,
2. gluténfogyasztással indukált autoimmun reakció a transzglutamináz-2 enzim ellen,
3. immunmediált enteropathia, és adott esetben, de nem mindig,
4. klinikai tünetek kialakulása.

Bár hosszú ideig a diagnózis kizárólag az enteropathia szövettani igazolására épült, 2012 óta az Európai Gyermek-Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) gyermekeknél lehetőséget adott az összes egyéb komponens – 1, 2, 4 – igazolása mellett a biopszia elhagyására olyan esetekben, ahol mind coeliakiára jellemző klinikai tünetek, mind igen magas szérumkoncentrációjú és többféle vizsgálattal verifikált coeliakia antitestek jelen vannak, mert ezek kellőképp jelzik az enteropathia fennállását is (1). Jelen összefoglalóban a 2020 januárjában megjelent legújabb ESPGHAN irányelveket és azok gyakorlati alkalmazását mutatjuk be, mely jelentősen egyszerűsíti a non-invazív coeliakia diagnózis lépéseit és szélesíti annak alkalmazási körét (2). Az összefoglaló tárgyalja a Veres Gábor által szervezett VII. FIGYEGAMU továbbképző konfe-

rencia ezzel foglalkozó kerekasztal vitáján (2020.01.31.) felmerült kérdéseket is.

Kezdeti vizsgálatok

Első lépésként szérum össz-IgA és IgA osztályú transzglutamináz-2 antitest (TGA-IgA) mérését el kell végezni, mert ez a legmegbízhatóbb és leginkább költséghatékony kezdeti vizsgálati kombináció. Az első vizsgálatok között EMA-IgA vagy DGP-IgG tesztekre nincs szükség (3). Coeliakiára utaló eredmény esetén a beteget gyermek-gasztroenterológushoz tovább kell küldeni.

A coeliakia irányában vizsgálandók köre azonos a 2012-es irányelvvel. Többféle coeliakia antitest mérés kezdeti kombinálása – a várttal ellentétben – nem eredményezett jobb pozitív prediktív értéket, különösen akkor, ha IgA és IgG osztályú antitest méréseket kombináltak, vagy a TGA antitest mérést natív vagy deamidált gliadin peptid (DGP) elleni antitestekkel együtt végezték (4, 5). Ezek a kiegészítések csökkent specifitáshoz vezettek, emellett drágák is, így lerontották a vizsgálatok hatékonyságát. IgG-vizsgálatok csak akkor szükségesek, ha az össz-IgA-szint alacsony, ezt a legelső vizsgálatnál mérni kell.



Biopszia nélküli diagnózis

A coeliakiát biopszia nélkül biztonsággal diagnosztizálni lehet azoknál a gyermekeknél, akiknek megfelelő minőségű teszttel mért TGA-IgA értéke az adott tesztnél normális felső határának tízszeresét eléri vagy meghaladja ($\geq 10 \times$ upper limit of normal, $\geq 10 \times$ ULN), továbbá egy második vérminta endomízium antitest (EMA-IgA) vizsgálata pozitív.

Fontos új körülmény, hogy mindenképp legalább 2 független vérvételre van szükség. Ez korábban is ajánlott volt, de nem ekkora hangsúllyal, hiszen legtöbbször a szövettan volt a megerősítő vizsgálat. Figyelembe kell venni, hogy egy életre szóló diagnózist nem tanácsos egyetlen laboreredményre alapozni, hiszen mérés technikai hibák, esetleg mintacserék, még ha azok nagyon ritkák is, teljességgel sosem zárhatók ki. Az EMA-IgA vizsgálat kiemelkedően magas specificitása miatt valóban alkalmas megerősítő vizsgálat (1), Magyarországon is széles körben hozzáférhető. Egyesek alternatívaként a DGP antitest vizsgálatot javasolták (4), de arról az utóbbi időben bebizonyosodott, hogy pozitivitása egyáltalán nem specifikus a coeliakiára. Így a TGA-IgA-pozitív eredményt egy nálánál alacsonyabb specificitású vizsgálatral ellenőrizni logikailag is értelmetlen volna. Ha már az első vérmintából rendelkezésre áll a pozitív EMA-IgA eredmény, akkor a független vérvételből egy TGA-IgA-pozitív eredmény is elég.

A TGA-IgA szérumkoncentrációjának a coeliakia biopszia nélküli diagnosztizálásához kötelezően el kell érnie a normál felső határának legalább tízszeresét ($\geq 10 \times$ ULN). Csak olyan mérési eljárások eredményeit szabad figyelembe venni, ahol a koncentrációt kalibrációs görbe alapján számítják ki és a $10 \times$ ULN érték azon belülre esik.

A TGA méréséhez használatos gyári tesztek különbözők, eltérően számítják ki az eredményeket és adják meg a normál felső határát. Ennek többnyire az alkalmazott transzglutamináz antigén eltérő mennyisége vagy minősége az oka, de jelentős eltérést mutatnak a pozitív kalibrátorok értékei is. Előfordulhat, hogy ugyanaz a számszerű eredmény az egyik teszténél alacsonynak, a másiknál magasnak számít, ezért az értékelőnek jártasnak kell lennie abban, hogy ellátási területén melyik laboratórium milyen kit-eket használ, ezek közül melyek validáltak és hogyan kell a leleteket értékelni.

A biopszia nélküli diagnózishoz nem kötelező tünetek jelenléte vagy HLA (genetikai) teszt eredmény.

Ez az új megállapítás jelentősen kiszélesíti azoknak a betegeknek a körét, akiknél a biopszia – a feltételek betartása mellett – elhagyható. Ilyenek például a rizikócsoporthoz tartozók (családtagok, diabetes mellitusban szenvedők) vagy társbetegségek mellett szeropozitívnak talált gyermekek, ha $\geq 10 \times$ ULN TGA-IgA-értékük van. Ezeknél a szövettani vizsgálat már eddig is aránytalanul nagy megterhelést jelentett és logikailag is nehéz volt megmagyarázni, hogy miért kellene biopsziát végezni a testvérnél, akinek ugyanolyan magas TGA-IgA-értéke van, mint a klinikai tünetekkel jelentkező index betegnek, vagy miért épp a diabeteses beteget kell altatásos vizsgálatnak alávetni. A coeliakiának tulajdonítható, de önmagukban a betegségre egyáltalán nem specifikus klinikai tünetek jelenléte sem a klasszikus 1969-es (interlakeni), sem az 1990-es diagnosztikus kritériumoknak nem volt része, elegendő volt a glutén-dependens enteropathia szövettani igazolása. Mivel a $\geq 10 \times$ ULN TGA-IgA-szint az újabb vizsgálatok szerint $>99\%$ biztonsággal jelzi az enteropathia fennállását (6), az új kritériumok lényegében visszatérnek az eredeti állásponthoz. A non-invazív diagnózis lehetőségének első engedélyezésekor, 2012-ben, az ESPGHAN szakértők arra törekedtek, hogy a lehető legtöbb adattal alátámasszák a coeliakia lehetőségét, ezért csak malabszorptív tünetekkel bíró betegeknél ajánlották a biopszia elhagyását, akiknél a coeliakia valószínűsége eleve magas, ugyanakkor egy esetlegesen téves antitest eredmény kockázata nagyon alacsony volt. Mivel a valódi TGA/EMA+ eredményekhez HLA-DQ2 vagy DQ8 genetikai háttér társul, egy negatív HLA eredmény kiszűrheti azokat, akiknél esetleg az antitest mérés technikai hiba adódhatott. Az időközben összegyűlt adatok alapján azonban a TGA/EMA antitest eredmények technikailag megbízhatóbbak, mint az SNP alapú HLA-DQ eredmények, melyek egyes genetikai variációk esetén álnegatívak lehetnek. Ellenben a pozitív HLA eredmény nem tesz hozzá a diagnózishoz, mivel a normál népesség 30–35%-a is hordozza a hajlamosító DQ2 vagy DQ8 allélt.

Az ESPGHAN azt ajánlja, hogy a magas TGA-IgA-értékekkel rendelkező betegek esetében a vékonybél-biopszia elvégzéséről vagy elhagyásáról közös döntési folyamatban határozzanak a gyermek-gasztroenterológus szakorvos, a szülők és adott esetben a gyermek részvételével. Tájékoztatni kell a pácienseket arról, hogy a coeliakia diagnózisa – biopsziával vagy anélkül – élethosszon át tartó gluténmentes étrend szükségességét jelenti, és ha a diagnózist a gluténmentes étrend elkezdése után revidálni kell, ismét hosszabb ideig tartó gluténfogyasztásra, és újabb vizsgálatok sorozatára lesz szükség.



Az új irányelvek alkalmazása a szülő bevonásával történjen, mert ez alapvetően meghatározza a későbbiekben a kezelés sikerét. Előfordulhat, hogy a szülő nem érti vagy nem tudja elfogadni egy életre szóló diéta szükségességét, főleg ha a betegnek nincsenek kifejezett tünetei, vagy azok az első vérvizsgálat óta megszűntek. Ilyenkor célravezetőbb lehet magas TGA-szint esetén is a szövettani vizsgálat elvégzése és az enteropathia (Marsh II-III) direkt és egyértelmű bizonyítása. Ezért a biopszia elhagyása előtt mindenképp részletes szakorvosi megbeszélés szükséges. Különös figyelemmel kell eljárni szűréssel vagy más irányú tünetek miatti kivizsgálás során felfedezett TGA-pozitivitás esetén. Több közlemény is igazolja, hogy megfelelő kezdeti kommunikáció esetén a biopszia nélkül diagnosztizált betegeknél a diéta betartása ugyanolyan jó, mint ha szövettani vizsgálat is történik.

Vékonybélbiopszia továbbra is szükséges

... ha a TGA-IgA teszt eredmény pozitív, de az érték alacsonyabb, mint a normál felső határának tízszerese ($<10 \times \text{ULN}$) vagy a magas ($\geq 10 \times \text{ULN}$) TGA-IgA ellenére az EMA-IgA-vizsgálat negatív. Minden IgA-hiányos, és ezért IgG-alapú szerológiai teszt pozitívása miatt vizsgált betegnél a biopsziát el kell végezni.

A vékonybél-biopsziák a jövőben sem lesznek teljesen mellőzhetők, mivel az alacsony pozitív TGA-vagy EMA-értékek fluktuálhatnak és a határértékek közelében prediktív értékük alacsonyabb. Az alacsony tartományban gyakoribbak a méréstechnikai eltérések az egyes gyári esszék között, nonspecifikus háttérreakciók is előfordulhatnak, így a diagnózist a szövettani eredmény alapján kell elbírálni. Különösen nehéz lehet ez azon betegeknél, akiknél már a szakorvosi értékelés előtt redukálták a gluténfogyasztást, ezért külön fel kell hívni a betegek és a szülők figyelmét arra, hogy a diagnózis véglegesítése előtt ne kezdjenek gluténmentes diétát. A diagnosztikus folyamat alatt elkezdett gluténredukció megfoszthatja a beteget a non-invazív diagnózis lehetőségétől.

Ha a TGA-IgA érték eleve $<10 \times \text{ULN}$, a vékonybél-biopsziát nem lehet elkerülni. Ilyenkor már az első leletkommunikáció alkalmával közölni kell a szülővel, hogy endoszkópiára lesz szükség, függetlenül a szülő preferenciájától. Hiába készül HLA-DQ vizsgálat, az a diagnózishoz semmit sem tesz hozzá. Ha a szülő az orvosi felvilágosítás ellenére elzárkózik a biopszia elvégzésétől, nem keletkezik szabályos coeliakia diagnózis és a család nem válik jogosulttá a szociális juttatásokra, felmelt összegű családi pótlékra.

Az IgA-hiányos betegeknél a pozitív TGA-IgG eredmények mennyiségi értékelése nehéz, a mérési eljárások nagy szórást mutatnak, jó prediktív értékű, multicentrikusan validált határérték nincs. A DGP-IgG eredmények nem specifikusak, az EMA-IgG kimutatása nem elterjedt, speciális szubsztrátot, technikát igényel (például a szokásos köldökzsinór vagy majom nyelőcső szubsztráton a negatív TGA-minták fele pozitívnak tűnhet). Emellett az IgG coeliakia antitestek IgA-hiányos betegeknél több mint 3-4 évvel a gluténmentes diéta elkezdése után is változatlanul magas koncentrációban jelen lehetnek, így a non-invazív diagnózis a gyakorlatban sem vált be, mivel a diétás válasz sem mérhető és ez bizonyos idő után okvetlenül a diagnózis megkérdőjelezéséhez vezet. Ha ugyanis a coeliakia diagnózis csak az antitestek jelenlétén alapult, de azok a kezelésre nem változnak, nem marad érv a coeliakia fennállása mellett. Ezért 2012–2019 között az IgA-hiányos betegeknél szinte minden esetben utólag mégis végre kellett hajtani a biopsziát a boholiatrophia igazolására és a diagnózis elfogadtatására. Ezért az IgA-hiányos szeropozitív betegeknél nem szabad a biopsziát elhagyni, azt már az első kivizsgálásnál el kell végezni.

A biopsziás szövetminták értékeléséhez a megfelelően orientált metszeteket kell használni. Ha a TGA-IgA eredmények és a kórszövettani eredmények ellentétesek, a mintákat újra kell metszeni és/vagy egy coeliakiában tapasztalt patológustól második véleményt kell kérni.

A nem ideális síkban történt beágyazás esetén a metszetekben nem lehet a boholy-kripta arányt pontosan meghatározni, és előfordulhat, hogy a boholiatrophia fennállására csak indirekt jelekből lehet következtetni. Új felismerés, hogy ez aluldiagnózishoz vezethet (7), mert a már hullámossá vált, ellapult felszín keresztben metszve boholy-szerű képletek látszatát keltheti. Ezért az értékelést mindig az orientáció leírásával kell kezdeni és ehhez a kriptákat kell megfigyelni. Megfelelő gyakorlattal elkülöníthető, hogy ilyenkor nem látni hosszában (helyesen) metszett kriptákat és a boholy-szerű képződmények tengelye a felszínnel párhuzamos és nem merőleges. Fontos, hogy TGA pozitív betegek látszólag negatív szövettani lelete esetén a szövetminták revízióját kell kezdeményezni.

Kinek a felelőssége a coeliakia diagnózis felállítása?

Semmi esetre sem a betegé vagy a pozitív antitest eredményeket kiadó laboratóriumé. Sajnos gyako-



ri, hogy laikusok egyetlen szeropozitív leletre gluténmentes diétát kezdenek. Az ESPGHAN egyértelműen úgy foglal állást, hogy a coeliakia diagnózis felállításához olyan szakértelemre és gyakorlatra van szükség, mellyel jelenleg a gyermek-gasztroenterológus szakorvos rendelkezik. Általánosságban bármilyen diagnózist az állítson fel, aki az összes körülményt ismerve valamennyi esetleg szükségessé váló vizsgálat és a követés, gondozás lehetőségével egyaránt rendelkezik. Magyarországon ezek a gyermek-gasztroenterológus szakorvosok esetében adóttak, kellő számú szakorvos is rendelkezésre áll.

A 2020-as FIGYEGAMU kerekasztal egyik visszatérő kérdése volt, hogy miért ne diagnosztizálhatna a házi gyermekorvos antitest leletek alapján coeliakiát. Mivel a betegséggel szociális juttatások járnak együtt és az igazolás kiállítására hazánkban gasztroenterológus szakorvos jogosult, a beteget mindenképp be kell utalni szakellátásra és gondozásra. Nagyon szomorú, ha a beteg már több hónapja folytatott diéta után érkezik a gasztroenterológus szakorvoshoz, aki ekkor sok esetben csak negatív antitest eredményekkel szembesül. Ha a korábbi leletek nem követték a kritériumokat (pl. nem volt legalább két függetlenül vett vérmin-tából pozitív TGA/EMA eredmény, vagy egyáltalán nem volt EMA vizsgálat, vagy a 10 x ULN kiszámítására alkalmatlan volt a teszt), akkor a szakorvos nem fogja tudni a diagnózist megerősíteni és képviselni. Ezért fontos, hogy a biopszia nélküli coeliakia diagnózis felelőssége kezdettől a gyermek-gasztroenterológus vállán nyugaljon, és a beteget mielőbb, diéta elkezdése nélkül ilyen szakellátó helyre kell juttatni, feltétlenül közölve az időpont kérésekor a pozitív coeliakia antitest eredmények tényét. Ezt az is indokolja, hogy a TGA-vizsgálatok nincsenek általánosan standardizálva, ismerni kell az adott területen használatos tesztek működését, megbízhatóságát és a diagnózis gyors felállításának lehetőségeit. Más szavakkal, a coeliakia diagnózis relatív „sürgősségi” indikáció, ha túl soká vá-

runk, a 10 x ULN alá eshetnek az antitestszintek, mert még szigorú diéta nélkül is csökkenhet a gluténbevitel napi mennyisége. Mindenesetre a pozitív lelet tudatában érkező betegeknél nagyon gyakran látjuk a TGA-szint jelentős csökkenését.

Kritikus kérdés az is, hogy *mikor nem lehet engedni* a szülő biopszia elhagyására irányuló kívánságának. Egyértelmű, hogy akkor, ha nem állnak fenn a non-invazív diagnózis feltételei, és ezt az álláspontot konzekvensen kell képviselni. Itt megint kulcsfontosságú az antitest eredmények megfelelő értelmezése. Mivel egy háziorvos átlagosan összesen 3-6 coeliakiás esettel találkozik, nem szerezhethet ebben kellő gyakorlatot és jelenleg változó, gyakran magán-laboratóriumokra vagy nem kvantitatív gyorsesztre van utalva. Pillanatnyilag ugyanis coeliakia antitest vizsgálatot Magyarországon hivatalosan csak szakellátó (szakrendelés, kórház) kérhet. Többek között ezért sem képes a háziorvos maga gondozni a diagnosztizált betegeket, mivel azok a követéses antitestvizsgálatokat magánszférában már általában nem vállalják.

Vannak olyan országok, pl. Finnország, ahol a coeliakiát biopsziával eddig is az alapellátók diagnosztizálták, de ez 30–40 éve tartó edukáció, megfelelő jogosultságok és gyakorlat eredménye (van antitest kérés jog és open access endoszkópia). Magyarországon sok változásra lesz szükség, míg ez megvalósulhat. Nemcsak a kompetenciákat kell bővíteni, hanem a biopszia nélküli diagnózis dokumentálására mielőbb létre kell hozni olyan nemzeti coeliakia regisztert (sajnos az EESZT nem alkalmas erre), ahová bármely ellátó feltöltheti az adatokat, ellenőrizheti, hogy megfelel-e a követelményeknek, és ahonnan később is hitelt érdemlően igazolható a korrekt coeliakia diagnózis ténye, pl. amikor a beteg átkerül a felnőtt ellátásba. Megjegyzendő, hogy felnőtteknél még nem elfogadott a biopszia nélküli diagnózis, így pozitív coeliakia antitest eredmény esetén mindig szövettani vizsgálat szükséges (8).

Summary

Implementation of the ESPGHAN 2020 guidelines for diagnosing coeliac disease - who should make the diagnosis and when?

Ilma Korponay-Szabó; Heim Pál National Pediatric Institute, Budapest

The no-biopsy approach for diagnosing coeliac disease is confirmed to be safe in children with high transglutaminase-specific IgA (TGA-IgA) values ?10 times the upper limit of normal with accurate, appropriate tests and positive endomysial antibodies (EMA-IgA) in a second serum sample. When these conditions are not met, small intestinal biopsy is still mandatory for making the diagnosis of coeliac disease. According to the most recent ESPGHAN guidelines, the paediatric gastroenterologist should remain the key person in evaluating TGA-IgA positive initial results and performing the confirmatory investigations.

KEYWORDS Coeliac disease, transglutaminase antibody, no-biopsy diagnosis

Útravaló tudnivaló

- Jelenleg az érintett gyermekek több mint felénél a coeliakia megfelelően megválasztott szerológiai vizsgálatok kombinációjával non-invazív módon diagnosztizálható.
- A coeliakia leletek értékeléséhez gasztroenterológiai gyakorlat szükséges, a szakorvosi konzultációig a beteg ne kezdjen gluténmentes diétát.
- Megfelelő szakellátás mellett a biopszia nélkül diagnosztizált coeliakiás betegek diétás adherenciája hasonló a biopsziával diagnosztizáltakéhoz.

Irodalom

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54:136-60.
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70:141-56.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. SPINK adaptáció espghan.org
4. Wolf J, Petroff D, Richter T, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. Gastroenterology. 2017; 153:410-9.
5. Absah I, Rishi AR, Gebrail R, et al. Lack of Utility of Anti-tTG IgG to Diagnose Celiac Disease When Anti-tTG IgA Is Negative. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64:726-9.
6. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. Gastroenterology. 2017; 153:924-35.
7. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, et al. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. PLoS One. 2013; 8:e76163.
8. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (EASCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019; 7:583-613.

Tesztkérdések

1. Milyen vizsgálatokkal lehet a coeliakia fennállását jelenleg bizonyítani, ha a beteg első szérumban vizsgálata magas ($\geq 10 \times \text{ULN}$) transzglutamináz antitest koncentrációt mutat?

- a) egy másik vérvételből genetikai vizsgálattal
- b) egy másik vérvételből deamidált gliadin peptidre specifikus vizsgálattal
- c) ha a beteg 18 év feletti, minden esetben csak szövettani vizsgálattal
- d) ha a beteg 18 év alatti, elegendő egy második szerológiai vizsgálat
- e) nincs további vizsgálatra szükség, az első eredmény elegendő

2. Mely betegek nem alkalmasak magas szérumban transzglutamináz-antitest szintek ellenére a biopszia nélküli coeliakia diagnózisra?

- a) diabetes mellitusban szenvedők
- b) IgA-hiányban szenvedők
- c) tünetmentes családtagok
- d) akiknél az első vizsgálat gyorsteszt volt, és csak utána történt laboratóriumi mérés
- e) akiknek a családja elzárkózik a vékonybél-biopszia elvégzésétől

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Karen Wambach és Jan Riordan Szoptatás és humán laktáció

Világszerte a szoptatással és laktációval kapcsolatos ismeretek vezető tudományos referencia műve, amely több mint 2000 kutatási eredményre alapozottan, a legszélesebb multidiszciplináris kontextusban íródott.

Oldalszám: 1000 oldal

A kötet Legendus ára: 10 000 Ft





A Hirschsprung-kórról napjainkban

Csoszánzski Noémi dr.

Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Csoszánzski Noémi dr.

1094 Budapest Angyal u. 39.

E-posta: noemi.csoszanszki@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A Hirschsprung-kór az egyik leggyakoribb anatómiai rendellenességgel járó székletürítési problémához vezető betegség. Tünetei olykor már újszülöttkortól egyértelműek, de olykor aspecifikus panaszok háttérében csak későbbi életkorokban merül fel fennállásának gyanúja. A diagnosztikát segítheti a fizikális vizsgálati lelet, natív hasi röntgen, előkészítés nélküli irrigoszkópiás vizsgálat, manometria, de a legmeghatározóbb a muscularis mucosae-t is tartalmazó sebészeti biopsziás vizsgálat szövettani feldolgozása, a ganglionok hiányának kimutatásával. A kórállapot lefolyásának egyik legmeghatározóbb összetevője az aganglionaris bélszakasz kiterjedése. A kór kezelése döntően az aganglionaris szakasz műtéti eltávolításából áll. A legjobb gyógyhajlamot a korai diagnózisú és adekvát kezelésben részesülő betegeknél látjuk. A beteg hosszútávú életminőségét leginkább az határozza meg, hogy a műtét után mutatkozik-e székrekedési hajlama, illetve kontinenciája fennmarad-e, mely problémák viszonylag gyakorta jelentkeznek még technikailag sikeres operáción áteső betegeknél is, ami alapján legtöbb esetben tartós gondozást, kezelést igényelnek. A kórállapot fontos része az akut súlyos lefolyású bélgyulladások kialakulására való hajlam, mely a műtéti beavatkozással sem szűnik meg, ezért Hirschsprung-betegség diagnózisát, még sikeres műtét után is fontos anamnesztikus adatként kell értékeljük.

KULCSSZAVAK Hirschsprung-kór, enterocolitis, székrekedés, kontinencia, életminőség

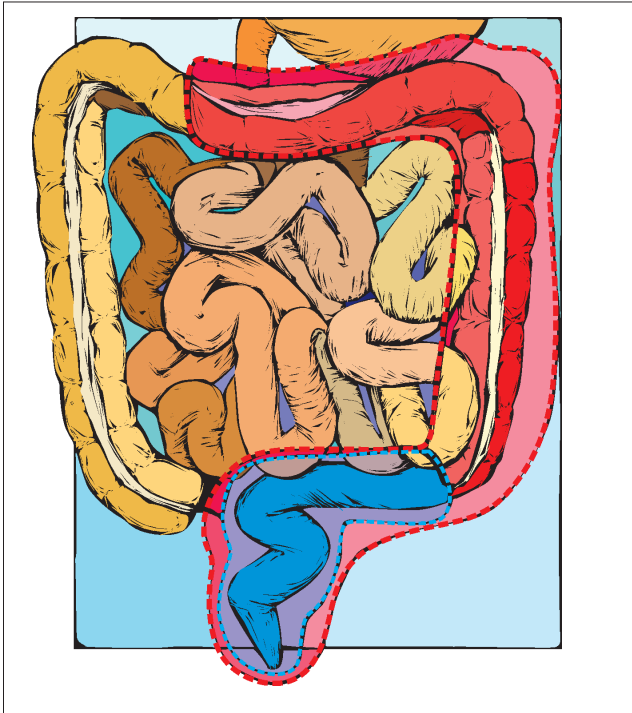
A Hirschsprung-kór, másik nevén megacolon congenitum a fejlődési rendellenességek közé tartozó kórállapot, melynek lényege a ganglionsejtek hiánya a vastagbélben, mind a myentericus Auerbach, mind a submucosus Meissner-plexus érintettségével. Ennek következtében a bél beidegzése zavart szenved, az izomzat nem tud elernyedni, mely miatt a béltartalmat továbbító mozgási hullám elmarad, funkcionális obstrukció alakul ki, minek hatására az aganglionaris szakasz előtti bélben a bélsár felhalmozódik, kitágul, vagyis kialakul a kórkép másik nevét adó megacolon jelensége. Az aganglionaris szakasz kiterjedésében az anus mindig érintett, a proximalis kiterjedése mértéke azonban változó (1. ábra), mely jelentősen befolyásolja a kórkép súlyosságát.

A kórkép, nevét első leírójaként megnevezett dán gyermekgyógyászlól Harald Hirschsprungról kapta, ki 1888-ban számolt be írásban a betegségről több eset kórleírása kapcsán, jöllehet egy angol orvos Caleb Hiller Pary posthumus kiadott közlései közt, már 1825-ben fellelhető hasonló esetbemuta-

tás. A betegség patomechanizmusának megfejtése azonban csak a 20. század közepétől indult útjára, mikor is Whitehouse és Kernohan kimutatta az aganglionosis jelenségét. A kórállapot patofiziológiájának kutatása jelenleg is intenzíven zajlik, háttérében többféle genetikai rendellenesség lehetőségét mutatták már ki, melyből a leggyakrabban a RET protoonkogén szerepét emelik ki, aminek következtében a bélneuronok megfelelő fejlődéséhez szükséges szignalizáció elmarad. 2018-ban publikált cikkükben finn tudósok a Hirschsprung-betegség állati modelljének sikeres kifejlesztéséről számoltak be a RET gén aktivációjával járó kettős fehérje, a GDNF/GFR α 1 komplex kialakulásának zavarával. A kísérletes modell kialakításától, a kórkép új kezelési lehetőségeinek kidolgozását remélik a jövőben (1).

Epidemiológiai adatok

A Hirschsprung-betegség előfordulását tekintve úgy vélik, hogy Magyarországon megközelítően



- 1. ábra:** Hirschsprung-kór kiterjedésének osztályozása
- A: (pirossal jelölt zóna) rövid segmens kiterjedés / kb. 80%
 - B: (kékkel jelölt zóna) a rectosigmoideum érintett
 - C: teljes colon kiterjedés / kb. 5 %
 - D: közel teljes bél érintettség / ritka

5000 élveszülésre jut 1 beteg. Ez nemzetközi közlések alapján 1: 1500–7000 között változik. A betegségben minden rassz érintett, de ázsiai és amerikai adatok alapján az előfordulási gyakoriság náluk magasabb.

A fiú–lány arány nagyjából 3:1–4:1-re tehető. Hirschsprung-kór fennállása gyakorta, akár 60%-os arányban társul valamilyen más fejlődési rendellenességgel. Ebből a leggyakoribb problémák a szem fejlődési rendellenességek, genitourinaris problémák, szívfejlődési rendellenességek, hallászavar, illetve központi idegrendszeri fejlődési zavarok. Down-szindróma társulása mintegy 3–5%-ban tapasztalható.

A betegség előfordulása többnyire sporadikus, de kb. a betegek 10%-ban családon belüli ismétlődés előfordul, melynek kockázata leginkább a hosszabb segmens érintettségénél jellemző.

Gyanújelek, tünetek

A diagnózis felállításának ideje az utóbbi évekre jelentősen lecsökkent. A korábbiakban általában 2–3 éves korra diagnosztizált esetekhez képest napjainkban általában néhány hónapos korra megszületik a helyes diagnózis.

A betegség intrauterin észlelése extrém ritka, csupán teljes vastagbél-érintettséghez kapcsolt intra-

uterin UH-lelet-eltérésekről szóló esetleírások fordulnak elő az irodalomban.

Amennyiben egy újszülött 48 órán belül nem ürít meconiumot, a probléma fennállásának lehetőségét mindenképpen érdemes mérlegelni. A Hirschsprung-kór újszülöttkori tünetei közé tartoznak még a megszületéstől jelentkező székrekedés, hasi distensio, haspuffadás, etetési nehézség, vontatott csecsemőkori gyarapodás, vagy súlyosabb esetben akár a visszatérő hányás is, többnyire epés jelleggel. A későbbi életkorokban is az előboltosuló, kitöltött has jellemzi általában a betegeket sokszor meteorizmussal együttesen. Többnyire magába forduló, kedvetlen viselkedés, étvágytalanság, vontatott testi fejlődés, s vezető jelként a székrekedési hajlam a jellemzője a probléma fennállásának. A székrekedés meglete mellett azonban fontos azt is kiemelni, hogy szemben a széklet-visszatartásos vagy funkcionálisan obstipáló gyermekekkel, itt lényegesen ritkábban, de olykor találkozhatunk encopresissal is.

Kb. az esetek 10%-ban a probléma figyelmet felhívó tünete súlyos enterocolitis kialakulása lehet progresszív hasmenéssel, dehydrációval, magas lázzal, toxikus állapottal kísértén, ami akár colon-perforációhoz vagy sepsishez is vezethet magas halálozási rátával.

Fizikális lelet

A betegek fizikális vizsgálata újszülöttkorban kevésbé jellegzetes, de többnyire az életkor előrehaladtával válhat jellemzővé elődomborodó, feszes has képében. A has bal oldalán többnyire nagy mennyiségű széklet massa tapintható, mely mellett a rectalis digitalis vizsgálat során az ampulla többnyire üres. Szonda végbélbe vezetése során többnyire kirobbanó gáz és bélsárürülés tapasztalható.

Vizsgálati módszerek

A betegség fennállásának gyanúja esetén, a tünetek alapján különböző képalkotó modalitások segítségével hívása kívánatos hasi UH, natív hasi röntgen, báriumos irrigoszkópia lehetőségeivel. Az aganglionaris érintettség kiterjedésének meghatározásában legnagyobb segítséget az irrigoszkópia adhat, melynél fontos azonban tudni, hogy a transziós zóna magasságának helyes meghatározásához, közvetlenül a vizsgálat előtt nem szabad beöntést alkalmazni. A betegségre nem típusos vizsgálati kép esetén is, 24 órával a kontraszt adás után javasolt még egy felvételt készíteni, mert 24 óránál hosszabb rectalis retenció meglete, ugyancsak Hirschsprung-betegség fennállására utal. A diffe-



renciáldiagnosztikában talán az egyik leginkább ismert vizsgálati módszer, a rectoanalis inhibitoros reflex (RAIR) kiesésének kimutatásán alapuló anorectalis manometria, melynek gyermekkori értékelhetősége azonban az utóbbi időben sokak által megkérdőjelezett. Egyes központokban akár 62%-os álpozitivitást, illetve akár 24%-os álnegativitást is leírtak, ami alapján ezen tesztek elvégzése kezd háttérbe szorulni. A manometria kiváltásának lehetőségeként nemrégiben kezdtek el kutatni egy olyan UH-os vizsgálat lehetőségét, mely ugyancsak az inhibitoros reflex kiesését jelzi (2). Definitív diagnózist – mindezekon túl – az aganglionosis fennállásával a bél szövettani feldolgozása tud adni, melyhez az alkalmanként bevetett szívó biopsziás mintavétel mellett a legmegbízhatóbb információt adó mintanyerése a sebészi, teljes vastagságú rectalis biopszia. A szöveti minta értékelésénél nem csupán a ganglionsejtek hiánya, hanem felfokozott acetilkolinészteráz reakcióval kimutatható hypertrophiás idegyökök megléte is fontos elem, ami által szövettani diagnosztikában – túl a morfológián – különböző hisztokémiai reakciók bevonása is segítséget adhat, mint például a calretinin festés, ami a vizsgálat specificitását emeli (3). A különböző motilitási zavarokkal járó egyéb problémák, pl. neuronalis dysplasia, analis achalasia, funkcionális megacolon előfordulása gyakorta mutatkozik Hirschsprung-betegség fennállása mellett, mely miatt az egyes vizsgálóeljárások kombinált alkalmazása javasolt többnyire.

Terápia

A Hirschsprung-kór extrarövid szakaszos érintettsége esetén előfordulhat, hogy állandó béltisztítás alkalmazása megoldhatja a tüneteket, de a probléma kezelésére döntően az aganglionaris bélszakasz resectiós eltávolítása hozhat megoldást. A műtétek elvégzésében eleinte minden esetben két lépcsős megoldást végeztek átmeneti colostoma képzésével, melyet mostanra azonban sok esetben egy ülésben végrehajtott resectio és az ép szövetek egyesítésével végzett beavatkozással próbálnak felváltani. Ezek kivitelezéséhez kiemelten fontosak a jó minőségű képalkotó vizsgálatok, illetve elengedhetetlen a kiváló sebész-patológusi együttműködés intraoperatív szövetvizsgálatokkal. Igen jelentős bélkalibereltérés esetén azonban, manapság is előfordul, hogy átmeneti colostoma képzés és rendszeres béltréning alkalmazását vezetik be a kondíciók kiegyenlítésére. A manapság is alkalmazott műtéti megoldások közt az elsőként az 1948-ban Swenson által leírt procedura került bevezetésre, mely során a vastagbelet a végbél alsó részéig mobilizálta, majd intraluminarisan lehúzza és kifordítva a belet, a

végbélnyílás előtt körkörös kétrétegű haránt anastomosist képzett. Duhamel 1956-ban vezette be műtéti eljárását, mely során a végbelet retroperitonealisan átvágta, s vakon zárta, majd az aganglionaris szakaszt reszekálva az ép vastagbelet mobilizálta, s végül lehozva end-to-side anastomosisal egyesítette a meghagyott végbél csonkkal. A manapság leggyakrabban kivitelezett endorectalis Soave-féle műtéti eljárást az 1960-as években Soave vezette be. Ennek során a vastagbélnyálkahártyát az infraperitonealis szakaszon csaknem a végbélnyílásig eltávolította, s ezen a seromuscularis csövön keresztül húzta le az ép vastagbelet, az aganglionaris szakasz resectióját követően. A későbbiekben Boley által némileg kiegészített műtéti eljárásban két varratvonal kerül kialakításra az izomköpenynél, illetve az anusnál.

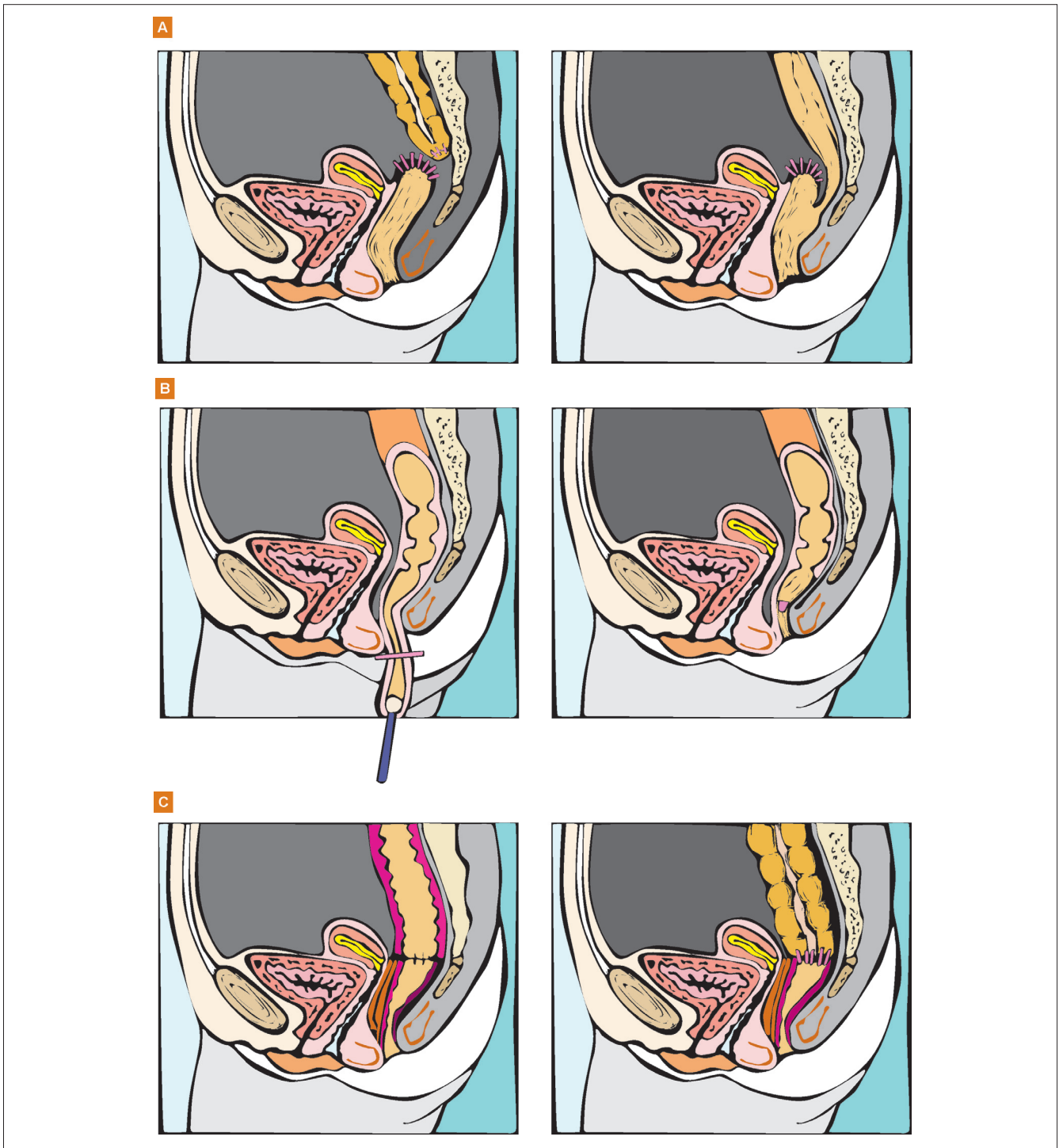
A fejlesztésekben döntően jelenleg is ezen műtéti eljárásokat alkalmazzák, de újdonságként laparoszkópos megközelítéssel vagy transanalis megközelítéssel, melyekhez a robottechnikai mind szélesebb körű bevezetése ad lehetőséget.

A műtétek minden esetben fokozott fertőzésveszéllyel járnak, mely miatt az előkészítés során alapos béltisztítás és megfelelő mind pre-, mind posztoperatív lokális és szisztémás antibiotikus kezelés alkalmazása szükséges.

A megacolon congenitum klasszikus műtéti megoldásait mutatja a 2. ábra.

Betegkövetés

A műtét eredmények értékelésénél azt találták, hogy a kimenet tekintetében nagyjából azonosak a mutatók, s a hosszú távú szövődmények nem a sebészi jártassággal mutatnak összefüggést. Ezek lehetnek masszív székrekedéshez vezető szűkületek, mely általában fehérenemű szennyezéssel kísért túlfolyással társul, illetve inkontinencia. Swenson-műtét után leginkább enterocolitis, Duhamel-műtét után leggyakrabban székrekedést, illetve Soave-műtét után leginkább hasmenés és inkontinencia kialakulását tapasztalják. Egy felmérés adatai szerint, arányaiban a posztoperatív panaszok megléte mintegy 5%-ban állandó, s 15%-ban eseti előfordulású, mely alapján ezen betegek tartós sebészi, gasztroenterológiai és dietetikai kezelése mindenképpen indokolt, tanácsolt (4). Sikeres műtétet követően is, megfelelő életminőségi mutatók esetén is, a hosszú távú követés alapján, mintegy 5–10%-os halálozású akut súlyos enterocolitis kialakulására való fokozott hajlam fennmarad a betegeknel, melynek ismerete alapvető, s mely miatt – már ennek csupán gyanúja esetén is – a betegek agresszív lokális és szisztémás antiinfektív kezelése indokolt.



2. ábra: A megacolon congenitum klasszikus műtéti megoldásai. **A:** Duhamel-műtét (endorectalis áthúzásos műtét), **B:** Swenson-műtét (abdominoperinealis műtét), **C:** Soave-műtét (endorectalis áthúzásos műtét)

Summary

About Hirschsprung disease in our days

Noémi Csoszánzski; Semmelweis University 2nd Department of Pediatrics

Hirschsprung disease is one of the most common problem which is anatomically determined and cause problem in the bowel movement and defecation. Sometimes the signs of the disease is already specific since infancy, but sometimes, when the patients symptoms are mild, the doctors think about the presentation of the disease only in older age. Sometimes the physical finding, X-ray, irrhigосcopy and manometry can suggest the correct diagnosis, but it is based on the the hystological result with aganglionosis from the surgical biopatium of the large bowel. In the prognosis is one of the most relevant factor is the extension of the aganglionic part of the bowel. The therapy of the disease is usually



based on the surgical resection of the involved bowel. We can detect the best healing result at patients with early diagnosis and adequate therapy. The patients' long-term quality of life is usually determined by whether constipation and soiling occurs after the resection surgery. These problems are very common even after a technically successful operation, which cause that these patients usually require a long-term aftercare. An important part of the disease is that patients with this illness have an elevated predisposition to severe acute enterocolitis, which subsides even after a successful surgery.

KEYWORDS Hirschsprung disease, enterocolitis, constipation, soiling, Quality of life

Útravaló tudnivaló

- A Hirschsprung-kór diagnózisának felállításában segíthet a fizikális lelet – elődomborodó, meteorisztikus has, rectalis digitális vizsgálat során észlelt üres ampullával, illetve hőmérőzésnél, szélcsövezésnél észlelt explozív széketürüléssel, de nem kizárólagos jellegű.
- Ugyanígy a diagnosztikában, típusosan segíthet az irrigoszkópiás vizsgálat, illetve a manometria során az inhibíciós reflex kiesése, de a diagnózis kulcsát a sebészi bélbiopsziás mintákban a ganglionsejtek hiánya adja. Az irrigoszkópiás vizsgálat előtt adott beöntés, annak értékelhetőségét negatív irányban befolyásolja, ezért alkalmazása kerülendő.
- A Hirschsprung-kóros betegek az akut, súlyos enterocolitis kifejlődésére való fokozott hajlam jellemző, mely resectiós műtét elvégzése után sem szűnik meg, ami által a diagnózis fennállása, fontos, a terápiát befolyásoló anamnesztikus adatként értékelendő.
- A Hirschsprung-kóros betegeknél, még sikeres műtétet követően is gyakorta mutatkozhatnak az életminőséget rontó bélrendszeri panaszok, mely alapján tartós gondozásuk javasolt.

Irodalom

1. Poro Kuokka LL, Virtanen HT, Linden J: GFRA1 underexpression causes Hirschsprung disease and associated enterocolitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 2018; 7:654-678
 2. Szyllberg L, Marszałek A: Diagnosis of Hirschsprung's disease with particular emphasis on histopathology. A systematic review of current literature. *Prezglad Gastroenterologizny* 2014; 9:264-69
 3. Keerthi CP, Perna NS: Comparison of Hematoxylin Eosin staining and Calretinin immunohistochemistry in clinically suspected Hirschsprung disease to evaluate the diagnostic utility of calretinin in Hirschsprung disease. *Journal of evolution of medical and dental science* 2019; 8:3702-07.
 4. Ying Dai, Yongfang Deng, Yang Lin: Long-term outcomes and quality of life of patients with Hirschsprung disease: a systematic review and metaanalysis. *BMC Gastroenterology* - accepted 25 february 2020 published online 12 march 2020
- További javasolt irodalom:*
- Gosain A, Frykman PK, Robert A. Cowles RA, et al: Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung associated enterocolitis. (review article) *Pediatric surgery international* 2017; 33: 517-21.
- Martuccicello G, Prato AP, Puri P, et al, Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system. A report from the fourth international symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies. *Pediatric Surgery International* 2005; 40:1527-31.
- Hiroki Nakamura, Prem Puri, Concurrent Hirschsprung's disease and anorectal malformation: a systematic review. *Pediatric surgery International* 2020; 36:21-4.
- Saadai P, Trappey AF, Goldstein AM et al, Guidelines for the management of postoperative soiling in children with Hirschsprung disease. *Pediatric Surgery International* 2019; 35:829-34.
- Langer JC, Rollins MD, Levitt M, et al, Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatric Surgery International* 2017; 33:523-26.

Tesztkérdések

1. Melyik igaz a felsorolt állításokból:

- a) A resectiós műtétek után a betegek egyike sem igényel további orvosi gondozást.
- b) A resectiós műtétek mindig incontinenciát okoznak.
- c) A resectiós műtétek után soha nem jelentkezik székrekedés.
- d) A resectiós műtétek után is a Hirschsprung-betegeknek fokozott hajlama van súlyos enterocolitis kifejlődésére.
- e) A resectiós műtéteket mindig stomaképzéssel járnak együtt.

2. Melyik igaz a felsorolt állításokból:

- a) Hirschsprung-kór gyanúja esetén colonoscopy biopszia elvégzése szükséges
- b) Hirschsprung-kórban rectalis digitális vizsgálatkor a rectum ampulla gyakorta üres.
- c) Hirschsprung-kórban végzett manometria során az inhibíciós reflex erősen fokozottnak mutatkozik.
- d) Hirschsprung-kórban az UH-vizsgálat egyértelmű diagnosztikus értékkel bír.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!



A májtranszplantáció helyzete Magyarországon

Szabó Dolóresz dr., Dezsőfi Antal dr.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Dezsőfi Antal dr.

1083 Budapest, Bókay J. u. 53-54.

E-posta: dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A hazai májtranszplantációs program indulása óta több mint 170 gyermekkori májtranszplantáció történt hazai és külföldi centrumokban. A gyermekek közel felénél biliaris atresia miatt történ az átültetés, a gyermekek többsége krónikus májbetegségben szenvedett. Akut májelégtelenség esetén van lehetőség akut listára kerülni. A külföldön történt átültetések háromnegyede élődonoros májtranszplantációként valósult meg. A transzplantációt megelőző és az azt követő gondozás speciális, multidiszciplináris feladat, a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően zajlik.

KULCSSZAVAK májtranszplantáció, gyermekkor, immunszuppresszió

Bevezető

A krónikus májbetegség következtében kialakuló cirrhosis hepatitishez társuló máj szintetikus kapacitásának beszűkülése és/vagy vascularis dekompenzációja, vagy az akután fellépő májelégtelenség esetén májátültetés válhat szükségessé. Az elmúlt három évtizedben a hazai gyermekkori májtranszplantációs program jelentős fejlődésen ment keresztül, köszönhetően az egyre növekvő szakmai tapasztalatnak, immunszuppresszív szereknek. A májátültetett gyermekek gondozása speciális feladat, azonban a házi gyermekorvosok, egyéb társ szakmák képviselői (pl. szemészet stb.) is egyre gyakrabban találkoznak szervátültetéssel.

A májtranszplantáció hazai gyakorlata

Az Eurotransplant szervezetéhez való csatlakozás óta (2013) némi változáson mentek keresztül a hazai transzplantációs programok. Azonban a hazai gyermekkori májtranszplantáció továbbra is speciális terület maradt, mivel az élődonoros, illetve a 15 kg testtömeg alatti átültetések külföldi centrumokban, míg 15 kg testtömeg feletti cadaver donoros átültetések a Semmelweis Egyetem Sebészeti és Transzplantációs Klinikáján történnek. Hazánkban

az öt tagból álló Máj Transzplantációs Bizottság dönt a felterjesztett gyermekek várólistára való helyezéséről. A várólistán való sorrendiség objektívizálását segíti a PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), illetve adolescens korban a MELD (Model of End-Stage Liver Disease) pontrendszerek használata. Amennyiben a gyermek alapbetegsége indokolja (pl. akut májelégtelenség), lehetőség van a „high urgency” (sürgető) státusz kérvényezésére, melynek engedélyezéséről két, egymástól független nemzetközi szakértő dönt.

A májátültetés indikációjának felállítása, a gyermekek transzplantációra való felkészítése, a májvárólistára való helyezéshez szükséges kivizsgálása, illetve az átültetést követő utógondozása a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikáján zajlik. A külföldön történő átültetéshez optimális esetben a gyermekek szüleikkel együtt (többnyire a potenciális donorok) utaznak a fogadó transzplantációs centrumba, ahol a szervátültetés történik és a közvetlen posztoperatív időszakot töltik. A külföldi gyógykezelés és az utazás költségeit – amennyiben a külföldön történő ellátást a szakmai bíráló bizottság is indokoltnak tartja és jóváhagyja – a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő téríti.

A májtranszplantáció indikációs körébe számos kórkép tartozik, azonban annak szükségességének időpontját nem mindig könnyű meghatározni. Ál-



talánosságban elmondható, hogy az egy éven belül 90%-os valószínűséggel halálhoz vezető májelégtelenség esetén transzplantáció indokolt. Természetesen a napi gyakorlatban nem könnyű a transzplantációs várólistára helyezés optimális időpontjának meghatározása, minden esetben egyénre szabottan kell mérlegelni azt. Az egyre magasabb szintű klinikai ismereteknek, szupportív ellátásnak köszönhetően a transzplantáció kontraindikációs köre egyre szűkül. Néhány abszolút ellenjavallat azonban van, úgymint azon súlyos szisztémás betegségek, melyek a májátültetéssel nem javíthatók vagy annak romlását okozhatják [pl. zajló súlyos fertőzés, súlyos, az életminőséget jelentősen rontó anyagcsere-betegség, melyen nem javít a májátültetés, tumoros betegség (kivétel a máj primer tumorai bizonyos esetekben), súlyos cardiopulmonalis betegség vagy szívelégtelenség].

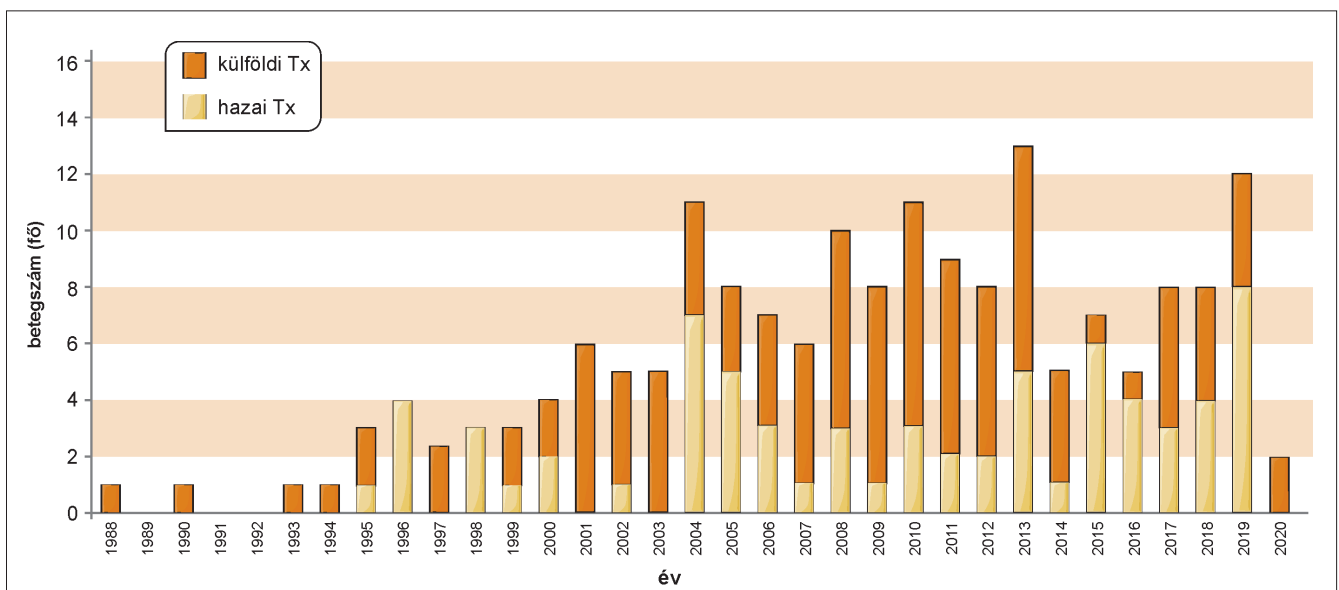
Hazai és külföldi transzplantációk

A hazai gyermek-májtranszplantációs program indulása (1988) óta 2020. 05.15-ig 177 gyermeknél történt átültetés, 20 esetben ismételt transzplantációra is szükség volt. A kezdeti időszakban kizárólag külföldi centrumokban volt lehetőség a májátültetésre, majd a 90'-es évek második felétől Magyarországon is elérhetővé vált a betegek számára a fenti szempontok szerint (1. ábra). Összegezve az eddigi transzplantációkat, a beavatkozások 41%-a történt hazánkban.

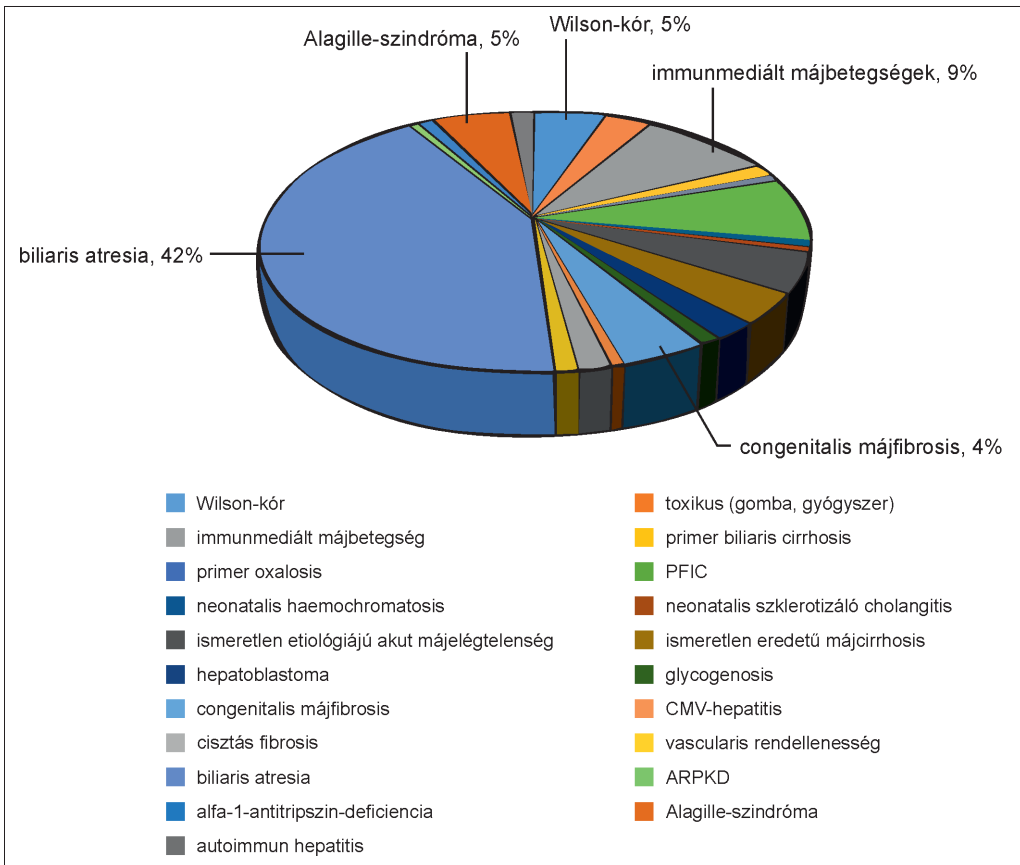
A retranzplantáció többségében a korai posztoperatív időszakban fellépő sebési szövödmény miatt vált szükségessé (pl. arteria hepatica thrombosis).

A legtöbb külföldön történő átültetést németországi centrumokban (Hamburg, Kiel, Essen) végezték, de Pittsburghben, Brisbane-ben, Londonban, Brüsszelben, Birminghamban is történtek májátültetések. A külföldi transzplantációk többségében élődonoros átültetesként valósultak meg (75,7% élődonoros, 24,3% cadaver donoros). Döntően a szülők szolgáltak donorként, néhány esetben nagyszülő vagy közeli hozzátartozó vállalta a donációt. Az anyai és apai donációs arány közel megegyező (55%-ban anyai, 45%-ban apai). A donorok egészségvédelme is kiemelten fontos, így a beavatkozást számukra is részletes kivizsgálás, az alkalmasság felmérése előzi meg. Köszönhetően az alapos előkészületeknek, szakmai felkészültségnek a beavatkozással kapcsolatos donor halálozás nem történt, súlyos-életet veszélyeztető szövödmény nem jelentkezett. Egyes esetekben a korai posztoperatív időszakban észlelt epeúti elégtelenség, elhúzódó sebgyógyulás lépett fel, a későbbiekben hasfali sérv kialakulásáról egy, pszichiátriai kórkép fellépéről szintén egy donornál van tudomásunk. Több donor édesanyjának ismét gyermeke született a donációt követően.

A krónikus betegek transzplantációt igénylő alapbetegsége az esetek közel felében (42,1%) biliaris atresia volt. Az indikációk között szerepel továbbá pl. Wilson-kór, szklerotizáló cholangitis, Alagille-szindróma, progresszív familiaris intrahepatikus cholestasis, hepatoblastoma (2. ábra). Akut indikációval az esetek 15,8%-ában történt átültetés, hátterében gombamérgezés, gyógyszer-intoxikáció, akut májelégtelenség képében jelentkező Wilson-kór, hepatopulmonalis szindróma, Budd–Chiari-szindróma vagy ismeretlen ok állt.



1. ábra: A májtranszplantációk számának évenkénti alakulása. Tx: transzplantáció.



2. ábra: A transzplantációt igénylő alapbetegségek megoszlása. PFIC: progresszív familiáris intrahepatikus cholestasis; CMV: cytomegalovírus; ARPKD: autoszomális recesszíven öröklődő policisztás vesebetegség

Pre- és poszttranszplantációs gondozás

A listán várakozó betegek speciális, komplex gondozást igényelnek, ellátásukkor a szupportív irányelvek érvényesülnek, különös hangsúlyt fektetve a gyermekek megfelelő tápláltsági állapotának, vitamin szupplementációjának (D-, A-, E-, K-vitaminok) biztosítására, ugyanis megfelelő tápláltság esetén a májtranszplantáció kimenetele kedvezőbb. Cholestasis esetén a magas MCT-tartalmú tápszerek, táplálékkiegészítők vagy a természetes MCT-források (pl. kókuszolaj) előnyben részesítendőek. Mindezek mellett a krónikus, végállapotú májbetegséghez társuló egyéb szövődmények, például a nyelőcső visszértágulatainak rendszeres ellenőrzése, szükség esetén azok elektív ellátása is feladata a gondozásnak.

A transzplantációt követően a beültetett szerv funkciójának megőrzése kiemelten fontos. Ebben segítségünkre vannak a különböző immunuszuppresszív szerek (pl. szteroid, kalcineurin-inhibitorok stb.), ugyanis amennyiben egy szövet vagy szerv egy vele genetikailag nem egyező szervezetbe kerül átültetésre, az immunrendszer akaratlagos gyengítése (immunuszuppresszió) nélkül bonyolult celluláris és humorális mechanizmusokon keresztül interakcióba kerülnek egymással, ami a graft kiűzését (rejekcióját) okozza. Azonban a túlzott immunuszuppresszió alkalmazása növeli az infekci-

ók kialakulásának veszélyét, toxikus károsodását okozhat, egyes malignus betegségek (pl. poszttranszplantációs limfoproliferatív betegségek) kockázatát is növelhetik. Az immunuszuppresszió célja tehát a szervet kapó beteg életének meghosszabbítása, életminőségének javítása a lehető legkevesebb gyógyszer mellékhatás elérésével, szem előtt tartva az immunuszuppresszív szerek szűk terápiás tartományát. A korai poszttranszplantációs időszakban nagyobb dóziszú, kombinált immunuszuppresszív kezelés szükséges (indukciós fázis), mely a későbbiekben egyénre szabottan csökkenthető a gyógyszer szérumszintjének rendszeres ellenőrzése mellett.

Az átültetést követő korai posztoperatív szakban elsősorban a sebészi komplikációk dominálnak, illetve súlyos fertőzések is erre az időszakra tehetőek.

A késői fertőzések különböző formáit befolyásolja az alkalmazott immunuszuppresszió mértéke és a graftfunkció. A jó graftfunkció és alacsony dóziszú immunuszuppresszív kezelés mellett leginkább a területen szerzett, gyermekkorra jellemző vírusfertőzések kell számítanunk, míg a kifejezett immunológiai aktivitás miatt magasabb dóziszú immunuszuppresszív gyógyszer igény esetén súlyosabb fertőzések vagy akár opportunisták kórokozói által okozott megbetegedésre is gondolnunk kell. Vírusfertőzések közül leggyakrabban cytomegalo-



(CMV), Epstein–Barr- (EBV), Respiratory Syncytial Virus vagy influenzavírus szerepel kórokként.

A biliaris komplikációk esetében gyakrabban kell számítanunk epeúti fertőzések kialakulására is.

Az átültetést követően a kezdeti időszakban (a transzplantációt követő általában 4–24 hétig) – a klinikai állapot függvényében – általában hetente kontrolláljuk a gyermekeket. Ekkor a fizikális státusz felmérésén túl a graft szintetikus kapacitását, az immunsuppresszív szer szérumszintjét is rendszeresen ellenőrizzük, valamint hasi Doppler-ultrahang-vizsgálattal a graft keringését is követjük. Stabil állapotban a kontrollvizsgálatok száma 2 hetenként, majd havonta és később 3 havonta történik. A kontrollok során rendszeres EBV és CMV kópiaszám felmérést végzünk, a fertőzések mielőbbi felismerése, illetve az EBV asszociált PTLD kockázatának követése céljából.

A transzplantált gyermekek évente 1 alkalommal széleskörű kivizsgáláson vesznek részt, melynek célja a graft működésének, keringésének megítélése és a gyógyszerek esetleges mellékhatásainak felmérése (vesefunkció, csontanyagcsere, cardiovascularis, endokrinológiai, szemészeti státusz ellenőrzése) és a de novo immunológiai folyamatok (donor specifikus antitestek, szervspecifikus autoantitestek) mielőbbi észlelése.

A gyermekek transzplantáció előtt megkezdett vakcinációja folytatódik az átültetés után is. Tekintettel az immunmoduláns terápiára egyéni oltási terv szerint, fokozott ellenőrzés mellett zajlik, az évenkénti részletes vizsgálatok részét képezi az oltáshoz kötött szerostátusz ellenőrzés is.

A krónikus betegséggel, végállapotú májbetegséggel való együttélés, a várólistán való várakozás, majd az átültetés és az azt követő időszak jelentős pszichés terhet ró mind a gyermek, mind a család számára, így már a transzplantáció előtt lehetőséget biztosítunk a betegek és családjuk mentális támogatására pszichológusaink segítségével.

Kimenetel

Az adataink szerint 29 májátültetett gyermek hunyt el (16,4 %), azonban gondozottaink többségéről a gyermekkori gondozást követően nincs jelenleg adatunk. A halálesetek hátterében többségében krónikus graftelégtelenség állt.

Summary

Current status of pediatric liver transplantation in Hungary

Dolóresz Szabó, Antal Dezsőfi; Ist Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Since the beginning of national liver transplantation program more than 170 children have been transplanted in Hungary and abroad. In nearly half of the children the indication of transplantation was biliary atresia, most of the children

Súlyos szövődmények

Poszttranszplantációs limfoproliferatív megbetegedés (PTLD) egyike az átültetést követő súlyos következménynek. Az elmúlt évtizedekben 8 gyermeknél alakult ki PTLD a gyermekkori gondozás alatt, melynek következtében 3 gyermeket veszítettünk el. Az érintettek onkológiai kezelése és gondozása a Semmelweis Egyetem II. Számú Gyermecklinikáján történik. A nemzetközi irányelveknek megfelelően hazánkban is a kezelés alapját a rituximab terápia jelenti, melyet szükség esetén kemoterápiás szerekkel egészítenek ki.

Nehézségek

2013. óta Magyarország csatlakozott az Eurotranszplant hálózathoz, ez azonban nem okozott érdemi változást az évenkénti májtranszplantációk számában. A donorhiány jelentős probléma a máj vonatkozásában is. A növekvő szervigény hatására egyre inkább donációra kerülnek marginális donorszervek is, azonban e graftok hosszú távú túlélésére gyakorolt hatását még nem ismerjük.

Összegzés

A gyermek-májtranszplantáció az utóbbi évtizedekben jelentős változásokon ment keresztül a rohamosan fejlődő transzplantációs sebészet, az immunsuppresszív szerek és a hosszú évek tapasztalatainak köszönhetően. Hazánkban a gyermekkori májtranszplantáció vezető oka a biliaris atresia, mely a nemzetközi trendeknek is megfelel. A gyermekkori szervátültetések Magyarországon és külföldi centrumokban történnek a gyermek életkorának és testsúlyának függvényében.

Mind a krónikus májbetegség, mind a poszttranszplantációs időszak speciális, multidiszciplináris gondozást igényel. A poszttranszplantációs gondozás során a stabil graft funkció elérése mellett segítenünk kell a gyermek fejlődéséhez és a társadalmi integrációhoz szükséges feltételeket. Mindehhez a családok, gondozó centrumok és az alapellátás szoros együttműködése szükségesek.



had chronic liver disease. In case of acute liver failure high urgency status can be applied. Three-quarter of the transplantations performed abroad were living donation. The pre- and post-transplant care is very special, multidisciplinary approach required, based on international guidelines and practice.

KEYWORDS liver transplantation, children, immunosuppression

Útravaló tudnivaló

- A hazai gyermekkori májátültetések jelenleg hazai és külföldi centrumokban történnek.
- A hazai gyermekkori májátültetés legfőbb indikációja a biliaris atresia.
- A májvárólistán lévő betegek szupportív ellátása, megfelelő tápláltsági állapot biztosítása kiemelten fontos.
- A poszttranszplantációs gondozás részét képezi a rendszeres EBV-kópiaszám monitorizálása az EBV-asszociált poszttranszplantációs limfoproliferatív megbetegedés kockázatának mielőbbi felismerésére.
- A szervtranszplantált betegek vakcinációja kiemelten fontos, azonban ez egyéni oltási terv szerint, abban jártas szakorvos vezetésével javasolt.

Irodalom

1. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013 Feb; 28(1):15-29. DOI: 10.1177/0884533612469027.
2. Miloh T, Barton A, Wheeler J et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transpl.* 2017 Feb; 23(2): 244-56. DOI: 10.1002/lt.24677. Epub 2017 Jan 17.
3. Kohli R, Cortes M, Heaton ND et al. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child.* 2018 Feb; 103(2):192-8. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310023 Epub 2017 Sep 16.
4. Tannuri U, Tannuri AC. Post-operative care in pediatric liver transplantation. *Clinics.* 2014; 69 Suppl 1:42-6.
5. Miloh T. Curr Opin Organ Transplant. Medical management of children after liver transplantation. 2014 Oct; 19(5):474-9. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000121
6. Kim YJ1, Kim SI. Vaccination strategies in patients with solid organ transplant: evidences and future perspectives. *Clin Exp Vaccine Res.* 2016 Jul; 5(2):125-31. DOI: 10.7774/cevr.2016.5.2.125. Epub 2016 Jul 29.
7. Pham YH1, Miloh T. Clin Liver Dis. Liver Transplantation in Children. 2018 Nov; 22(4):807-21.
8. Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Clin N Am* 2017; 64:677-84.

Tesztkérdések

1. Mi nem tekinthető a májtranszplantáció kontraindikációjának?

- a) zajló súlyos fertőzés
- b) súlyos, az életminőséget jelentősen rontó anyagcsere betegség, melyen nem javít a májátültetés
- c) tumoros betegség (kivételek a máj primer tumorai bizonyos esetekben)
- d) súlyos cardiopulmonalis betegség
- e) coagulopathia

2. Melyik nem része a rutin poszttranszplantációs gondozásnak?

- a) rendszeres EBV és CMV PCR vizsgálat szérumból
- b) rendszeres máj doppler ultrahangvizsgálat
- c) rutinszerű hasi CT-vizsgálat évente
- d) rendszeres donor specifikus antitestek meghatározás szérumból
- e) a szénhidrát-anyagcsere rendszeres ellenőrzése
- e) Hirschsprung-kórban az irrhigoscopiás vizsgálatot többszöri beöntések után javasolt végezni.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



Az akut hasmenés korszerű ellátása

Karoliny Anna dr.

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Gasztroenterológia- és Nephrológia Osztály, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Karoliny Anna dr.

1089 Budapest, Üllői u. 86.

E-posta: karoliny.panka@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az akut hasmenés gyermekkorban igen gyakori probléma. Legtöbbször nem okoz súlyos betegséget: a tünetek alakulását az életkor, az etiológia és a kísérő betegségek fennállása határozza meg. Súlyos dehidráció esetén kórházi ellátásra lehet szükség. A kezelés legfontosabb eleme a rehidráció, mely történhet orálisan, nasogastricus szondán át vagy parenterálisan. Az etiológia tisztázására többnyire nem kerül sor: többnyire vírusos eredetű, antibiotikum adása csak bizonyos esetekben (salmonellosis egyes esetei, Campylobacter fertőzés, shigellosis) indokolt. A prevenció legfontosabb eleme a higiénés intézkedések betartása (kézmosás, az élelmiszerek megfelelő kezelése). A rotavírus elleni vakcinációnak köszönhetően csökken az esetszám és a súlyos fertőzések kialakulása különösen a veszélyeztetett életkorban.

KULCSSZAVAK akut gastroenteritis, hasmenés, exsiccatio, rehidráció

Az akut gastroenteritis (AGE) előfordulása

A fertőzéses eredetű hasmenés igen gyakori világszerte – a légúti infekciók után a második leggyakoribb fertőzésnek számít –, azonban a prevalencia, az életkori megoszlás és a mortalitás vonatkozásában jelentős földrajzi különbségek vannak. Az AGE a fejlődő országokban igen gyakori és magas halálozással járó betegség, Európában az incidencia alacsonyabb, azonban kisgyermekkorban itt is a kórházi kezelések egyik fő oka. Európában a 3 év alatti gyermekeknél évente 0,5–2 epizóddal kell számolnunk (1). Az enterális patogének többnyire szájon át jutnak be a szervezetbe, így a személyi higiéné, a kézmosás, a fertőzött széklet, a pelenka kezelése nagyban meghatározza a fertőzés kockázatát.

Akut hasmenésről beszélünk, ha a széklet állaga megváltozik (laza vagy híg) és/vagy a székletürítések frekvenciája növekszik, jellemzően legalább napi 3 alkalomra. A széklet állagának megváltozása a korábbihoz képest fontosabb indikátor, mint a székletszám, különösen fiatal csecsemőknél. Kísérő tünetként láz és hányás fordulhat elő súlyosbítva a tüneteket. A betegség leggyakrabban 7 napon belül gyógyul, de nem tart tovább 14 napnál.

Etiológia

Az akut enterális infekciók kórokozóinak előfordulási mintázata többek között az adott földrajzi területre, közvetlen régióra, évszakra, a beteg életkorára, alapbetegségeire és a járványügyi helyzetre jellemzők: ezek ismerete segítségünkre lehet a kezelésben. A leggyakoribb kórokozók vírusok, emellett baktériumok, paraziták, ritkábban férgek vagy gomba is okozhatja a tüneteket. Az etiológiára az esetek többségében nem derül fény, hiszen a tünetek enyhék, spontán gyógyulnak, rutinszerű széklet mikrobiológiai vizsgálat nem szükséges. Krónikus alapbetegségben szenvedő gyerekeknél (hemato-onkológiai betegség, IBD, diabetes, immunszuppresszió, stb.), súlyos állapot, elhúzódó tünetek miatt vagy járványügyi jelentőségű megbetegedések esetén szükség lehet a kórokozó kimutatására a célzott terápia megkezdéséhez. Hazánkban a legtöbb AGE háttérben vírusinfekció áll. Leggyakoribb kórokozó a rotavírus, azonban a védőoltás elterjedésének köszönhetően az elmúlt években a bejelentett esetek száma hazánkban is csökkenő tendenciát mutat. Emellett sok megbetegedést okoz a norovírus is, Európában a kórházi felvételhez vezető AGE kórokaként az esetek 10–15%-ában azonosítható (2).



A bakteriális infekciók közül hazánkban leggyakrabban campylobacteriosissal és salmonellosissal találkozunk, jóval ritkábban *Yersinia*, *Shigella* vagy enteropathogen *E. coli* okoz fertőzést (3). A nosocomialis enterális infekciók között a *Clostridium difficile* okozta megbetegedés kiemelt jelentőségű: gyakorisága világszerte emelkedik, súlyos, akár életveszélyes megbetegedés előidézéséért lehet felelős. Bár gyermekkorban jelentősége csekélyebb, egyes betegcsoportokban – pl. a gyulladásoos bélbeteg gyermekek körében – gondolnunk kell erre a lehetőségre is. Giardia-fertőzés ép immunitású gyermekeknél ritkán jelentkezik AGE képében, azonban a krónikus hordozás gyakori, Európában 1–3%-ra becsülik előfordulását.

Milyen kockázati tényezők játszanak szerepet a betegség súlyosabb kimenetelében?

Az AGE kimenetelét a kórokozón kívül a betegre jellemző paraméterek is befolyásolják. A fiatal életkor megnöveli a súlyosabb kimenetel kockázatát: a morbiditás, a kórházi kezelések száma és a mortalitás is magasabb a 2 év alatti, különösen a 6 hónapnál fiatalabb betegek esetén (4). Nem csak az életkor, a testsúly is meghatározó tényező, 8 kg-nál kisebb tömegű gyermekek esetén kórházi kezelésre gyakrabban kerül sor.

A táplálás módja is fontos körülmény: Spanyolországban végzett prospektív vizsgálat eredményei (5) szerint csecsemő- és kisdedkorban csökken az AGE, különösen a súlyos lefolyású betegség előfordulásának valószínűsége az anyatejjel táplált csoportban. Ez a jótékony hatás a fejlődő országokban még szembetűnőbb (6). A malnutríció jelentős kockázati tényező, melyet az A-vitamin és folsavhiány tovább fokoz.

A betegség kimenetelét a gyermek meglévő alapbetegségei súlyosbíthatják: immundeficiencia, onkológiai megbetegedés, gyulladásoos bélbetegség, csontvelő-transzplantált beteg stb. esetén számítnunk kell a szokványos kórokozók által okozott AGE súlyosabb kimenetelére, emellett gondolnunk kell kevésbé szokványos vagy opportunisták okozók (pl. *Cryptosporidium*, *C. difficile* stb.) jelenlétére is.

A kórházi kezelés indikációja

Az AGE gyermekkorban az akut kórházi felvétel egyik fő indikációja, kiváltképp az 5 év alatti életkorban. Az alábbiak észlelése feltétlen kórházi felvételt indokol (7):

- shock,

- súlyos dehidráció (a testsúly több mint 9%-nak elvesztése),
- neurológiai tünetek (letargia, görcs stb.),
- csillapíthatatlan vagy epés hányás,
- az orális rehidráció sikertelensége,
- feltételezhető sebészeti ok,
- a gondos követés hiánya, elégtelen otthoni szemlélyi vagy szociális feltételek.

A kezelés legfontosabb eleme: a rehidráció

Az AGE leggyakrabban enyhe lefolyású, spontán gyógyuló megbetegedés. Etiológiától függetlenül a legfontosabb teendő a folyadék- és elektrolitvesztés pótlása. A kiszáradás mértékének megítélésében segítséget nyújt a fizikális vizsgálat: száraz nyálkahártyák, ráncolható bőr, tachycardia, oliguria, tudatzavar, aluszékonyság vagy irritabilitás súlyos dehidrátságot jelez. A folyadékvesztés mellett számolnunk kell az elektrolitvesztéssel is, a bélnedvvel való bikarbonátvesztés pedig acidosishoz vezethet. Enyhe és közepes súlyos esetben, amennyiben hányás nem akadályozza ezt, per os folyadékpótlás javasolt. E célra a leghatékonyabb a csökkentett ozmolalitású orális rehidrációs folyadék (ORF): használatával csökken a széklet mennyisége és a hányás gyakorisága, ritkábban van szükség parenterális folyadékpótlásra. Az eredeti ORF receptúra helyett gyermekgyógyászatban a nátriumtartalom csökkentése javasolt (60 mmol/l), emellett fontos a glükóz és a nátrium aránya is (kb. 2:1). A piacon több hasonló összetételű ORF van forgalomban, léteznek ízesített, pro- és prebiotikummal, rizsnyákkal szupplementált oldatok is. Rehidrációra kizárólag ORF összetételű oldat használata ajánlott: gyümölcslevek, egyes üdítők, levesek használata nem javasolt.

Amennyiben az orális rehidráció nem vezet sikerre, a nasogastricus szondán keresztül végzett hidráció eredményes lehet: az enterális út az inravénás folyadékpótlásnál kevesebb mellékhatással bír, a gyermekek többségénél sikeres, rövidebb kórházi tartózkodáshoz vezet.

Súlyos kiszáradás, shock, acidosis, csillapíthatatlan hányás, súlyos hasi panaszok esetén parenterális folyadékpótlás javasolt: ilyenkor a dehidráció típusának (izotóniás, hypernatraemiás, hyponatraemiás) meghatározása, a sav-bázis egyensúly zavarainak feltérképezése lehet szükséges a helyes kezelés megválasztásához. A WHO ajánlása szerint a gyermek korától és testsúlyától függően 3–6 órán át javasolt a parenterális rehidráció, majd amilyen hamar csak lehet, enterális/orális pótlásra kell visszatérni.



Szükséges-e diétás megszorítás a hasmenés alatt?

Az AGE miatt kezelt gyermekek táplálása fontos kérdés. A táplálást nem javasolt felfüggeszteni: amennyiben a gyermeknek van étvágya és hányás ebben nem akadályozza, akkor törekedni kell a korosztálynak megfelelő, betegség előtti szokásos étkezésre. A súlyos állapotú gyermeknél a rehidrációt követően mihamarabb meg kell kezdeni a táplálást.

A különféle nemzetközi ajánlások egységesen foglalnak állást az anyatejes táplálás fenntartása mellett. Felmerül a kérdés azonban, hogy a tápszerrel táplált gyermekek esetén szükséges-e rutinszerűen módosítani a tápszer összetételén? Egyes vizsgálatokban a laktózmentes diéta csökkentette a hasmenés időtartamát, azonban a nagy esetszámú RCT-k alapján a laktózmentes diéta rutinszerű használata nem javasolt. Előfordulhat egyes betegeknek azonban boholykárosodás, mely átmenetileg csökkent laktózbontó képességhez vezet: ha erre utaló tüneteket észlelünk, ennek kerülése javasolt. Szigorú diéta nem szükséges, azonban a puffasztó, motilitást fokozó ételek, szénsavas italok kerülése jótékony lehet.

Mikor szükséges antiinfektív kezelés?

Az AGE egészséges gyermekekben többnyire spontán gyógyuló megbetegedés, nagyrészt a kórokozóra nem derül fény, oki kezelése nem kerül sor. Néhány esetben azonban a gyermek életkora, alapbetegsége, súlyos állapota miatt antibiotikus kezelésre lehet szükség. Salmonella-fertőzés esetén az antibiotikus kezelés nem előzi meg a szövődményeket, azonban a tartós hordozás kialakulását elősegíti. Magas kockázatú betegcsoportban (3 hónapnál fiatalabb életkor, immundeficiencia, asplenia, szteroid vagy immunszuppresszív kezelés, IBD stb.) csökkenti a bacteriaemia és az extraintestinalis manifesztáció kialakulásának kockázatát, ilyenkor kezelése szükséges. Az első választandó szer a ceftriaxon.

Campylobacter-fertőzés esetén a betegség első 3 napjában megkezdett antibiotikus kezelés csökkenti a tüneteket és a fertőzőképességet. Az első választandó szer az azithromycin, de a választásnál a helyi rezisztenciaviszonyokat figyelembe kell venni.

Igazolt vagy gyanított Shigella-fertőzés esetén a kezelés megkezdése javasolt, mely a tüneteket enyhíti, a fertőzőképességet csökkenti. Az antibiotikus kezeléssel a fertőzést követően alkalmanként kialakuló hemolitikus uraemiás szindróma (HUS) kockázata csökkenthető. Az első választandó szer

az azithromycin, azonban a rezisztencia terjedése itt is megfigyelhető.

A *Clostridium difficile* fertőzés egyre nagyobb problémát okoz. Két év alatti életkorban a normál flóra tagja lehet, azonban idősebb, elsősorban immunszupprimált vagy alapbetegség miatt (pl. IBD) miatt gondozott gyermeknél, antibiotikum adását követően jelentkező tünetek esetén súlyos betegséget okozhat. Ilyenkor metronidazol az első választandó szer, sikertelenség esetén vankomicin, fidaxomicin adása javasolt.

Antivirális kezelés rutinszerű alkalmazása nem javasolt AGE esetén. Súlyos cytomegalovírus (CMV) által okozott colitis esetén – mely rendszerint immunszupprimált vagy IBD miatt gondozott gyermeknél alakul ki – gancyclovir adása javasolt.

Egyéb kezelések

A hányással kísért esetekben szükség lehet antiemetikum alkalmazására. Egyes vizsgálatok szerint (8) az ondansetron hatékony lehet, használatával csökken a parenterális rehidráció időtartama, azonban rutinszerű alkalmazása nem javasolt. Egyéb antiemetikumok hatékonysága nem bizonyított.

A hasmenés csökkentésére a motilitást csökkentő, antiperisztaltikus szerek használata nem ajánlott, használatukkal a fertőzött béltartalom nem távozik a tápcsatornából, a szövődmények gyakorisága növekszik.

Az adszorbensek kedvező hatása ismert a baktériumok és toxinjaik megkötése révén. A diosmectittel kapcsolatban publikáltak kedvező eredményeket, egyéb adszorbensek (pl. kaolin-pectin, bizmut-szubszalicilát) hatékonysága nem kellően bizonyított, rutinszerű használatuk nem ajánlott.

A probiotikumok alkalmazása önmagában vagy ORF oldattal együtt csökkenthetik az AGE tüneteit és a betegség időtartamát, azonban a hatás törzsspecifikus. A *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 és a hővel inaktivált *Lactobacillus acidophilus* LB törzsek alkalmazásával kapcsolatban született ajánlás (Európai Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN)(9). Egyéb törzsek, illetve kombinációk alkalmazásával kapcsolatban nincs elegendő adat, további vizsgálatok szükségesek. Prebiotikumok és szinbiotikumok használatával kapcsolatban további vizsgálatok szükségesek az ajánlások megfogalmazásához.

Az AGE prevenciójában lényeges az általános higiénés alapelvek betartása: a kézmosás, széklet és a pelenkák kontaminálásának elkerülése igen fontos, különösen fiatal, közösségben élő gyermekek



(bölcsőde, óvoda, gyermekotthon) esetén. A rotavírus-fertőzések megelőzésében fontos szerepe van a hazánkban is elérhető, orálisan adható, élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinának, mely-

nek széles körű használatával csökkenthető az esetszám, különösen a veszélyeztetett korosztályban.

Summary

State of the art treatment of acute diarrhoea

Anna Karoliny, MD; Department of Gastroenterology, Heim Pál National Pediatric Institute, Budapest

Acute diarrhoea is a commonly occurring problem in children. Most of the times it does not lead to severe illness: the progress of symptoms is determined by the age, aetiology and comorbidities. Clarifying aetiology is usually not even necessary. However, cases with severe dehydration may require hospital admission. The key part of treatment is rehydration, which can be oral, through NG tube, or parenteral. It is typically caused by viral infections, so antibiotics are only indicated in selected cases (e.g. salmonellosis, campylobacteriosis, and shigellosis). Maintaining proper hygiene (hand washing, food handling) is in the centre of prevention. Thanks to the vaccination against rotavirus, the number of cases and severe infections in the at-risk age group are decreasing.

KEYWORDS acute gastroenteritis, diarrhoea, dehydration, rehydration

Útravaló tudnivaló

- Az akut gastroenteritis gyermekkorban rendszerint néhány nap alatt spontán, szövődmények nélkül gyógyuló megbetegedés, azonban súlyos esetben kórházi kezelés lehet szükséges.
- Az oka leggyakrabban vírusinfekció (rotavírus, norovírus), a bakteriális fertőzések közül hazánkban a *Campylobacter* és a *Salmonella* sp. által okozott megbetegedések a leggyakoribbak.
- A kezelés legfontosabb eleme a rehidráció (orálisan, nasogastricus szondán vagy parenteralisan), antibiotikus kezelés csak speciális esetekben – immunszuppresszió, fiatal életkor, súlyos alapbetegség – szükséges.

Irodalom

1. Crawford S, Ramani S et al. Rotavirus Infection Nat Rev Dis Primers. 2017 Nov 9;3:17083
2. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky B: Norovirus Clin Microbiol Rev. 2015 Jan; 28(1):134-64.
3. Nemzeti Népegészségügyi Központ Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály: Bejelentett fertőző betegségek életkor szerinti megoszlása, 2018.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6.
5. Morales E, Garcia-Esteban R, Guxens M, et al. Effects of prolonged breastfeeding and y-lipostrums fatty acids on allergic manifestations and infections in infancy. Clin Exp Allergy 2012;42:918–28.
6. Manger MS, Taneja S, Strand TA, et al. Poor folate status predicts persistent diarrhea in 6- to 30-month-old north Indian children. J Nutr 2011;141:2226–32.
7. Alfredo Guarino (Coordinator) European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 JPGN 2014; 59:132-52
8. Szajewska et al. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:393-400.
9. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I. et al., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Practice Guideline Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Apr; 58(4): 531-9.

Tesztkérdések

1. Mikor szükséges antibiotikum adása akut gastroenteritis esetén?

- a) 6 hónapos gyermek székletében igazolt *Clostridium difficile* antigen esetén
- b) *Campylobacter*-fertőzés igazolása székletből a klinikai tünetek megszűnése után
- c) *Salmonella*-fertőzés 2 hónapos gyermek esetében
- d) Kórházi kezeléshez vezető súlyos dehidrációval járó fertőzés esetén

2. Melyik fertőzés lehet gyakoribb egy gyulladással járó bélbetegség miatt gondozott gyermeknél?

- a) CMV-colitis
- b) *Clostridium difficile* fertőzés
- c) *Salmonellosis*
- d) Minden válasz igaz

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



Clostridioides difficile infekció diagnosztikája és kezelése gyermekkori gyulladásos bélbetegségben

Nemes Éva dr.

Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika, ÁOK, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem
(Mb. igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Nemes Éva dr.

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-posta: enemes@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A *Clostridioides difficile* fertőzés (CDI) epidemiológiájának közelmúltbeli változásai között szerepel a kórokozóval összefüggő betegség előfordulásának megnövekedése gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekeknél. A klinikai kép változatos, a tünetmentes hordozó státusztól kezdve a különböző súlyosságú hasmenésen át egészen az életveszélyes vastagbélgyulladásig terjed. A CDI diagnosztizálása továbbra is kihívást jelent, az IBD fellángolást és a CDI-t nehéz megkülönböztetni egymástól. Jelenleg nincsenek irányelvek a CDI specifikus kezelésére gyermekkori IBD-ben. Az összefoglaló célja, hogy a rendelkezésre álló legfrissebb adatok alapján megvitassa a CDI diagnózist és kezelését a klinikusok számára.

KULCSSZAVAK *Clostridioides difficile* fertőzés, gyermekkor, gyulladásos bélbetegség

Bevezetés

A *Clostridioides* (korábban *Clostridium*) *difficile* (*C. difficile*) az antibiotikum kezeléssel kapcsolatos hasmenések fontos oka és az egészségügyi ellátással összefüggő egyik leggyakoribb patogén. Új elnevezését 2016-ban kapta, ami a faj és a *Clostridium* nemzetség többi tagja közötti taxonómiai különbségeket tükrözi, miközben megőrzi a korábban elterjedt *C. difficile* rövidítést. Klinikai megnyilvánulása a tünetmentes kolonizációtól a fulmináns betegségig változik. *C. difficile* infekció (CDI) gyermekeknél ritkábban fordul elő, mint felnőtteknél, de gyakorisága az utóbbi két évtizedben folyamatosan emelkedik. Gyermekkorban a közösségben szerzett CDI háromszor gyakoribb, a betegek fiatalabbak és közöttük kevésbé jellemző a protonpumpa gátló (PPI) kezelés, mint az egészségügyi ellátással összefüggő CDI-ben (1). A *C. difficile* fertőzött gyermekek 2/3-ának több mint egy krónikus betegsége van, az esetek 25%-a malignus betegségekben fordul elő. Súlyos szövődmények CDI-ben szenvedő gyermekek kevesebb mint 2%-ánál jelentkeznek.

A gyulladásos bélbetegség (IBD) és a CDI együttes előfordulására először az 1980-as években figyeltek fel. A CDI gyakorisága gyermekkori IBD-ben tág határok, 3,5–60% között változik (2, 3). A meg-

növekedett gyakoriság az alapbetegség következtében létrejövő diszbiózissal, valamint a lecsökkenő mikrobiális diverzitással állhat összefüggésben, hajlamosító tényezők az immunszuppresszív és a PPI-kezelés, az antibiotikum-expozíció azonban gyakran hiányzik. A CDI miatti kórházi kezelésekre prevalenciája több mint tízszeres IBD esetén, összehasonlítva az IBD-ben nem szenvedők adataival (4). A *C. difficile* fertőzött IBD betegek hajlamosak aktív vastagbélbetegségre és súlyosabb betegség-lefolyásra (5). A CDI összekapcsolódhat az IBD-aktivitás fenntartásával és a betegség fellángolásával is. Ennél fogva, ha egy relapszusban szenvedő IBD-s beteget *C. difficile* baktériummal fertőzöttnek talál a klinikus, általában azzal a terápiás dilemmával szembesül, hogy megállítsa-e az immunszuppressziót, vagy egy intenzívebb immunszuppresszáns kezelés mellett antibiotikumokat adjon az IBD súlyosbodás és a CDI egyidejű kezelésére. Ezen túlmenően a CDI kiújulása is gyakori gyermekkori IBD-ben. Kórházi ápolásban részesülő gyermekek retrospektív esettanulmánya azt mutatta, hogy a CDI-visszatérés aránya IBD betegekben 34%, összehasonlítva a CDI kiújulására átlagosan jellemző 7,5%-os értékkel. A vizsgálatban az átlagos populációhoz viszonyított súlyosabb betegség-lefolyás hosszabb kórházi tartózkodással, a kezelés gyakoribb eszkalációjával és magasabb

1. táblázat: *C. difficile* infekció spektruma

<i>C. difficile</i> infekció	Tünetek
Kolonizáció	nincs
Enyhe fertőzés	hasmenés
Közepesen súlyos fertőzés	láz, profúz hasmenés, hasi fájdalom
Súlyos fertőzés	láz, profúz hasmenés, hasi fájdalom és nyomásérzékenység, hasi disztenzió, leukocytosis, szérumkreatinin-szint emelkedése, hypoproteinaemia, pseudomembranosus colitis
Fulmináns betegség	hemodinamikai instabilitás, shock, peritonitis, ileus, toxikus megacolon

colectomia aránnyal járt (6). Sok bizonytalanság van a tünetmentes *C. difficile* kolonizáció és a tünetes CDI elkülönítésében, és a fertőzés optimális gyógyítása gyakran okoz terápiás dilemmát IBD-ben (7). A tanulmány célja, hogy ismertesse a CDI diagnózist és kezelését IBD-vel rendelkező gyermekgyógyászati betegekben.

C. difficile és a *C. difficile* fertőzés

A *C. difficile* egy Gram-pozitív, pálcika alakú, spóratermelő, anaerob baktérium, mely az enterotoxikus hatású toxin-A-t és a citotoxikus toxin-B-t termeli. Legtöbb törzs mindkét exotoxint szekretálja, habár betegséget a kizárólag B-toxint termelő törzsek is képesek előidézni. Ezek a toxinok a *C. difficile* fő virulenciafaktorai, amelyek a hasmenés és gyulladás kialakulásáért felelősek. Toxint nem termelő *C. difficile* törzsek is léteznek. Ezek nem kapcsolódnak klinikai betegséghez, ezért a diagnózis felállítása során dokumentálni kell, hogy a beteg egy toxint termelő törzsszel fertőzött.

A klinikumban fontos az aszimptotikus *C. difficile* kolonizáció és a tünetes betegség megkülönböztetése, ezért a tünetekkel járó CDI-re a *C. difficile* társult betegség (CDAD) elnevezés használható. A CDI kifejezés tehát egyaránt magában foglalja az aszimptotikus kolonizációt és a CDAD-t is (1. táblázat). Jelenleg nem ismeretes, hogy a *C. difficile* kolonizáció negatív hatással van-e a gyermekkori IBD kimenetelére, de erre utalnak Martinelli és mtsainak adatai, amely vizs-

glatban Veres Gábor professzor is részt vett (5). A visszatérő CDAD a kezdeti epizódhoz hasonló tünetekkel jelentkezik általában egy-három héttel a megelőző fertőzés után, de akár két hónappal később is felléphet. Valószínűleg a tartós diszbiózishoz kapcsolódik, akár a kezelésére használt, akár más egyidejű nem CDI antibiotikum következményeként, valamint előidézhetheti a *C. difficile* toxinokra adott immunválasz hiánya és/vagy a folyamatos expozíció.

Diagnózis

A CDI-t hasmenés esetén kell mérlegelni (Bristol skála szerinti 5-7 fokozatú, ≥ 3 hasmenéses széklet 24 órán keresztül). Hasmenéssel nem járó, de fennálló klinikai gyanú esetén a CDAD diagnózis felállítása elsősorban a kolonoszkópia, fehérvérsejtszám, szérumkreatinin-szint és a radiológiai vizsgálatok eredménye alapján lehetséges. Különböző tesztek állnak rendelkezésre a *C. difficile* székletből történő azonosítására, amely jelentős kihívást jelent a kezelőorvosok számára. Mivel ezek a tesztek mikrobiológiai célpontjaikban különböznek egymástól, a pozitív teszt klinikai jelentősége tesztípusokként eltérő (2. táblázat). Az elsődleges *C. difficile* tesztek a szabad toxint (A- és B-toxinok) mutatják ki a székletben, a másodlagos tesztek olyan organizmust detektálnak, amely in vivo képes toxint előállítani (*C. difficile* toxintermelő törzse). Az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Fertőző Betegségek Társaságának (ESCMID) útmutatása

2. táblázat: *C. difficile* kimutatására szolgáló tesztek jellemzői

Teszt	Szenzitivitás	Költség	Vizsgálat	Megjegyzés
NAT	magas	közepes/magas	toxin gén	szenzitív és specifikus a toxintermelő <i>C. difficile</i> -re
GDH	magas	alacsony	antigén	szenzitív <i>C. difficile</i> -re, nem specifikus a toxintermelő törzsre
EIA	alacsony	alacsony	toxin A/B	specifikus a toxintermelő törzsre
CCCNA	magas	magas	toxin	csak specializált laboratóriumban elérhető
TC	magas	magas	toxintermelő törzs	időigényes (48–96 óra)

CCCNA: cytotoxin neutralizációs assay szövettanészetben; EIA: enzim immunoassay; GDH: glutamát-dehidrogenáz; NAT: nukleinsav-amplifikációs teszt; TC: tenyésztés, majd az izolált törzsből a toxintermelő tulajdonság megerősítése



szerint egyetlen vizsgálat sem alkalmas önálló tesztként a CDI megerősítésére. A CDI diagnosztizálásának legbiztosabb módja két teszt kombinálása az algoritmusban (1. ábra). Az első tesztnek magas negatív prediktív értékűnek kell lenni, míg a második tesztnek magas pozitív prediktív értékkel kell bírni (8). Így a *C. difficile* antigén székletből történő direkt kimutatása a glutamát-dehidrogenáz (GDH) enzim jelenléte alapján önmagában nem elegendő a CDI bizonyítására, hiszen a toxint nem termelő, nem patogén *C. difficile* jelenléte adhat pozitív GDH-eredményt. GDH-negativitás esetén a CDI nagy valószínűséggel kizárható. GDH-pozitív esetben el kell végezni székletből is a szabad toxin kimutatást is (citotoxin neutralizációs assay, enzim immunoassay) a CDI igazolására. A nukleinsav-amplifikációs teszt (NAT) a *C. difficile* toxin gén kimutatására szolgál, rutin diagnosztikában azonban kevés laboratórium végzi. Amennyiben a vizsgálat eredménye negatív, akkor a CDI kizárható. Nagy érzékenysége lehetővé teszi a bizonytalan klinikai jelentőséggel bíró, alacsony szintű toxintermelő *C. difficile* kimutatását is, ezért pozitív esetben érdemes megerősítő vizsgálatot végezni annak igazolására, hogy a toxin gén aktív.

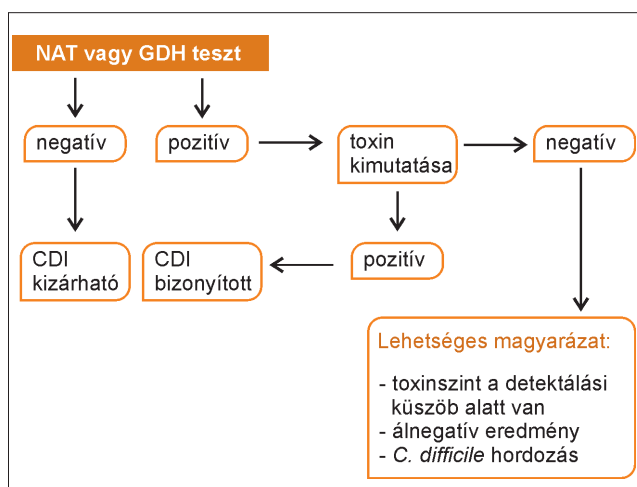
A tünetek átfedése miatt olykor nehéz megkülönböztetni egymástól az IBD fellángolását a CDAD-tól. Azok a jellemzők, pl. leukocytosis, emelkedett székletkalprotektin- és egyéb intestinalis biomarkerek (interleukin-8, CXCL-5 kemokin) szintje, amelyek alkalmasak elkülöníteni az aszimptomatikus *C. difficile* kolonizációt a CDAD-tól, aktív IBD-ben szintén megemelkednek, így kevésbé segítenek (9). IBD betegekben a klasszikus pszeudomembrán-képződés hiánya a már meglévő nyálkahártya-elváltozások és a krónikus gyulladás miatt nem zárja ki a CDI-t. Bizonytalan esetekben a *C. difficile* diagnosztizálására szolgáló DNS-alapú PCR-vizsgálatoknak magas a diag-

nosztikai értéke, a magas érzékenység azonban lehetővé teszi a kétes klinikai relevanciájú, alacsony szintű toxintermelő *C. difficile* kimutatását is. Fontos kiemelni, hogy csak akkor végezzünk CDI-re vonatkozó tesztet gyermekeknél, ha a tünetek klinikai szempontból annak megfelelőek.

Kezelés

Jelenleg nincsenek CDI-ben szenvedő IBD-s gyermekek számára ajánlott specifikus kezelési rezsimek. A gyermekkori tanulmányok eredményeit nehéz ötvözni a vizsgált populációk heterogenitása, a diagnosztizálásra alkalmazott módszerek és a kimenetek különbözősége miatt. Az újonnan törzskönyvezett és a II. vagy III. fázisú klinikai vizsgálatokban elérhető modalitások magukba foglalják az új antimikrobiális szereket és biológiai terápiákat (pl. B-toxin elleni monoklonális antitest, széklet mikrobióta transzplantáció, toxint nem termelő *C. difficile*), amelyek bizonyítékokon alapuló megállapítások alapján kerülhetnek be a gyermekgyógyászati terápiás algoritmusba.

A kezelés első lépéseként fontos a kiváltó antibiotikum elhagyása. Ha a beteg egyéb ok miatt folyamatos antibiotikum-kezelést igényel, a lehető legszűkebb spektrumú és a lehető legrövidebb időtartamú antibiotikum használata javasolt. Az antimikrobiális kezelést a betegség súlyossága határozza meg (3. táblázat). Vancomycin vagy metronidazol a javasolt gyógyszeres terápia az enyhe és a közepesen súlyos CDAD kezdeti epizódjának gyógyítására gyermekeknél és serdülőknél. Az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia irányelvei az orális metronidazolt részesítik előnyben az enyhe és a közepesen súlyos CDAD első epizódjaira és a betegség első visszatérésére, amennyiben a tünetek megegyeznek a megelőzően lezajlott betegséggel (10). A vancomycin első vonalbeli szerként választható közepesen súlyos CDI-ben szenvedő, hospitalizált IBD betegnél, valamint már az első visszatéréskor is javasolt magas kockázat esetén. Egy prospektív, összehasonlító vizsgálatban Gawronska és mtsai azt találták, hogy a gyógyultak aránya a metronidazollal kezelt IBD-s betegekben hasonló volt a rifaximin kezelésben részesültekével (11). Súlyos vagy fulmináns CDAD-fertőzésben szenvedő gyermekek esetében az orális vancomycin az elsődlegesen preferált szer önállóan, vagy intravénás metronidazollal kombinálva. A kezelés szokásos időtartama 10 nap. Abban az esetben, amikor az orális terápia nem alkalmazható (pl. ileus vagy toxikus megacolon), a vancomycin oldat rectalis bejuttatása javasolt. Toxikus megacollal, vastagbél-perforációval, akut hassal, szepszissal járó életveszélyes állapotokban sebészeti beavatkozás válhat szükségessé.



1. ábra: *C. difficile* fertőzés (CDI) diagnosztizálásának algoritmus (NAT: nukleinsav amplifikációs teszt; GDH: glutamát-dehidrogenáz)



3. táblázat: *C. difficile* infekció kezelése

Klinikai jellemzők	Kezelés
Első epizód	
Enyhe és közepesen súlyos fertőzés	metronidazol: 30 mg/kg/nap per os 4 részletben (max. 500 mg/adag) 10 napig vancomycin: 40 mg/kg/nap per os 4 részletben (max. 125 mg/adag) 10 napig
Súlyos fertőzés	vancomycin: 40 mg/kg/nap per os 4 részletben (max. 125 mg/adag) 10 napig
Fulmináns betegség	vancomycin: 40 mg/kg/nap per os 4 részletben (max. 125 mg/adag) 10 napig és/vagy metronidazol 30 mg/kg/nap iv. 3 részletben (max. 500 mg/adag)
Rekuráló epizód	
Első visszatérés	első epizód kezelésére használt szerrel megegyező
Többszörös visszatérés	vancomycin pulzus terápia: - 10 mg/kg (max. 125 mg/adag) 4× naponta 10-14 napig - 10 mg/kg (max. 125 mg/adag) 2× naponta 7 napig - 10 mg/kg (max. 125 mg/adag) 1× naponta 7 napig - 10 mg/kg (max. 125 mg/adag) minden 2. nap 7 napig - 10 mg/kg (max. 125 mg/adag) minden 3. nap 2-8 hétig fidaxomicin: 6 hó – 5 év között: 16 mg/kg per os 2× naponta 10 napig >6 év: 2×200 mg 10 napig széklet mikrobióta transzplantáció

A CDAD többszöri megismétlődésének kezelésére az orális vancomycin pulzus terápia vagy a fidaxomicin jelenthet megoldást. Utóbbi szer használata hazánkban nem ajánlott gyermekeknél és serdülőknél. A rekuráló fertőzés kezelésére szolgáló további lehetőségek között szerepel a rifaximin is. A teicoplanin hatékonysága megegyező a vancomycinnel, kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkezik, gyermekkori alkalmazásáról azonban korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Az IBD gyógyítására alkalmazott terápiákat nem sikerült összefüggésbe hozni a CDI megismétlődésének valószínűségével, a gyulladáscsökkentő immunmoduláns terápia azonban pozitívan kapcsolódhat a kezdeti antimikrobiális kezelés sikeréhez (12).

A széklet mikrobióta transzplantáció (FMT: fecal microbiota transplantation) egy innovatív eszköz a visszatérő CDI kezelésére, ami a terápiás algoritmusok részévé válik napjainkban mind a felnőtt, mind a gyermekkori gasztroenterológiai gyakorlatban (4. táblázat). Egy 2019-ben megjelent ajánlás nyújt útmutatást az FMT alkalmazására a gyermekkori visszatérő CDI kezelésében (13). Több gyermekgyógyászati vizsgálat történt vagy van folyamatban IBD-ben jelenleg is, azonban az FMT-re

4. táblázat: Széklet mikrobióta transzplantáció indikációi *C. difficile* fertőzésben (13)

1. Tünetek visszatérése a kezeléstől számított 8 héten belül:
 - a) legalább három enyhe vagy közepesen súlyos epizód és egy 6-8 hetes terápiás kudarc vancomycinnel és/vagy alternatív antibiotikumokkal (pl. rifaximin)
 - b) legalább két súlyos CDI epizód, amely kórházi kezelést igényel és jelentős morbiditással jár
2. Mérsékelt súlyos CDI, amely nem reagál a szokásos, legalább egy hetes terápiára (beleértve vancomycin)
3. Súlyos CDI vagy fulmináns *C. difficile* colitis, amely a szokásos kezelésre nem reagál 48 óra elteltével

vonatkozó eddigi adatok még nem elegendőek általános klinikai ajánlások megfogalmazásához. Gyermekkori vizsgálatok tanulsága szerint IBD-ben magas a CDI kezelési kudarc és a *C. difficile* fertőzött IBD betegekben fokozott a kockázat a súlyos betegség kimenetelre. Ennek megfelelően mérlegelni kell, hogy szükséges-e más vagy agresszívabb kezelési algoritmus a CDI elleni küzdelemhez az egyidejűleg IBD-ben szenvedő gyermekeknél.

Summary

Diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection in pediatric inflammatory bowel disease

E. Nemes; Department of Pediatrics, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Recent changes in the epidemiology of *Clostridioides difficile* infection (CDI) include an increase in the incidence of *Clostridioides difficile* associated disease (CDAD) in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD). The clinical picture is diverse and ranges from asymptomatic carrier status through various degrees of diarrhea to life



threatening colitis. The diagnosis of CDI is still challenging and IBD exacerbation and CDAD can be difficult to distinguish from each other. There are no current guidelines on the management of CDI in IBD specific for pediatric population. This review aims to discuss a summary for clinicians to understand the diagnosis and treatment of CDI based on the most recent data available.

KEYWORDS *Clostridioides difficile* infection, pediatric, inflammatory bowel disease

Útravaló tudnivaló

- Gyermekekori IBD-ben a *C. difficile* fertőzés súlyosbítja a betegség lefolyását, amit a hosszabb kórházi tartózkodás, a kezelés eszkalációja és a magasabb colectomia arány bizonyít.
- *C. difficile* kimutatására alkalmas tesztek szabad toxint (A és B) és in vivo toxintermelésre képes törzseket mutatnak ki a székletben. Kétlépéses algoritmuson alapuló stratégia javasolt, amely tartalmaz egy érzékeny szűrési módszert, amit egy szabad toxin kimutatására alkalmas specifikusabb módszer követ.
- Korábban a metronidazolt tekintették referencia gyógyszernek a kezelésben, ám az utóbbi időben a középsúlyos, súlyos és visszatérő fertőzésben a vancomycin és egyéb antibiotikumok (pl. teicoplanin, rifaximin, fidaxomicin) gyógyítási aránya magasabb.
- Súlyos és standardkezelésre nem reagáló, valamint többször visszatérő esetekben ajánlott a széklet mikrobióta transzplantáció.

Irodalom

1. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372:825-34.
2. Pant C, Anderson MP, Deshpande A, et al. Health care burden of *Clostridium difficile* infection in hospitalized children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:1080-5.
3. Wultanska D, Banaszkiewicz A, Radzikowski A, et al. *Clostridium difficile* infection in Polish pediatric outpatients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:1265-70.
4. Hourigan SK, Oliva-Hemker M, Hutfless S. The prevalence of *Clostridium difficile* infection in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2014; 59:2222-7.
5. Martinelli M, Strisciuglio C, Veres G, et al; Porto IBD Working Group of European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *Clostridium difficile* and pediatric inflammatory bowel disease: a prospective, comparative, multicenter, ESPGHAN study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:2219-25.
6. Kelsen JR, Kim J, Latta D, et al. Recurrence rate of *Clostridium difficile* infection in hospitalized pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:50-5.
7. Hourigan SK, Sears CL, Oliva-Hemker M. *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1020-5.
8. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:S63-S81.
9. El Feghaly RE, Stauber JL, Tarr PI, et al. Intestinal Inflammatory Biomarkers and Outcome in Pediatric *Clostridium difficile* Infections. *Pediatr* 2013; 163:1697-704.
10. Schutze GE, Willoughby RE, Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics* 2013; 131:196-200.
11. Gawronska A, Banasiuk M, Lachowicz D, et al. Metronidazole or Rifaximin for Treatment of *Clostridium difficile* in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23:2209-14.
12. Mezzoff E, Mann EA, Hart KW, et al. *Clostridium difficile* infection and treatment in the pediatric inflammatory bowel disease population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:437-41.
13. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the NASPGHAN and the ESPGHAN. *JPGN* 2019; 68:130-43.

Tesztkérdések

1. Melyik magas diagnosztikus értékű mikrobiológiai tesztre jellemző, hogy nagy fokban szenzitív és specifikus a toxintermelő *C. difficile* törzsre?

- a) GDH (glutámát dehidrogenáz)
- b) NAT (nukleinsav amplifikációs technika)
- c) tenyésztés
- d) szabad toxin kimutatás (enzim immunoassay – EIA)
- e) szabad toxin kimutatás (neutralizációs assay – CCCNA)

2. Az alábbi gyógyszerek közül melyik nem alkalmas a *C. difficile* fertőzés kezelésére?

- a) vancomycin
- b) tigecyclin
- c) rifaximin
- d) clindamycin
- e) fidaxomicin

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Alfamino®

Aminosav alapú speciális – gyógyászati célra szánt – élelmiszer
súlyos táplálékallergia (tehéntejfehérje allergia és/vagy multiplex
táplálékfehérje allergia) és malabszorpciós állapotok diétás ellátására

Speciális
fehérjealkotó- és
lipidösszetétel

ÚJ

Jól
tolerálható
íz

0-1 éves
korig
írható*



Aminosav alap -
igazolt
hatékonyság¹

Alfamino®, 400 g, Bruttó fogy. ár: 9 700 Ft, TB támogatás összege (90%): 8 730 Ft, Térítési díj: 970 Ft
NEAK végleges publikus gyógyszertervezs (PUPHA), érvényesség kezdete: 2020. június 1.

Fontos figyelmeztetés!

A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej. A szoptatás a legegészségesebb táplálási mód. Amennyiben nem áll rendelkezésre elegendő anyatej, vagy a szoptatásnak más akadálya van, illetve ha fennáll a speciális gyógyászati célra szánt tápszer csomagolásán jelölt indikációs állapot, tápszer kizárólag a gyermekorvos javaslatára, orvosi ellenőrzés mellett, a használati utasítás szerint alkalmazható a csecsemő kizárólagos táplálására születéstől kezdve 6 hónapos korig, 6 hónapos kortól pedig a vegyes étrend részeként.

Alkalmazás előtt olvassa el a termék címkéjén feltüntetett adhatósági és elkészítési útmutatót! Ne térjen el a használati utasítástól, mert az zavarokat okozhat a gyermek fejlődésében. Tájékoztató kizárólag egészségügyi szakemberek részére. A Nestlé Hungária Kft. kizárja a felelősségét az egészségügyi szakembereknek szóló szakmai tájékoztató anyag illetéktelen személyek általi felhasználásáért.

*1 éves korig EÜ 90%-os támogatással szakorvos javaslata alapján írhatja háziorvos. A javaslat érvényessége 12 hónap. EÜ pont: EÜ90 15.

¹ Nowak-Węgrzyn et al, 2015. Evaluation of hypoallergenicity of a new, amino-acid based formula. Clinical Paediatrics Vol 54 (3) 264-272

Nestlé Hungária Kft.

Lezárás dátuma: 2020.06.16., NHS_H_202006/1

Táplálás, immunitás, fertőzések gyermekkorban

Tomsits Erika dr.

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Tomsits Erika dr.

1094 Budapest Angyal u. 39.

E-posta: tomsits.erika@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt 30 évben számos szisztematikus tanulmány bizonyította, hogy bizonyos tápanyagok hiánya különösen gyermekek esetében jelentős hatással bír az immunválaszra. A protein–energia malnutrició csökkenti a T sejtek számát és működését, a fagocita funkciót, mérsékli a fertőzésekre adott immunglobulin illetve a komplement választ.

A mikrotápanyagok közül az immunválaszban – életkortól és kórálaptól függően is, bár különböző mértékű bizonyítottsággal – a D-, C- és A-vitaminnak és a mikrotápanyagok közül a Zn-nek kitüntetett szerepe van. Klinikailag és közegészségügyi szempontból is fontos a táplálkozás és az immunválasz interakciójának ismerete a különböző táplálék kiégésztők szakmailag megalapozott alkalmazásához.

KULCSSZAVAK malnutrició, immunválasz, mikrotápanyagok, vitaminok

Bevezetés

Az elmúlt 30 évben számos szisztematikus tanulmány bizonyította, hogy bizonyos tápanyagok hiánya csökkenti az immunválaszt – különösen gyermekkorban, alacsony súlyú koraszülöttekben és kritikus állapotú vagy senyvesztő betegségben szenvedőkben –, fokozva a súlyos fertőzések kialakulását és akár halálozás emelkedését.

Az infekció típusától függően különböző mértékben bizonyították a makro és mikro tápanyagok hiányának vagy relatív hiányának jelentőségét. A fertőzéses hasmenések, pneumoniák, kanyaró, tbc lefolyására a makro- és mikrotápanyagok hiánya jelentős hatással bír. Az influenza és HIV-fertőzések esetében mérsékelt a vitaminok és mikrotápanyagok jelentősége, és legkevésbé van hatásuk virális agyhártyagyulladásban, illetve a tetanusz súlyosságát illetően.

A protein–energia malnutrició T-sejt-szám és funkciócsökkenéssel jár, rontja a phagocyták funkcióját a szekretoros IgA-termelés és számos komplement folyamat alkotójának termelődését.

A táplálkozás és az immunfunkciók interakciójának klinikai, gyakorlati és közegészségügyi jelentősége van.

A szervezet immunválaszának befolyásolásán életkortól és kórálaptól függően a mikrotápanyagok közül a Zn-nek, illetve az A-, C- és D-vitaminoknak van kitüntetett szerepe.

A malnutrició gyakori tünete az elégtelen immunválasz. Különösen a sejtmediált immunitás, a phagocytafunkció, a citokintermelés, a szekretoros immunválasz és a komplementrendszer sérül protein–energia hiányos alultápláltság esetén. A makrotápanyagok hiánya mellett nyomelemek és vitaminok, valamint esszenciális zsírsav hiány is megváltozott immunválaszhoz vezet (1).

A makrotápanyagok hiánya és az infekciós szövődmények gyakorisága, illetve az ebből adódó kedvezőtlen következmények különösen sújtják például az intrauterin fejlődésben elmaradt vagy a krónikus senyvesztő betegségben szenvedő gyermekeket (2).

Az optimális mikrotápanyag-szükséglet nem határozható meg könnyen. A személyre (kórállapota, annak stádiumára) szabott mikrotápanyag-igény helyett általában az egészséges emberekben a hiányállapot kialakulásának megelőzéséhez szükséges mennyiséget értjük, azonban a különböző szervfunkciók optimalizálása szempontjából ez eltérő mértékű lehet. Jó példa erre a D-vitamin-szük-

1. táblázat: D-vitamin szükséglet gyermekkorban (Clancy N, et al: The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2013; 26(7):639-46.)

D-vitamin-pótlás szükségessége (IU/nap)	AAP	LWS	CPS	ESPGHAN
Kisdedkor	400	400	400	-
Magas rizikó, illetve télen	-	up to 800	800	800–1000 között
Gyermek*	400	400	-	-
Adolescens kor, normál étkezés	400	-	-	-

AAP: American Academy of Pediatrics; LWS: Lawson Wilkins Pediatric Endocrin Society

* Kevesebb, mint napi 1 l D-vitammal dúsított tej, tejtermék fogyasztása vagy kizárólag anyatej fogyasztása

séglet megállapítása, ami az 1. táblázatban látható. Az elégtelen mikrotápanyag-bevitel szervezeti következményei, az ún. klinikai hiányállapot kialakulásához vezető út folyamatábráját az 1. ábrán tüntettük fel.

Várandós kismamák számára a Food and Nutrition Board Institute of Medicine átlagos napi javasolt szükségletnek (EAR), illetve javasolt napi bevitelnek 400–600 IU/nap ad meg, míg a gesztációs 12–16. hét között napi 4000 IU (3).

A D-vitamin immunológiai és fertőzésre gyakorolt hatásai

Bár a rachitis kórképét 1651-ben Frances már leírta, az ipari nagyvárosokban gyakori csecsemő csontfejlődési rendellenességet okozó D-vitamin-hiány, a napfényes órák száma és a táplálkozási hiányállapotok kapcsolata 1919-ben Edward Mellanby ismerte fel. 1903-ban Neils Finsen Nobel-díjat kapott, mert bizonyította, hogy a bőr tuberkulózisa UV-fénnyel gyógyítható. (3)

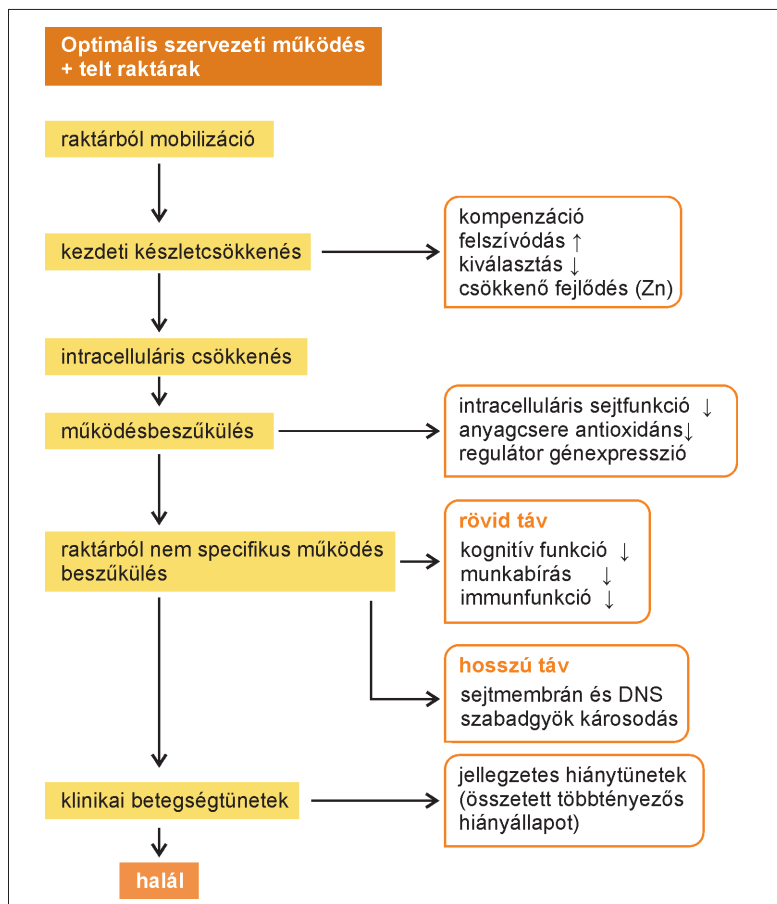
Korán felvetődött a szervezet D-vitamin-ellátottsága és a fertőzések kialakulása közötti kapcsolat.

Klinikai obszervációs vizsgálatok és epidemiológiai vizsgálatok támasztották alá, hogy rachitises gyermekekben gyakoribbak a légúti fertőzések. Ennek egyik okaként feltételezték a rachitis következtében kialakuló mellkasdeformitást és az ebből következő tüdőfunkció-károsodást. A másik okaként pedig a rossz tápláltsági állapotot és az ezzel járó D-vitamin-hiányt.

A D-vitamin immunfunkcióra gyakorolt számos hatásának vizsgálata az utóbbi 20 évben került a kutatások középpontjába.

A veleszületett immunitás kialakulásának fontos szerepe van az anyai D-vitamin-státusnak (4). A D-vitamin elősegíti a katelicidinszerű antimikrobás hatású peptid termelődését, mely különösen hatásos a koraszülöttek *Staphylococcus epidermidis* okozta sepsisében (5, 6). A katelicidin képes elpusztítani az intracelluláris *Mycobacterium tuberculosis*-t (7).

A D-vitamin a katelicidinen kívül a nukleáris κB (NF- κB) transzkripció faktorral kölcsönhatásban a egy másik antibakteriális fehérje, β -defenzin-4A expresszióját is növeli (8).



1. ábra: Mikrotápanyagok hiányállapot kialakulásának szervezeti hatásmechanizmusa (Sobotka L [Editor-in-Chief]. Basics In Clinical Nutrition, 2011 p.275.)



A D-vitamin befolyásolja a regulatorikus T-sejtek számát és funkcióját, a macrophagok fagocitálóképességet és azok citokin- és kemokintermelését (9). A D-vitamin gátolja a myeloid preduktor sejtekből dendrikus sejtekké való differenciálódást, valamint a dendrikus sejtek autogén prezentáló képességét, az IL12 termelését. A IL12 által befolyásolt Th1 válasz következtében csökken IFN γ , az IL2 és a TNF α termelése. Összességében ez proinflammatorikus citokin termelés csökkenését jelent, vagyis a D-vitamin bizonyos reguláló szerepet tölt be az antimikrobás reakcióban.

A szervezet minden sejtjében található D-vitamin-receptor (VDR), ez önmagában jelzi a D-vitaminnek az örökletes és szerzett immunitásban játszott fontos szerepét.

A VDR többféle polimorfizmusa ismert. A légutak epithelsejtjeinek VDR polimorfizmusa magyarázhatja az RSV által okozott bronchiolitisnek D-vitammal történő prevenciók lehetőségét vagy ennek hatástalanságát (10).

Az epidemiológiai vizsgálatokból levonható következtetések bizonytalanságát mutatja, hogy 230 afroamerikai (AA) és amerikai (nem AA) várandós 220 érett újszülöttjének első 6 hónapban elszenvedett infekciós gyakoriságát vizsgálták. Bár az anyai 25(OH)D-koncentrációja erős negatív korrelációt mutatott, az újszülöttek infekciós gyakoriságával. Ha figyelembe vették az AA anyák non-AA anyáknál szignifikánsan alacsonyabb D-vitamin szintjét, és az AA anyák alacsonyabb családi jövedelmét és képzettségi fokát is, az összefüggés még mindig kimutatható volt az infekció gyakoriságára. A szoros kolleráció ellenére sem volt megmondható, hogy a 3 tényező közül milyen mértékben felelős az eredményért az anyai D-vitamin-status önmagában (11).

A D-vitamin hatását más epidemiológiai vizsgálatok elemezték légúti infekcióban. A D-vitamin szerepe azért vetődött fel a légúti infekciókkal kapcsolatban, mert ezek a kórállapotok a napfényhiányos – és egyben kevesebb D-vitamin-termeléssel járó – időszakokban gyakoribbak.

A légúti infekciók kialakulása és a D-vitamin immunválaszra gyakorolt hatásának kapcsolata magyarázhatók mind az elsődleges, mind a szerzett immunitás vonatkozásában.

Az intervenciós vizsgálatokkal egyértelműen azonban sem a légúti betegség kialakulási gyakoriságára, sem a betegség kedvezőbb lefolyására biztos következtetések levonása nem lehetséges, bár, a vizsgálatok többsége a teóriát erősíti (8). Az intervenciós vizsgálatok többsége a D-vitamin jótékony hatását bizonyították hepatitis-C fertőzésekben, interferon kezelésre adott válaszreakcióban (I), HIV-betegekben és sepsisben (12).

A D-vitamin-hiány, illetve a D-vitamin normális koncentrációjának meghatározása mind a mai na-

pi nem egységes. A biztosan D-vitamin-hiányos tünetek megjelenése 20 ng/ml-nél alacsonyabb szérumkoncentrációnál várható.

A D-vitammal hatása van az autoimmun folyamatok regulálására. Bizonyos autoimmun betegségek eltérő gyakoriságúak, és észak-dél irányban csökkenő tendenciájúak. A napfény-expozíció és ennek következtében a D-vitamin-koncentráció mértéke egészséges emberekben hasonló mintázatot mutat. Ezzel összefüggésben változhat a reumatooid arthritisben szenvedők betegségaktivitása (9) vagy az allergiás betegségek gyakorisága (13, 14).

C-vitamin immunológiai hatásai

Kevesebb mint napi 10 mg C-vitamin-bevitel esetén skorbut alakul ki. C-vitamin-hiányban a jól ismert klinikai kórkép, a szervezetben a C-vitamin hidroxilációs folyamatok kofaktoraként – ezek közül a legfontosabb a prolin és a lizin hidroxilációja – elégtelen a kollagén szintézishez vezet. A C-vitammal fontos szerepe van a dopamin–noradrenalin átalakításában is.

A C-vitamin antioxidáns hatása kifejezett lehet, ha a szervezetet oxidatív stressz éri. Virális vagy bakteriális fertőzés során az aktivált fehérvérsejtekből felszabaduló reaktív oxigén és nitrogén gyökök oxidálják az extracelluláris C-vitammal. Ez a hatásmechanizmus magyarázza a tüdőgyulladásos, vagy egyéb fertőzésben szenvedő alacsonyabb C-vitamin koncentrációját. A fizikális megterhelés hasonló képpen fokozhatja a C-vitamin-igényt.

Hemilä (15, 16) több tanulmányában vizsgálta a C-vitamin immunológiai hatását. Megállapította, hogy a C-vitamin immunválaszra gyakorolt hatását antioxidáns tulajdonsága révén fejti ki a sejtmembrán felszínén zajló oxidált E-vitamin redukálása során. Jelentős hatással van továbbá a phagocyták migrációjára és kemotaxisára és az interferon képződésre – mint ahogy tanulmányában *Goetzl* (1974) és *Siegel* (1975) –, valamint a monocyták adhéziós molekuláinak génexpressziójára, *Rayment* (2003) tanulmányára hivatkozva.

Amit stressz állapotban lévő felnőtteknél C-vitamin adagolása jelentősen csökkentette a megfázásos betegségek kialakulásának kockázatát, illetve szintén *Hemilä* 2008-as tanulmánya szerint jelentősen csökkentette a tetanus halálos kimenetelének rizikóját (17).

Meghűléses betegségek kialakulásának gyakoriságára normál populációban a C-vitammal meggyőző hatása nem volt. Azonban hurutos időszakban intenzív fizikai megterhelésnek kitett felnőttek esetében C-vitamin terápiás alkalmazásának lehet kedvező hatása (18). A nagyszámú és egymásnak is ellentmondó vizsgálati eredmények értékelhetőségénél a tanulmányok heterogén betegcsoportjai és



különböző végpontjai nehezen értékelhetővé te-
szik.

A tanulmányok nem mondanak ellent azon megfigyelésnek, hogy a C-vitamin alkalmazása kedvezően hathat a pneumóniák lefolyására bizonyos körülmények között. Ilyen lehet például a rossz szocioekonomikus környezetben élők alacsony C-vitamin fogyasztása. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy C-vitamin esetében az átlagos „nyugati étrend” relatív magas C-vitamin-bevitelt biztosít. A kórházban kezelt vagy krónikus betegségben szenvedők C-vitamin-szintje gyakran szuboptimális.

A C-vitamin készítmények ár/érték aránya jó, túladagolása esetén mellékhatása nem súlyos, a terápiás ablak széles. Az egészséges táplálkozás elveit betartó fehérje–energia beviteli szükségletnek megfelelő táplálkozás esetén a táplálkozási egyensúlyban lévő szervezet számára a meghűléses betegségek megelőzésében vagy gyógyításában a C-vitamin-adagolásnak szükségességét bizonyító erejű tanulmányok nincsenek, a tüdőgyulladásos folyamatok súlyosságát – különösen más betegségekhez csatlakozó, kórházi pneumóniák esetén a C-vitamin terápiának lehet gyógyulást segítő hatása.

Az A-vitamin és annak immunológiai hatásai

Az 1900-as évek óta ismert a retinoidok (retiensav és a retinol, A-vitamin) immunkompetens hatása. Szerepük van a fertőzésekkel szembeni védekezésben, az immunglobulin-termelésben, antitumor aktivitásúak, közreműködnek az immunsejtek érésében, hatással bírnak a citokinek közül a monocyták általi IL1-, IL6-termelésében a B-lymphocyták érésében és proliferációjában (19).

A köldökvér B-sejtjeinek differenciálódását és annak IgM-szintézisét fokozzák, direkt hatással bírnak a T-sejt aktivitására, és érett B-sejtek esetében is fokozzák annak immunglobulin-G termelését (20, 21).

Az A-vitamin túladagolása több mint 500 000 IU/nap alkalmazása esetén alakulhat ki, különösen vesztélyes lehet az élet első 6 hónapjában a nagy ku-

tacs elődomborodásával, agynyomás-fokozódással és irritabilitással jár (22).

A 2. táblázatban foglaltuk össze a táplálkozás során szükséges A-vitamin ajánlott mennyiségét és a toxikus tünetek kialakulása nélküli bevitel felső határát.

Két intervenciós tanulmány vizsgálta az A-vitamin hatását csecsemőkorban, illetve egy tanulmány várandósoknál. Metaanalízisek (23) többsége nem bizonyított kedvező hatást sem a várandós édesanyák, sem a kisdedek fokozott A-vitamin fogyasztását követően obstruktív légúti betegség kialakulására, egy tanulmány azonban A-vitamin (de nem β -karotin) terhelességi alkalmazása során gyermekek kedvezőbb légzésfunkciós eredményéről számolt be nepáli gyermekeken (24).

Az A-vitamin immunmoduláló hatását vizsgálták atopiás dermatitisre (25), az A-vitamin adagolásának időzítése és beviteli formájától, valamint a D-vitamin esetében a VDR és VDBP polimorfizmustól függően írtak le összefüggést, vagy nem találtak összefüggést a vizsgált vitaminok és az atopiás betegség között.

Cink (Zn) és az immunválasz

A cink több mint 100 enzimben prosztetikus csoport. A pajzsmirigyhormonok és a szteroid hormonok receptor fehérjéinek, valamint a kalcitriol és az A-vitamin sejt receptor fehérjéinek is fontos része.

A DNS transzkripció indításáért felelős fehérje szintén Zn-kötést is tartalmaz.

Az emberi verejték viszonylag magas cinkkoncentrációjú, így a trópusi, szubtrópusi környezetben élőknel a fokozott cinkvesztés, illetve a hántolatlan gabonamagvak fogyasztásából származó rossz felszívódású cink miatt ezen népességben gyakoribb a rosszabb sebgyógyulással és érzés, szaglás csökkenésével járó valódi cinkhiány.

A növényi cink rosszabb felszívódása miatt vegetáriánusoknak a cink szükséglete is magasabb. 8 éves életkorban kb. 2–5 mg/nap, 18 éves életkorig pedig napi 10 mg cinkre van szükségünk.

Az utóbbi 20 évben a cink kiterjedt immunfunkciós hatásait vizsgáló tanulmányok készültek.

Zn hiányában több proinflammatorikus citokin termelődik, és fokozódik az aktív szabad gyök képződése. Kevesebb a korai B-sejtek száma, és T helper sejt diszfunkció alakul ki.

Túl sok, 10–25 mg/nap cinkbevitel esetén csökken a szervezet rézszintje, T- és B-sejt száma, valamint direkt macrophagaffinitás-csökkenésről számoltak be (26, 27).

A szervezet cinktartalmának klinikai hatását vizsgálták rhinovírus okozta náthás megbetegedés időtartamának és súlyosságának alakulására. Hemilä

2. táblázat: Az A-vitamin-szükséglet gyermekkorban

	Felső limit µg/nap	Ajánlott bevitel (RNI) µg/nap
1–3 hó	900	350
4–6 hó	1800	400
8–12 hó	3000	500
1–18 év	4500	500



(28) cink preventív alkalmazásával kedvező hatást tudott elérni e betegségben.

Újonnan diagnosztizált IBD-s gyermekeknél már a betegség kezdetekor a betegek 40%-ában cinkhiány is kimutatható volt, és a betegség folyamán akár a betegek 75%-ban tapasztaltak D-vitaminhiányt. 155 felnőtt Crohn- és 17 colitis ulcerosás betegnél a szervezet cinkszintje a betegség alakulásával kapcsolatot nem mutatott. Az IBD aktivitásának megítéléséhez azonban a betegek D-vitamin-szintjének vizsgálata hasznos volt, mert korrelált az aktivitással (29).

Összegzés

A szervezet immunfolyamatainak optimális működéséhez optimális tápláltsági állapot szükséges.

Akár a protein-energia hiány okozta malnutríció, akár az A-, C- vagy D-vitamin, illetve a Zn szervezetben tapasztalható működéshez elégséges koncentrációjához képest hiányzó mennyiségben elérhető, melynek következtében kialakuló csökkenő immunválasz a makro- vagy mikrotápanyag abszolút vagy relatív hiányállapotának egyik jele, tünete lehet. A teljes vitamin-, illetve cinkhiányra jellegzetes klinikai képek helyett relatív vitamin- vagy mikroelemhiányban döntően a szervezeti immunválasz eltérései hívják fel a figyelmet a malnutrícióra.

Az egyén aktuális állapotára vagy kórállapotára jellemző vitamin és mikrotápanyagok valódi szükségletének meghatározása nem egyszerű feladat.

Gyakran az epidemiológiai kutatások eredményeiből adódó következtetések vagy a hipotézisek igazolására szolgáló állatkísérletes eredmények elmentmondásban állnak az intervenciós vizsgálatok eredményeivel. Kellő esetszámú, jól körülhatárolt, homogén betegcsoporton végzett, lehetőleg egyetlen tényező hatását vizsgáló, prospektív tanulmányok száma kevés, vagy teljességgel hiányzik. A nem egységes szempontok szerint folytatott vizsgálatok statisztikai elemzése a meggyőző evidencia szintjét nem éri el.

Abszolút vagy relatív malnutríciós helyzet kialakulásának gyanúja esetén az A-, D-vitamin- és Zn-ellátottságra vonatkozóan mérésen alapuló vizsgálatok elvégzése ajánlott. A C-vitamin esetében a változatos étrendet fogyasztó, az egészséges táplálkozási elveknek megfelelő mennyiségű zöldség-gyümölcs fogyasztása mellett hiányállapot kialakulási valószínűsége csekély. A szervezet igényét meghaladó A-, D-, C-vitamin vagy cink bevitel, a szervezet „túltelítése” bizonyított klinikai immunológiai előnyökhöz nem vezet.

A-vitamin-készítmények fogyasztásának elsöprő sikerét a készítmények viszonylagos olcsósága, a széles terápiás ablak miatti biztonságos alkalmazhatóság okozza, és az az egyre közkeletűbb felfogás, hogy a vitaminkészítmények természetes és természetes eredetűek.

A terápiás céllal alkalmazott A-, C-, D-vitamin, illetve cinkszükséglet megállapításához szakmai ismeretek, az alkalmazás körülményeinek, illetve az alkalmazni kívánó egyed jellemzőinek, valamint bizonyos laboratóriumi paramétereknek ismerete szükséges.

Summary

Nutrition, immunity and infections in childhood

E. Tomsits; 2nd. Dept. of Pediatrics of Semmelweis Univ.

Over the past 30 years, several systematic studies have demonstrated that the deficiency of certain nutrients has a significant effect on the immune response, especially in children. Protein-energy malnutrition reduces the number and function of T cells, phagocyte function, and reduces the immunoglobulin and complement response to infections. Among the micronutrients in the immune response - depending on age and medical condition -, vitamins D, C, and A, as well as micronutrient Zinc have prominent roles, although with varying degree of evidence. Knowledge of the interaction between nutrition and the immune response is important, both clinically and regarding public health as well, for the professional use of various dietary supplements.

KEYWORDS malnutrition, immune response, micronutrients, vitamins

Útravaló tudnivaló

- A fehérje-energia hiányos alutápláltság súlyos immunfunkció-károsodást okoz.
- A mikrotápanyagok, különösen a cink és a vitaminok, kiemelten az A-, C-, D-vitamin abszolút vagy relatív hiánya rontja a szervezeti immunválaszt.
- Az egyén vitaminigényét számos tényező befolyásolja, így pl. genetikai tényezők, életkora, környezete, táplálkozási szokásai, komorbiditások. Korai hiányállapot tünete lehet a kognitív funkciók és a



szervezet alkalmazkodó-, védekezőképességeinek károsodása, fertőzésekre való hajlama, súlyosabb infekciós betegségek, autoimmun vagy allergiás folyamatok.

- A vitaminok, mikrotápanyagok terápiás spektruma széles, de nincs kellő evidenciával bizonyított tény arra vonatkozólag, hogy a spektrum felső határának elérése, pláne meghaladása az immunválasz változásával összefüggésbe hozható bármiféle egészség előnnyel járna.

Irodalom

1. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP: Synergism of nutrition, infection and immunity. *Am. J. Clin Nutr.* 1997; 66:466-474
2. Koletzko B, et al: Guidelines on Paediatrics Espghan & Espen J. *Pediatr.Gasztroenterol Nutr.* 2005; 40:(S)1-87
3. Clancy N, et al: The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2013; 26(7):639-46.
4. Walker VP, et al: Cord Blood- vitamin D Status Impacts Innate Immune Responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6):1835-43.
5. Misawa Y, et al: Vitamin D3 Induces expression of human cathelicidin, and microbial peptid 18 in newborns. *Int. J. Hematol* 2009; 90:561-70.
6. Grant WB: Vitamin D Supplementation of Mother and Infant Could Reduce Risk of Sepsis in Premature Infants. *Early Hum Dev* 2010; 86:27.
7. Andjelkovic Z: Disease modifying and immunomodulatory effects of higher dose 1 α (OH) D3 vitamin in Rheumatoid Arthritis patients. *Clin. Exp. Rheumatol* 1997; 17:453-456.
8. Ludwig E, Kriván G: A D-vitamin-hiány és az infekciók. *LAM KID.* 2012. 2(3): 21-26.
9. Bodolay E: D-vitamin-szintézis autoimmun kórképekben a D-vitamin immunregulatorikus hatása. *Metabolizmus* 2011; 9:2.
10. Stoppelenburg AJ, von Hegedus H, Veld J: Defective control of vitamin D receptor-mediated epithelial STAT1 signaling predisposes to severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *The Journal of Pathology* 2014 232: 57-64
11. Moukorszel S et al: Maternal Vitamin D status and Infant infection. *Nutrients* 2018; 10: 111-120.
12. Villamor E, et al: A potential role for vitamin D on HIV infection. *Nutrition reviews*, 2006; 64: 2226-33.
13. Anderson P, et al: Vitamin D and Allergic Disease: Sunlight at the End of the Tunnel? *Nutrients* 2012; 4:13-28.
14. Kull I et al: Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic disease during childhood. *J.Clin Immunol* 2006; 118:1299-304.
15. Hemilä H, Louhiala P: Vitamin C for Preventing and Treating Pneumonia *Cochrane Database Syst Rev.* John Wiley and Sons Ltd 2013, DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002416
16. H. Hemilä H: Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *J. Ped. Infect. Dis.* 1997; 16:836-7. DOI: 10.197/00006454-199709000-00003
17. Hemilä H, P. Koivula P: Vitamin C for preventing and treating tetanus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. Issue 2. DOI: 10.102/ 14651858. CD006665
18. Douglas RM, Hemila H, D'Souza R, Chalker EB, Treacy: Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18(4):CD000980. DOI: 10.1002/14651858. CD000980.pub2.
19. Ballou M, Wang W, Shunan X: Modulation of B-Cell Immunoglobulin Synthesis by Retinoic Acid. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1996; S73-S81
20. Chandra RK: Nutrition and the immune system. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66:460s-463s
21. Chandra RK, et al: Nutrition and Immunology: From the Clinic to Cellular Biology and Back Again. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58(3):681-683.
22. Francisco A, et al: Acute toxicity of vitamin A given with vaccines in infancy. *Lancet* 1993; 342:526-527.
23. Garcia-Larsen V, et al: Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* 2018. 1-25 DOI:10.1371/Journal. Pmed12002507
24. Devakumar D et al: Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on lung function in mid-childhood follow-up of a double-blind randomised controlled trial in Nepal. *EUR. Resp. J.* 2015; 45(6):1566-75.
25. Keill I, et al: Early-life supplementation of vitamin A and D in water-soluble form or in peanut oil and allergic disease during childhood. *J. Clin. Immunol* 2006; 118: 1299-04.
26. Wessels I, Maywald M, Rink L: Zinc as a gatekeeper of immunofunction. *Nutrients* 2017. 25: (9) 12-15.
27. Roohani N, et al: Zn and its importance for human health: An integrative review. *J. Res. Med. Sci.* 2013; 18(2):144-157.
28. Hemilä H, Chalker E: Zinc for preventing and treating of common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 DOI: 10.1002/14651858 CD01: 12808
29. Mechie NC, et al: Serum Vitamin D but Not Zinc Levels Are Associated With Different Disease Activity Status in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Medicine (Baltimore)* 2019. 98(15): e15172.

Tesztkérdések

1. Milyen típusú malnutríció rontja a szervezet immunfunkcióját?

- a) protein-energia hiány
- b) vitaminok abszolút hiánya
- c) A-, C-, D-vitamin és Zn abszolút vagy relatív hiánya
- d) valamennyi a felsoroltak közül
- e) egyik sem a felsoroltak közül

2. Milyen tünetei lehetnek a mikrotápanyagok, vitaminok rövid távú hiányának?

- a) sejtmembrán-, DNS-károsodás
- b) fokozott szabadgyök-képződés
- c) munkabírás, immunfunkció és kognitív funkció csökkenése
- d) valamennyi a felsoroltak közül
- e) egyik sem a felsoroltak közül

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

A vese szerepe a makronutriensek anyagcseréjének szabályozásában

Arató András dr.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Arató András dr.

1083 Budapest, Bókay J. u. 53-54.

E-posta: arato.andras@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A vesék fontos szerepet játszanak a filtrált nutriensek metabolizmusában, amiben kiemelt jelentősége van a proximalis tubulusoknak. A dolgozat áttekintést ad arról, hogy a vese miként járul hozzá a fehérjék, aminosavak, zsírok és a szénhidrátok metabolizmusához. A fehérje tubularis reabszorpciójában a megalin és cubilin receptorok játszanak meghatározó szerepet. Ezeken a receptorokon keresztül reabszorbeálódik számos kötő fehérje is, így ez a rendszer szerepet játszik az ezekhez a fehérjékhez kötődő anyagok, így nyomelemek, vitaminok, lipidek és hormonok felszívódásában is. Normális esetben a vese kevésbé befolyásolja a lipoproteinek metabolizmusát, hiszen azok nagy molekulásúlya miatt nem filtrálódnak, de kóros körülmények között jelentős mennyiségben kerülnek a tubulus sejtekbe és ott károsító hatást fejtenek ki. Végül a tubularis glükóz metabolizmus kerül tárgyalásra.

KULCSSZAVAK nutriensek, proximalis tubulus, metabolizmus, megalin, cubilin

Bevezetés

A vese fontos szerepet játszik az intermedier anyagcsere homeostasisának fenntartásában. Erre viszonylag kevés figyelem irányul, sokkal inkább a máj, a vázizomzat és a zsírszövet jelentőségét hangsúlyozzák a nutriensek metabolizmusának szabályozásában. Mindez azt jelenti, hogy vese-elégtelenség esetén nemcsak azért kell számolni az anyagcsere-folyamatok zavart működésében, mert a vese vagy egyáltalán nem, vagy csak korlátozottan képes a toxikus anyagcsere-termékek kiválasztására, hanem azért is, mert zavart szenved az egyes nutriensek metabolizmusa is. Mindezek alapján érdemes részletesebben áttekinteni a vese szerepét a makronutriensek anyagcseréjének szabályozásában.

Aminosavak

A vérplazma szabad aminosavjai a glomerulusokon keresztül több mint 50 g/nap mennyiségben filtrálódnak. Ezért nagy jelentősége van annak, hogy a filtrált aminosavakat a proximalis tubulusok reabszorbeálják, vagyis azok a vizelettel ürülve

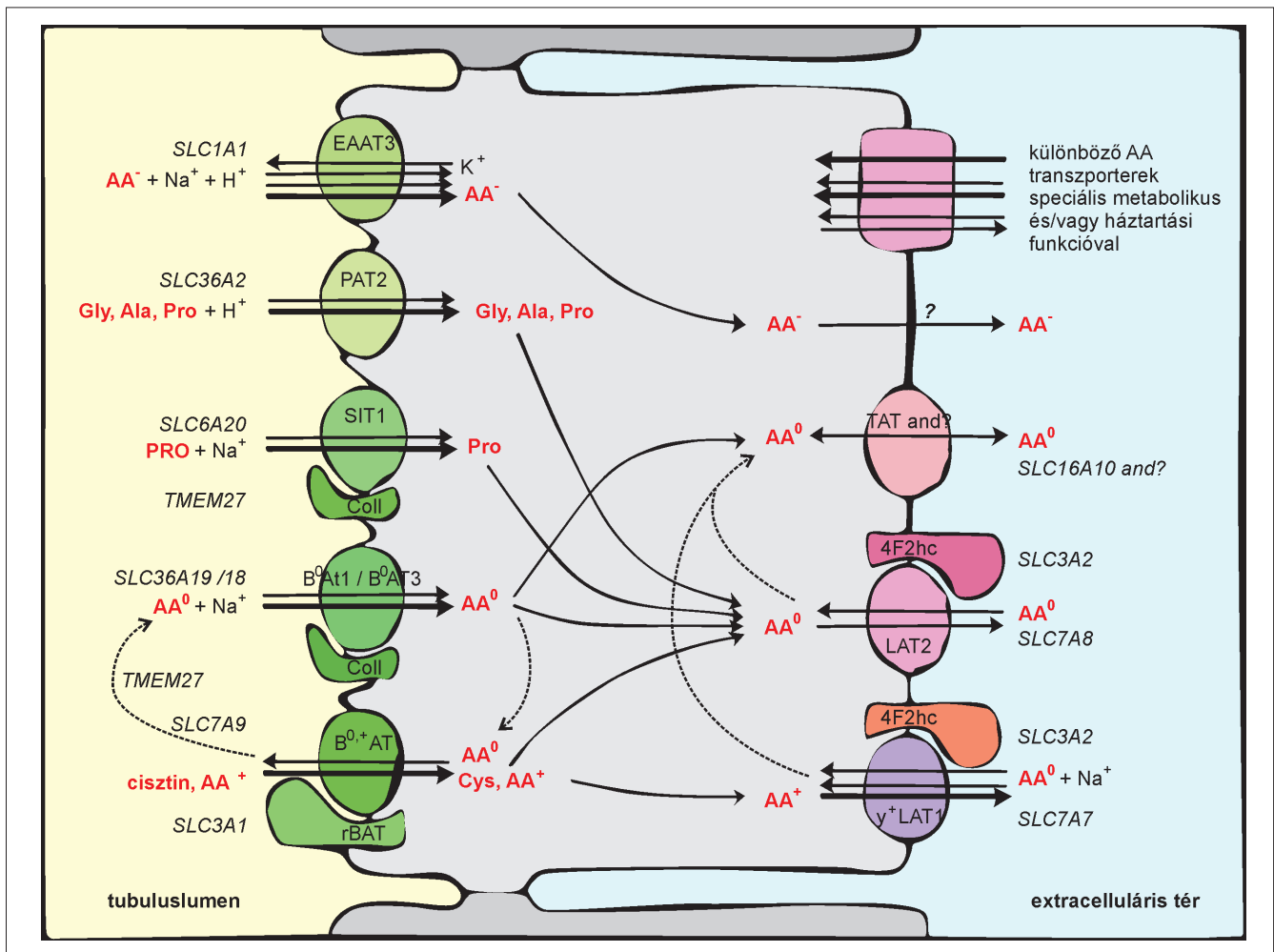
nem vesznek el a szervezet számára. Az aminosavak egy része a vese tubularis lumenéből a proximalis tubulussejteken át transepithelialisan kerül az extracelluláris térbe. Az aminosavak másik részét pedig az epithelialis sejtek a saját működésükhöz használják fel (housekeeping funkció). Bonyolult aminosavakat a tubulussejtek speciális célra alakítanak át, így például a glutaminból ammónia képződik, ami szubsztrátot jelent a tubularis sejteknek a protonszekrécióhoz, vagy glicinből, ciszteinből és glutaminsavból glutation szintetizálódik. Az aminosavak közül elsősorban a glutamin vesz részt a glukoneogenezisben. Említést érdemel még a az arginin képződése citrullinból és a tirozintermelés a fenilalaninból (1).

Az egyes aminosavak reabszorpciója különböző transzportereken történik a tubulussejtek luminalis brush border membránján. Így más transzporter veszi fel a neutrális, a negatív töltésű, anionos és a pozitív töltésű, kationos aminosavakat. Ugyanezeknek az aminosavaknak a távozása az extracelluláris térbe a basolateralis membránon keresztül más transzportereken történik (1. ábra). A szabad aminosavak több mint 80 százaléka neutrális töltésű, felvételük a luminalis oldalon egy Na^+ és neutrális aminosav kotranszporterrel (SLC6A20)

keresztül koncentrációgradienssel szemben történik. Amennyiben ez a transzporter nem megfelelően működik, akkor a neutrális aminosavak kiürülnek a vizelettel. Ez történik az autoszomális recesszíven öröklődő Hartnup-betegségben (2). A pozitív töltésű aminosavak (hisztidin, lizin és arginin) és a cisztin felszívódása elektrokémiai gradiens irányában történik a luminalis oldalon, az SLC31 transzporterén keresztül. A negatív töltésű aminosavak felvételét pedig (aszparaginsav, glutaminsav) az SLC1A1 kationos aminosav + Na^+ + H^+ kontranzporter végzi, amelyen keresztül az aminosav három Na^+ -ionnal és egy protonnal kerül a tubulussejt belsejébe egy K^+ -ionnal kicserélődve. A proximális tubulus sejtjeinek basolateralis részén is különböző transzporterek végzik a neutrális, a kationos és az anionos aminosavak transzportját a sejtből az extracelluláris térbe. A neutrális aminosavak transzportja az SLC16A10, a kationosoké az SLC7A7 csatornákon keresztül pontosan ismert.

Fehérjék

A 66 kilodalton molekulasúlyú albumin glomerulus filtrációs koefficiense a vesében 0,0006, ebből következik, hogy a filtrált albumin mennyisége naponta 3,3 gramm, aminek 71%-a a proximális tubulusokban, 23%-a a Henle-kacsban és a distalis tubulusokban, míg 3%-a a gyűjtőcsatornában szívódik fel. Tehát a vizeletben normális esetben az ürített albumin mennyisége nem haladja meg a 100 milligrammot. Nephrosis-szindrómában a glomerularis filtrátumba naponta összesen 36 és 108 gramm közötti proteinmennyiség kerülhet, amiből maximálisan 20 g tud naponta felszívódni a proximális tubulusokban. Mindebből látható, hogy a tubularis protein reabszorpciónak igen fontos szerepe van a fehérjeháztartás homeostasisának biztosításában. A proximális tubularis epithelialis sejtjein a proteinfelvételt két receptor végzi, a megalin és a kubilin. A megalint már 1982-ben azonosították, mint a Heymann-nephritis autoantigénjét (3). Később pontosan meghatározták en-



1. ábra: Az aminosavak reabszorpciója a proximális vesetubulussejteken. Az ábrán láthatóak az egyes transzporterek humán génjei is (pl. SLC6A19). Az ábra Verrey F. et al. Eur J Physiol 2009, 458, 53-60. közleményéből átvéve, a szerző engedélyével (AA0: neutrális aminosavak, AA- anionos aminosavak, AA+ kationos aminosavak)



nek 600 kD molekulásúlyú, 4655 aminosavat tartalmazó glikolizált receptornak a szerkezetét. A megalin négy extracelluláris, egy transzmembrán és egy intracelluláris domént tartalmazó fehérje, ami az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) receptor családba tartozik. A megalin bőségesen expresszálódik a proximális tubulussejtek apicalis membránjában, vagyis a brush borderben, az endocyticus vesiculákban és a dens apicalis tubulusokban található (4).

A kubilin szintén a proximális tubulusok epithelialis sejtjeinek proximális részén extracellulárisan helyezkedik el és a megalinnal együtt expresszálódik, molekulásúlya 460 kD. A kubilin pontos membrán lokalizációjához szükséges a 38–50 kD molekulásúlyú amnionless is, ami egy transzmembrán protein. Az amnionless felelős a kubilin membránhoz szállításához is.

A megalin- és a kubilinreceptorok kötik meg a fehérjeligandokat, vagyis ezek a receptorok fontos szerepet játszanak a proximális tubulusok fehérje reabszorpciójában, fehérje ligandjaikat az 1. táblázat foglalja össze. A táblázatból leolvasható, hogy ezeknek a ligandoknak jelentős része kötőfehérje, ami vitaminokat lipideket és hormonokat szállít, de megtalálhatók közöttük többek között fehérje hormonok, növekedési faktorok, enzimek, enzim inhibitorok és az immurendszer működésében szerepet játszó fehérjék is.

A megalint kódoló *LRP2* gén mutációi a megalin részleges vagy teljes hiányát okozhatják. A ritka autoszómális recesszív Donnai-Barrow facio-oculo-oto-renalis szindrómában alacsony molekulásúlyú proteinuria mutatható ki, megfigyelhető többek között a D-vitamint kötő fehérje, a β 2-mikroglobulin és az apolipoprotein-A-I fokozott ürítése (5).

A megaloblastos anaemiát okozó autoszómális lmerslund Gräsbeck-szindrómát a kubilin vagy az amnionless gén mutációja okozza. Ebben a körképben B_{12} -vitamin-hiány mutatható ki, mert az intrinsic faktor, ami a B_{12} -vitamint szállítja, nem tud felszívódni a vékonybélben (6).

Lipidek

Annak ellenére, hogy a nagyobb HDL és LDL lipoproteinek megalin- vagy kubilinligandok, felvétele a proximális tubulusok epithelialis sejtjeibe limitált normális veseműködés esetén, hiszen ezek a lipoproteinek túl nagy molekulásúlyúak ahhoz, hogy bekerüljenek a glomerulus filtrátumba. Ebből következik, hogy még a legkisebb lipoprotein particulumok, így a lipidszegény pre- β HDL is csak nagyon kis mennyiségben filtrálódik (7). A kis apolipoproteinek és apolipoprotein-fragmentumok azonban átjuthatnak a glomeruluson, mint az apoA-I és az ApoH (1. táblázat). Erre utal az is, hogy Fanconi-szindrómában, amikor károsodik a proteinreabszorpció a tubulusokban, ezeknek az apoproteineknek megnő a koncentrációja a vizeletben.

Veseelégtelenség esetén változik a plazma lipoproteinmetabolizmusa. Ilyenkor megnövekszik az apoB48-tartalmú lipoproteinmaradványok plazmakoncentrációja, Egyidejűleg csökken a lipoprotein-lipáz gén expressziója is. Mindezek a változások a VLDL plazmaszintjének emelkedéséhez vezetnek. Veseelégtelenségben csökken a HDL és a HDL-apoA-I szintje is (8).

Mint az fentebb említésre került, az albumin viszonylag jelentős mértékben filtrálódik az egészséges vesén is. Ismert, hogy albumin a zsírsavak fő

1. ábrázat: A megalin- és a kubilinligandok csoportosítása

Fehérjecsoport	Megalín	Kubilín
Vitamint szállító proteinek	transzkobalamin- B_{12} -vitamin D-vitamin-kötő fehérje retinolkötő fehérje folátkötő fehérje	intrinsic faktor- B_{12} -vitamin
Egyéb szállító fehérjék	albumin mioglobulin hemoglobin laktoferrin szelenoprotein-P metallotionein neutrofil gelatinázasszociált lipokalin transztiretin szexhormon-kötő globulin	albumin mioglobulin hemoglobin transzferrin
Lipoproteinek	apolipoprotein-B apolipoprotein-E apolipoprotein-J/clusterin apolipoprotein-H apolipoprotein-M	apolipoprotein A-I high-density lipoprotein



transzportere a plazmában, így érthető, hogy a proximális tubulusokban az albuminnal együtt a zsírsavak is felszívódnak. Amennyiben a vesékbe így több szabad zsírsav (FFA) kerül, mint az energiaigénye, akkor a többletből trigliceridek képződnek, amelyek a sejtekben intracelluláris lipidcseppek formájában figyelhetők meg. Az FFA megnövekedése a proximális tubulussejtekben fokozott béta-oxidációhoz vezet, ami kompetitív módon gátolja a mitokondriumokban a glutamin oxidációját, így csökkentve az ammóniumképződést (9). Természetesen mindez akkor fordul elő, ha az albumin glomerularis filtrációja megnő, elsősorban nephrosis szindrómában.

Glükóz

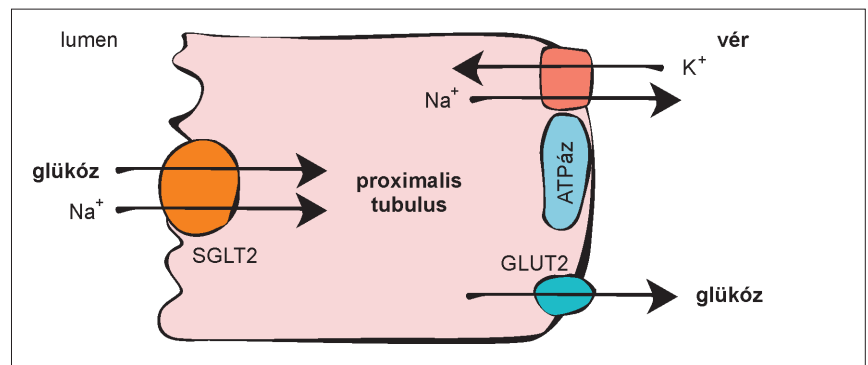
A szénhidrát-anyagcsere szabályozásában a proximális tubulus epithelialis sejtjei nagyon fontos szerepet játszanak. A naponta képződő **180 liter** glomerulusfiltrátumból átlagos 5 mmol/l plazmaglükózkoncentráció esetén 162 g szívódik vissza, és így a vese igen fontos szerepet játszik az éhgyomri normális glükózkoncentráció fenntartásában. A glükóz reabszorpcióját egy nagyon hatékonyan működő transzport rendszer végzi. A glükóz 90 százalékának felszívódása a tubulussejtekbe a nátrium-glükózkotranszporter- (SGLT) 2-ön történik. Az SGLT2-transzporter egy nagy kapacitású, de alacsony affinitású glükóztanszporter. Ez a luminalis oldalon elhelyezkedő transzporter a glükóz tubulussejtbe történő felvételét az elektrokémiai nátriumgradienshez kapcsolja, ami lehetővé teszi a glükóz passzív felszívódását a tubulussejtbe. Természetesen a nátrium sejtbe irányuló elektrokémiai gradiensének fenntartásához a tubulussejt basolateralis oldalán elhelyezkedő $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPáz}$ pumpa működése szükséges, ami a sejtekből a nátriumot kipumpálja a véráramba. A glükóz pedig a szintén a sejt basolateralis oldalán elhelyezkedő GLUT2 transzportere keresztül kerül a véráramba (2. ábra) (10).

A glükóz fennmaradó 10 százalékának felszívását a nagy affinitású, de alacsony kapacitású SGLT1 transzporter végzi. Ez a transzporter a proximális tubulu-

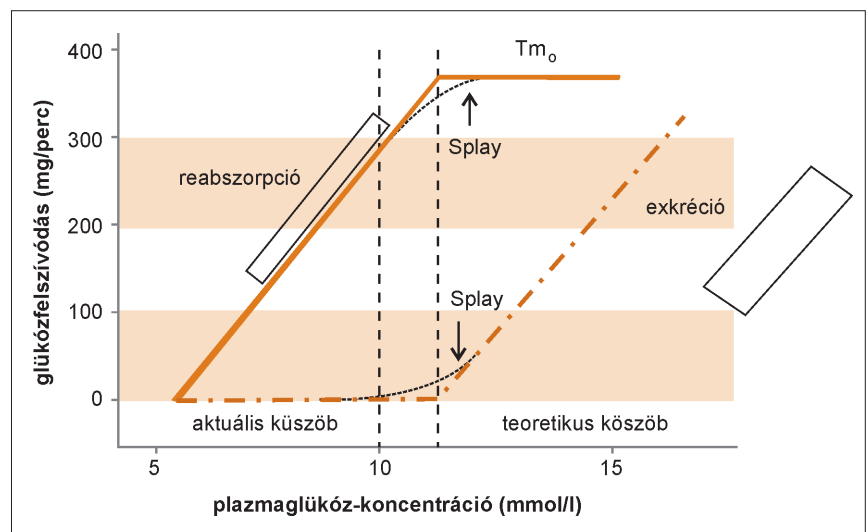
sok distalisabb részén mutatható ki, ahol már a glükózkoncentráció alacsonyabb.

Fiziológiás körülmények között az SGLT1 és az SGLT2 transzportereken keresztül az összes glomerulusok által filtrált glükóz visszaszívódik. Növekvő plazmaglükóz-koncentráció esetén hozzávetőlegesen 11 mmol/l-ig, az elméleti küszöb, megtörténik a glükóz majdnem teljes reabszorpciója. Azért nem a teljes, mert az egyes nephronokban ez a küszöb nem teljesen egyforma, egyesekben ez a küszöb alacsonyabb, másokban pedig magasabb. Ebből az következik, hogy aktuális küszöb, amikor már a vizeletben megjelenik a glükóz, 10 mmol/l alatt van, vagyis az ürített glükóz mennyisége fokozatosan, nem lineárisan emelkedik az aktuális és az elméleti küszöb között, vagyis grafikusán ábrázolva a két küszöb között az ürített glükóz mennyisége görbületet (splay) mutat (3. ábra).

A glükóz maximális reabszorpciója (T_mG) a tubulusokban 375 mg/perc egészségesekben. Hasonlóan a glükóz vizelettel történő exkréciójához, a T_mG -nek sincs egy meghatározott pontja, hanem az aktuális és a teoretikus küszöb között egy foko-



2. ábra: A glükóz transzportja a vese proximális tubulus sejtjében



3. ábra: A glükóz reabszorpció mechanizmusa a proximális tubulusban. Részleteket lásd a szövegben. (T_mG = maximális glükózreabszorpció, Splay: görbület)



zatos átmenet van. Igazolást nyert, hogy az 1-es és 2-es típusú diabetesben egyaránt a TmG körülbelül 20 százalékkal növekszik, és megfigyelhető volt mind az SGLT2 és a GLUT2 transzporterek mRNS és protein expressziójának a fokozódása (11). Az evolúció folyamán célszerű volt annak a kialakulása, hogy az összes filtrált glükóz felszívódjon, hiszen a szervezet így elkerüli az energiavesztést, amikor csak kevés tápanyag áll rendelkezésre. Diabetes esetén azonban ez az egyébként kedvező szabályozás fokozza a hyperglykaemiát, ami hozzájárul a szénhidrátanyagcsere szabályozás zavarához. Érthető módon az SGLT2 aktivitásának fokozódása diabetesben felvetette annak a lehetőségét, hogy ennek a transzporternek a gátlásával csökkentsék a hyperglykaemiát, ami a klinikai gyakorlatban be is vált. Így például az SGLT2-gátló dapagliflozin napi 60–80 g vizelettel történő cukorvesztést okoz.

A vesetubulusok epithelialis sejtjein inzulinreceptor-expresszió is kimutatható. Igazolást nyert, hogy szelektíven csak a proximális tubulus epithelialis sejtjeit érintő inzulinreceptor knock out egerekben magasabb az éhgyomri plazma-glükózszint és a tubulussejtekben fokozódik a

glukoneogenezis is. Mindez arra utal, hogy fiziológiai körülmények között a vese proximális tubulus sejtjeinek inzulinreceptorai is modulálják a glükóanyagcserét (12).

Következtetés

Az előzőekben leírtakból kiderült, hogy a vese igen fontos szerepet játszik a nutriensek anyagcseréjének szabályozásában, ami nélkülözhetetlen a szervezet homeostasisának a fenntartásában. Érthető, hogy veseelégtelenségben, különösen annak előrehaladott stádiumaiban ebben jelentős zavar képződik, aminek következtében a csecsemőkben és gyermekekben nemcsak egyszerűen protein-energia malnutríció (PEM) jön létre, mint egészségesekben csökkent protein- és energiabevitel esetén, hanem beavatkozás nélkül súlyos sorvadás alakul ki növekedési elmaradással. Erre az állapotra jellemző a zsírtmentes testtömeg, azon belül elsősorban a vázizomzat tömegének a csökkenése, a sarcopenia, vagyis protein-energia sorvadás (protein-energy wasting, PEW) alakul ki.

Summary

The role of kidneys in the regulation of macronutrients' metabolism

András Arató; Ist Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Kidneys are important in the metabolism of nutrients in which the proximal tubules are particularly significant players. The paper reviews the renal contribution to the metabolism of amino acids, proteins, lipids and carbohydrates. Megalin and cubilin receptors are indispensable in the tubular reabsorption of proteins. Through these receptors binding proteins are also reabsorbed, so this system is mandatory in the tubular absorption of trace elements, vitamins, lipids and hormones. Normally the renal metabolism of lipoproteins are insignificant as they are not filtrated of because of their high molecular weight, but among pathological conditions they absorbed in high quantity to the tubular epithelial cells impairing them. At last, an overview about the the tubular glucose metabolism will be presented.

KEYWORDS nutrients, proximal tubules, metabolism, megalin, cubilin

Útravaló tudnivaló

- A vese fontos szerepet játszik fiziológiai körülmények között a nutriensek metabolizmusában, amire eddig viszonylag kevés figyelem fordult.
- Kulcsszerepe van a fehérje tubularis abszorpcióját biztosító megalin- és kubilinreceptoroknak. Közvetve ezek a receptorok a kötőfehérjék transzportja révén számos nyomelem és vitamin felszívódását is biztosítják.
- A vese glükózmétabolizmust szabályozó mechanizmusai célpontot jelentenek a diabetes mellitus kezelésében.

Irodalom

1. Verrey F, Singer D, Ramadan T et al: Kidney amino acid transport. Eur. J. Physiol. 2009; 458:53-60.
2. Tojo A: The role of the kidney in protein metabolism: the capacity of tubular lysosomal proteolysis in nephrotic syndrome. Kidney Internat. 2013; 84:861-3.
3. Kerjachki D, Farquhar MG: The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982; 79:5557-81.
4. Nielsen R, Christensen EI, Birn H: Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human



- disease. Kidney Internat. 2016; 89:58-67.
5. Storm T, Tranebjaerg L, Frykholm C et al: Renal phenotypic investigation of megalin-deficient patients: novel insights into tubular reteinuria and albumin filtration. Nephrol. Dial. Transplant. 2013; 28:585-91.
 6. Storm T, Zeitz C, Cases O. et al: Detailed investigations of proximal tubular function in Imlerslund-Grasbeck syndrome. BMC Med. Genet. 2013; 14:111-22.
 7. Ekandarifar A, Fotoohi A, Mojtahedi SY: Nutrition in Pediatric Nephrotic Syndrome. J. Ped. Nephrology 2017; 5 (3) <http://journals.sbm.ac.ir/jpn>
 8. Moestrup SK Bo N. :The role of the kidney in lipid metabolism. Curr. Opin. Lipidol. 2005; 16:301-6.
 9. Bobulescu IA: Renal lipid metabolism and lipotoxicity. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2010; 19:393-402.
 10. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S: The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes. Metabol. 2012; 14:5-14.
 11. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM et al: Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin dependent diabetes. Diabetes 2005; 54:3427-34.
 12. Tiwari S, Singh RS, Li L et al: Deletion of the insulin receptor in the proximal tubule promotes hyperglycemia. J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 24:1209-14.

Tesztkérdések

1. Az alábbi anyagok közül melyeknek a tubularis reabszorpciójában játszik szerepet a megalin vagy a kubilin

- a) glükóz
- b) aminosavak
- c) albumin
- d) nátrium
- e) Mindegyikben

2. Mennyi a glükóz tubularis reabszorpciójának maximális értéke?

- a) 25 mg/perc
- b) 100 mg/perc
- c) 250 mg/perc
- d) 375 mg/perc
- e) 500 mg/perc

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorvosok.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Merkely Béla, Becker Dávid (szerk.)

ÚJ! SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZAT



Jelen kiadvány számos ábra, kép, grafikon segítségével a klinikai alapoktól a legkorábbi diagnosztikus és terápiás eljárások bemutatásáig, a kardiológia területén érintettek széles körének szól, az orvostanhallgatóktól a szakorvosokig.

Oldalszám: 936 oldal
A két kötet Legendus ára: 16 000 Ft

www.semmelweis kiado.hu