

Granulomák előfordulási gyakorisága és szerepe 368 Crohn-beteg gyermekben

Müller Katalin Eszter dr.¹ ■ a Magyar Gyermekek IBD Regiszter résztvevői*
Lakatos Péter László dr.² ■ Papp Mária dr.³ ■ Veres Gábor dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹I. Gyermekgyógyászati Klinika,

²I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar,

II. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

Bevezetés: A granulomák kulcsszerepet töltenek be a gyulladásoz bélbetegségek diagnosztikájában. Nem tisztázott azonban jelentőségük a Crohn-betegség patogenezisében és klinikai megjelenésében. **Célkitűzés:** A szerzők célul tűzték ki a granulomák gyakoriságának és jelentőségének meghatározását a Magyar Gyermekkori Gyulladásoz Bélbetegség Regiszter alapján. **Módszer:** 2007. január 1. és 2010. december 31. között 368 Crohn-beteg adatait elemezték. **Eredmények:** A granulomák gyakorisága a diagnóziskor 31,4% (111/353) volt. A granulomák izolált megjelenése a felső gastrointestinalis rendszerben 2,5%, a terminalis ileumban 5% volt. A granulomás és a nem granulomás csoport között nem volt eltérés a fenotípusban és aktivitási indexben. Az immunmoduláns és a biológiai kezelés gyakorisága hasonló volt a két csoportban. **Következtetések:** A granulomák gyakorisága hazánkban megegyezik a nemzetközi tapasztalatokkal. Kiemelendő, hogy a terminalis ileumban vagy a felső gastrointestinalis rendszerben izoláltan talált granulomák 13 Crohn-beteg gyermekből egynél járultak hozzá a diagnózis felállításához. Ezek az adatok felhívják a figyelmet arra, hogy a béltraktus minden szegmenséből vett többszörös biopsziás mintavétel a diagnózis felállításához nélkülözhetetlen. *Orv. Hetil., 2013, 154, 1702–1708.*

Kulcsszavak: granuloma, gyermekkori, regiszter, Crohn-betegség, gyulladásoz bélbetegség

Frequency and characteristics of granulomas in 368 pediatric patients with Crohn's disease

Introduction: Epithelioid granulomas are one of the best histological criteria for distinguishing Crohn's disease from other inflammatory bowel diseases. However, the role of granuloma in the pathogenesis and clinical characteristics of Crohn's disease is unclear. **Aim:** The aim of the present study was to evaluate the frequency of granulomas and their association with clinical characteristics using the database of the Hungarian Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry. **Method:** Three hundred and sixty-eight children with Crohn's disease were registered between January 1st, 2007 and December 31st, 2010. **Results:** The frequency of granulomas was 31.4% (111/353) at diagnosis. Isolated granuloma in the upper gastrointestinal tract was detected in 2.5% of patients, while those in the terminal ileum was

*Arató András dr., I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; B. Kovács Judit dr., Heim Pál Gyerekkórház, Budapest; Balogh Márta dr., Markovszky Kórház, Szombathely; Bódi Piroska dr., Pándy Kálmán Kórház, Gyula; Czelecz Judit., Bethesda Gyerekkórház, Budapest; Csozászky Noémi dr., II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; Cseh Áron dr., I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; Dezsőfi Antal dr., I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; Gárdos László dr., Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg; Guthy Ildikó dr., Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jósza András Kórháza, Nyíregyháza; Harangi Ferenc dr., Balassa János Kórház, Szekszárd; Horváth Ágnes dr., Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém; Kis Ildikó dr., Szent Borbála Kórház, Tatabánya; Kovács Márta dr., Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr; Micskey Éva dr., Szt. János Kórház és Egyesített Észak-Budai Kórházak, Budapest; Nemes Éva dr., Gyermekgyógyászati Klinika, Debrecen; Polgár Marianna dr., Heim Pál Gyerekkórház, Budapest; Pollák Éva dr., Magyar Imre Kórház, Ajka; Rosta Ildikó dr., Albert Schweitzer Kórház, Hatvan; Schultz Károly dr., Balassa János Kórház, Szekszárd; Sólyom Enikő dr., Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Miskolc; Szabados Katalin dr., Hetényi Géza Kórház, Szolnok; Szabó Doloresz, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; Szakos Erzsébet dr., Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Miskolc; Szathmári Erzsébet dr., Kenézy Gyula Kórház, Debrecen; Szigeti Katalin dr., Bethesda Gyerekkórház, Budapest; Szűcs Dániel dr., Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged; Tamás Katalin dr., Budapest; Tárnok András dr., Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs; Tokodi István dr., Szent György Kórház, Székesfehérvár; Tomcsa Gabriella dr., Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jósza András Kórháza, Nyíregyháza; Tomsits Erika dr., II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; Tóth András dr., Szent László Kórház, Budapest; Tóth Gergely dr., Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs; Vajdovich Éva dr., Dr. Bugyi István Kórház, Szentés; Várkonyi Ágnes dr., Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged; Vass Noémi dr., Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged; Vörös Péter dr., I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

found in 5% of patients. There was no difference in location, behavior and disease activity indexes between patients with and without granulomas. Need for immunomodulators and biological therapy was similar in the two groups in the first year of diagnosis. **Conclusions:** The frequency of granulomas in this cohort was comparable to the frequency reported in other studies. Interestingly, granulomas in the terminal ileum or upper gastrointestinal tract contributed to the diagnosis of Crohn's disease in one of 13 children. These data indicate that multiple biopsies from multiple sites are essential for the diagnosis of pediatric Crohn's disease.

Keywords: granuloma, pediatric inflammatory bowel disease, Crohn's disease, registry

Müller, K. E., Hungarian Pediatric IBD Registry Investigators, Lakatos, P. L., Papp, M., Veres, G. (2013). [Frequency and characteristics of granulomas in 368 pediatric patients with Crohn's disease]. *Orv. Hetil.*, 154 (43), 1702–1708.

(Beérkezett: 2013. augusztus 26.; elfogadva: 2013. szeptember 16.)

Rövidítések

CD = Crohn-betegség; CU = colitis ulcerosa; EIM = extraintestinalis manifesztáció; IBD = (inflammatory bowel disease) gyulladós bélbetegség; HUPIR = (Hungarian Pediatric IBD Registry) Magyar Gyermekkori Gyulladós Béلبetegség Regiszter; PCDAI = Pediatric Crohn Disease Activity Index; PUCAI = Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

A Crohn-betegség (CD) diagnózisa klinikai tünetek, laboratóriumi, endoszkópos és szövettani eltérések alapján állítható fel. A granulomák jelenléte tekinthető az egyetlen szövettani elváltozásnak gyulladós bélbetegségben (IBD), amely alapján biztonsággal elkülöníthető a colitis ulcerosa (CU) és a Crohn-betegség. Megjegyzendő azonban, hogy granulomatosus intestinalis gyulladással nemcsak Crohn-betegségben találkozunk. Granulomatosus gyulladással a gyomor-bél traktusban CD mellett más – kevésbé gyakoribb – kórállapotokban is találkozhatunk, és ezeket a differenciáldiagnosztika során szem előtt kell tartanunk (1. táblázat). Az ötéves kor alatt talált intestinalis granulomatosus gyulladás során fel kell merülnie a krónikus granulomatosus betegségnek, míg kamaszkorban inkább az intestinalis lymphoma és a sarcoidosis okozhat differenciáldiagnosztikai nehézséget [1]. Az intestinalis tuberculosis igen ritka kórkép hazánkban, azonban immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeknél erre is gondolnunk kell.

1. táblázat | Intestinalis granulomával járó kórképek

Crohn-betegség
Sarcoidosis
Vasculitisek (Wegener-granulomatosus)
Krónikus granulomatosus betegség (CGD)
Hermansky–Pudlak-szindróma
Infekció
Yersinia
Campylobacter
Salmonella spp.
Chlamydia
Mycobacterium
Actinomyces
Whipple-kór (<i>Tropheryma whippelii</i>)

Ezek a kórállapotok hasonló laboratóriumi eredményekkel, klinikai tünetekkel, endoszkópos megjelenéssel jelentkezhetnek, mint a CD. Elkülönítésük nehéz feladat elé állíthatja a klinikust.

Irodalmi adatok szerint a granulomák gyakorisága CD-ben 15–70% között mozog [2, 3]. Bár a granulomák a Crohn-betegség diagnosztikájában kulcsszerepet játszanak, 1913-as első leírásuk óta mindmáig tisztázatlan szerepük a betegségben. Nem ismert keletkezésük körülménye CD-ben, és ellentmondások az irodalmi adatok között, hogy van-e jelentőségük a betegség klinikai megjelenési formájában, illetve prognózisában.

A felnőttkorban elvégzett vizsgálatok szerint a granulomás betegeknél gyakoribb az extraintestinalis manifesztáció (EIM), a perianalis betegség, az extenzív kiterjedés, a penetráló forma és a sebészeti beavatkozások igénye [4, 5, 6, 7]. Gyermekkorban alig néhány vizsgálatban elemezték a granulomák előfordulását, esetleges szerepét a klinikai megjelenésben. *Markowitz és munkatársai* a szigma-rectum területéről a diagnózis-kor vett mintákban talált granulomák alapján hasonlították össze a klinikai és prognosztikai tényezőket a granulomás és a nem granulomás CD-s gyermekekben (19 vs. 37). Adataik szerint a betegek kor és nem szerinti eloszlása nem különbözött, azonban a betegség kiterjedése és a perianalis laesiók gyakorisága nagyobb volt a granulomás csoportban. Átlagosan ötéves követés után megállapították, hogy a szisztémás szteroid, immunmoduláns iránti, valamint hospitalizációs igény hasonló volt. A sebészeti beavatkozások azonban a granulomás csoportban voltak gyakoribbak [8]. *Markowitz és munkatársai* által felvetett összefüggéseket csak részben igazolta *De Matos és munkatársainak* vizsgálata [9]. A biopsziás minták (a béltraktus teljes hosszából származó, endoszkópos minták) alapján 184 kezetlen CD-s gyermek 61%-ánál találtak granulomát. A nagyobb találati arány a biopsziák eltérő eredetéből adódhat. A granulomák jelenléte az ASCA-pozitivitással és a perianalis betegséggel mutatott szignifikáns összefüggést. A követés során a biológiai kezelés gyakoribb volt a granulomások körében, míg a sebészeti beavatkozások terén nem találtak különbséget. A kor, a nem szerinti

megoszlás, laboratóriumi leletek (CRP, hemoglobin, süllyedés), NOD2-mutáció, testmagasság z-score-ok nem mutattak érdemi különbséget. *De Bie és munkatársai* az európai gyermek-IBD-regiszter (EUROKIDS) adatait dolgozták fel. Négyezszázhuszonhét olyan gyermek – akiknél a diagnóziskor az alsó és a felső traktus minden szegmenséből történt biopszia – 43%-ánál találtak granulomát [10]. Hazánkban *Kovács és munkatársai* 1984–2006 között diagnosztizált Crohn-beteg gyermekek adatait elemezve a granulomák gyakoriságát (sebészeti és endoszkópos minták együtt) 47%-nak találták [11]. Ebben a közleményben a granulomák jelenléte szintén súlyosabb lefolyásra utalt a követés során: a sebészeti beavatkozások és a szövődmények kialakulása a követési idő alatt a granulomás csoportban gyakoribbak voltak.

Vizsgálatunkban a Magyar Gyermekek IBD Regiszter (Hungarian Pediatric IBD Registry – HUPIR) adatai alapján meghatároztuk a granulomák gyakoriságát, valamint elemeztük a granulomák és a betegség alapvető jellegzetességei (nem, kor, betegségaktivitás, növekedés, lokalizáció, extraintestinalis manifesztáció, családi halmozódás) közötti összefüggéseket. Továbbá az egy éves kontrollnál az immunmoduláns, biológiai kezelés igényét és a sebészeti beavatkozások gyakoriságát vizsgáltuk a granulomás és a nem granulomás betegek körében.

Módszer

A hazai Gyermekek IBD Regiszter 2007. január 1-jén indult. A prospektív adatbázis felépítésében 27 gyermek-gasztroenterológiai intézmény vesz részt, biztosítva az országos lefedettséget. A regisztrációhoz a részt vevő intézményekben minden újonnan kórismézett 18 év alatti, IBD-ben szenvedő gyermekről egy 76 paraméterre kérdező adatlap kerül kitöltésre a korábban ismertetteknek megfelelően [12]. Rögzítjük a betegek demográfiai adatait, a családi halmozódást (elsőfokú rokonság), az extraintestinalis manifesztációkat (arthritis, arthralgia, hepatopathia, primer szklerotizáló cholangitis, uveitis, stomatitis aphtosa, erythema nodosum, pyoderma gangraenosum), növekedési paramétereiket. A diagnózis megállapítása a klinikai kép, a képalkotó és szövettani leleteken alapul. A betegeknél rögzítésre kerül az endoszkópos (normális, abnormális) és a hisztológiai (normális, abnormális, granuloma) lelet. Az IBD lokalizációját a Montreali Kritériumok alapján állapítottuk meg [13]. A betegség aktivitását a PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index) alapján értékeltük [14].

2007. január 1. és 2010. december 31. között 339 Crohn-beteget regisztráltunk, akiket két alcsoportra bontva elemeztünk. Az első csoportban szerepeltek azok a betegek (N = 107), akiknél a diagnózis felállításkor granulomát találtak a hisztológiai vizsgálat során, a másodikba azokat soroltuk, akiknél granuloma jelenléte nem igazolódott (N = 232).

A két csoportot összehasonlítottuk kor és nem szerinti megoszlás alapján, valamint vizsgáltuk a gyermekek növekedési zavarát, az EIM és a családi halmozódás gyakoriságát, a betegség aktivitását, lokalizációját és viselkedését.

Az antropometriai adatokat az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat referenciaadatai alapján számítottuk. Növekedésmaradásnak tekintettük a testmagasság életkori átlagtól legalább –2 SD-vel való eltérését.

A folyamatos változók eloszlása nem volt normális a Kolmogorov–Smirnov-teszt alapján, ezért a csoportok összehasonlításánál Mann–Whitney-tesztet alkalmaztunk a folyamatos változók esetében (kor, aktivitás, antropometriai adatok). A két csoport összevetését a kategorikus változók (családi halmozódás, nemek, extraintestinalis manifesztáció) esetében χ^2 -teszttel végeztük. A számításokat MS Excel és SPSS 17.0 segítségével végeztük.

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásaitikai Bizottság engedélyével végeztük.

Eredmények

2007. január 1. és 2010. december 31. között 568 beteget regisztráltunk, közülük 368 Crohn-beteg (64,8%) volt, 15 betegnél nem volt adat a granulomák jelenlétéről. Ennek alapján 353 Crohn-beteg gyermek adatait dolgoztuk fel.

Granuloma 111 gyermeknél (31,4%) igazolódott a diagnózis felállítása során, ezek felénél a (hisztológiai vizsgálat alkalmával) többszörös granulomát (52, 14,7%) találtak. A CD-s gyermekek demográfiai és klinikai adatait a 2. táblázat mutatja be.

Granulomák diagnosztikai jelentősége

Granulomát 111 (31,4%) betegnél írtak le az alsó gastrointestinalis traktusban, míg a felső gastrointestinalis traktusban 14 esetben (4%). Lényeges, hogy a betegek 2,5%-ánál (n = 9) izoláltan a felső gastrointestinalis traktusban, 4,8%-ában (n = 17) izoláltan a terminalis ileumban találtak granulomát (3. táblázat).

Azon betegek száma, akiknél mind a 10 gastrointestinalis szakaszból történt mintavétel (nyelőcső, gyomor, duodenum, terminalis ileum, colon három szakasza, szigma, rectum) 107 volt. Közülük 43-nál találtak granulomát (40%), míg a fennmaradó betegek (n = 246) körében csak 66-nál (27%) igazolódott granuloma ($X(1) = 3,9, p = 0,048$).

Granuloma és a CD klinikai jellemzői

Kor szerinti megoszlásban nem találtunk különbséget a granulomás csoport és a granuloma nélkül diagnosztizált csoportok között (medián életkor: 14,1 vs. 14,2;

2. táblázat | 2007–2010 között regisztrált CD-betegek demográfiai és klinikai jellemzői

	Granulomás csoport (n = 111)	Granuloma nélküli csoport (n = 242)	p
Életkor (év, medián, IQR)	14,1 (11,3–16,0)	14,2 (11,7–16,1)	0,782
Nemek (n, fiú, lány)	57:54	148:93	0,075
Családi halmozódás (n, %)	14 (13%)	28 (12,5%)	0,905
Extraintestinalis manifesztáció (n, %)	21 (18,9%)	38 (15,7%)	0,668
Növekedésmaradás (n, %)	7 (6,8%)	13 (5,7%)	0,699
PCDAI (medián, IQR)	35 (21–47,5)	30 (20–41,9)	0,092
Lokalizáció (n, %)			
L1 ₍₄₎	21 (20,2%)	38 (16,7%)	0,451
L2 ₍₄₎	22 (21,2%)	69 (30,3%)	0,080
L3 ₍₄₎	61 (58,7%)	121 (53,1%)	0,377
L4	2 (1,8%)	3 (1,2%)	0,678
Felső gastrointestinalis érintettség	38 (34%)	54 (22%)	0,425
Fenotípus (n, %)			
Gyulladásos forma (B1)	92 (82,9%)	204 (85,4%)	0,549
Penetráló/stricturáló (B2/3)	19 (14,8%)	35 (17,3%)	
Perianalis laesiók	15 (13,5%)	24 (10%)	0,337

L1₍₄₎ = ileocaecalis lokalizáció ± felső gastrointestinalis érintettség
 L2₍₄₎ = colonicus érintettség ± felső gastrointestinalis érintettség
 L3₍₄₎ = ileocolonicus érintettség ± felső gastrointestinalis érintettség
 L4 = izolált felső gastrointestinalis érintettség

3. táblázat | Granulomák lokalizációja a béltraktus különböző szakaszaiban

	Összes granuloma	Izolált granuloma
Felső gastrointestinalis traktus	14 (4,0%)	9 (2,5%)
Alsó gastrointestinalis traktus	111 (31,4%)	53 (15%)
Terminalis ileum	43 (12,2%)	17 (4,8%)

U = 13 075, p = 0,782). A granuloma gyakorisága nem különbözött a 10 év alattiak és a 10–17 év közöttiek körében sem (30% vs. 32,8%, X(1) = 0,154, p = 0,695). A granulomás csoportban a nemek megoszlása 1:1 (fiú 57, lány 54) volt, míg a másik csoportban a gyermekkorú CD-re jellemző fiú túlsúlyt tapasztaltuk (fiú 148, lány 93, arány: 1,6:1) (X(1) = 3,162, p = 0,075).

Sem a diagnózis felállításához szükséges idő (granulomás csoportban a medián idő 4 hó vs. a nem granulomás csoportban a medián 3 hó; U = 12 756, p = 0,61), sem a családi halmozódás gyakorisága (13% vs. 12,5%; X(1) = 0,014, p = 0,905) nem különbözött a két csoportban. Az extraintestinalis manifesztációk gyakorisága nem mutatott összefüggést a diagnózis felállításakor a granulomás és a nem granulomás csoportban (18% vs. 16,2%, X(1) = 0,184, p = 0,668). A növekedésmaradás 6,8% a granulomás csoportban, míg a nem granulomásoknál 5,7% volt (X(1) = 0,15, p = 0,699).

A kezdeti aktivitási index szintén hasonló volt a két csoportban (granuloma vs. granuloma nélkül: 35 vs. 30;

U = 5240, p = 0,092). A granulomák előfordulása nem volt gyakoribb a terminalis ileum érintettsége esetén (34,3% vs. 25,5%, X(1) = 2,654, p = 0,103) és felső gastrointestinalis érintettség esetén sem (34,5% vs. 30,3%, X(1) = 0,636, p = 0,425). A perianalis laesiók arányát a két csoportban azonosnak találtuk (10% vs. 13,5%, X(1) = 0,923, p = 0,337), nem volt különbség a penetráló/stricturáló (14,8% vs. 17,3%; X(1) = 0,359, p = 0,549) és a gyulladásos formák megoszlásában sem.

Háromszázhat betegnél állt rendelkezésre adat az egyéves kontrollnál. A hiányzó adatok oka két betegnél a megváltozott diagnózis (egy lymphoma, egy rheumatoid arthritis); 10-nél változott a besorolás (CD-ről colitis ulcerosára vagy indeterminált colitisre); hét beteg eltűnt a gondozó orvos látóköréből; három került felnőttgondozásba és végül 39 betegről nem kaptunk visszajelzést.

Az egyéves kontrollnál a granulomás csoportban a gyermekek 12,5%-a (n = 12) kapott infliximabot, míg a nem granulomás csoportban 8,6% (n = 17) (X(1) = 1,11, p = 0,291). Azathioprinkezelésben egy évvel a diagnózis után a granulomások közül 54%, míg a nem granulomás csoport 55,9%-a részesült (X(1) = 0,102, p = 0,75). A sebészeti beavatkozások igénye nem különbözött a két csoportban (granulomás 5,1% vs. nem granulomás 3,5%; X(1) = 0,449, p = 0,503). Továbbá a granulomás csoport aktivitási indexe hasonló volt a nem granulomásokéhoz viszonyítva (medián mindkét csoportban 7,5, U = 9904, p = 0,543) (4. táblázat).

4. táblázat | Alkalmazott immunmoduláns és biológiai kezelés, sebészeti beavatkozások gyakorisága, valamint aktivitási indexek az egyéves kontroll idején

	Granulomás csoport	Granuloma nélküli csoport	p
Azathioprinkezelés (n, %)	54 (54%)	113 (55,9%)	0,75
Infliximabkezelés (n, %)	12 (12,5%)	17 (8,6%)	0,291
Sebészeti beavatkozás (n, %)	5 (5,1%)	7 (3,5%)	0,503
PCDAI (medián, IQR)	7,5 (0–14,4)	7,5 (0–10)	0,543

Megbeszélés

Az előzőekben a HUPIR adatbázisa alapján elemeztük a granulomák gyakoriságát és klinikai jelentőségét gyermekkori CD-ben. Az újonnan diagnosztizált Crohn-beteg gyermekek körében a granuloma gyakorisága 31,4% volt. Érdemi különbséget a granulomás és a nem granulomás csoport között életkor, nem, családi halmozódás, EIM, növekedésmaradás, lokalizáció, fenotípus tekintetében nem találtunk. Továbbá a betegségfolyás jellemzésére használt paraméterek – immunmoduláns iránti igény, biológiai kezelés, sebészeti beavatkozások – nem mutattak eltérést a két csoportban az első év során.

Az irodalomban a granulomák előfordulása 15–70% [2, 3, 8, 9, 11] közötti, attól függően, hogy sebészeti vagy endoszkópos biopsziás mintákat (multiplex biopszia és egy mintából többszörös metszés) dolgoztak fel. Néhány vizsgálatban leírták, hogy a fiatalabb felnőttek, illetve gyermekek körében a granulomák előfordulása gyakoribb [6, 15, 16]. *Freeman és munkatársai* 1015 CD-s beteg adatait elemezték, az átlagos követési idő több mint 10 év volt, és 247 betegnél találtak granulomát. A 17 év alattiak körében szignifikánsan gyakoribb volt a granulomák előfordulása (37/114 vs. 210/901) [7]. *Rubio és munkatársai* 119 gyermek és 233 felnőtt kolonoszkópiás mintáit összehasonlítva írták le, hogy a gyermekek körében a granuloma előfordulása jellemzőbb, mint felnőttkorban (53,8% vs. 17,6%) [17].

A granulomák klinikai szerepét illetően az eddigi vizsgálatok eredményei nem összecsengőek. A hazai eredmények az európai gyermek-IBD-regiszter (EUROKIDS) ötéves adatbázisával mutatnak hasonlóságot. Négyezer-huszonhét CD-s gyermek 43%-ánál találtak granulomát a diagnóziskor. A granulomás és a nem granulomás csoport között különbséget az életkor, nem, EIM, családi halmozódás, lokalizáció, viselkedés, fenotípus tekintetében nem találtak [10].

A HUPIR-ban regisztrált betegek granulomás csoportjában a nemek aránya hasonló volt, míg a nem granulomás csoportban fiú túlsúly volt. A nemek megoszlásában talált eltérés a két csoportot összehasonlítva statisztikailag nem volt szignifikáns. Egy kanadai tanulmányban a 17 év alattiak körében inkább női túlsúlyt találtak. Megjegyzendő, hogy ebben a vizsgálatban a granulomás 17 év alattiak körében is a lányok túlsúlya volt jellemző [7]. Kétszázhet, műtéten átesett CD-s adatait elemezve *Denoya és munkatársai* szintén a női nem dominanciáját írták le [6].

Vizsgálatunkban az EIM gyakorisága a granulomás csoportban volt nagyobb (nem szignifikáns). Hazánkban *Molnár és munkatársai* egy prospektív vizsgálat keretében tanulmányozták a granulomák klinikai jelentőségét [5]. Ötvenhat újonnan diagnosztizált felnőtt béltraktusának minden szegmenséből vettek biopsziát, így a betegek 44,6%-ában találtak granulomát. Ez az érték összecseng a HUPIR azon betegeinek eredményével, akiknél minden szegmensből volt mintavétel. A granulomaposítív csoport kezdeti aktivitási indexe magasabb volt, és több EIM-et rögzítettek a granulomás csoportban. A műtéti beavatkozások és az immun-suppresszív kezelés gyakorisága szintén magasabb volt.

Molnár és munkatársainak munkája egyike azon felnőttek körében végzett vizsgálatoknak, amelyek szerint a granulomás csoportban a betegség lefolyása súlyosabb (gyakoribb relapsusok, műtétek), prognózisa rosszabb [5]. *Cullen és munkatársai* 139, ileocaecalis reszekción átesett felnőtt beteg 48%-ában találtak granulomát. A granulomás csoportban a relapsusok és az ismételt reszekciós műtétek szignifikánsan gyakoribbak voltak [15]. *Markowitz és munkatársai* 56 gyermek CD-s követése során szintén gyakoribbnak találták a műtéti beavatkozások szükségességét a granulomás csoportban [8]. A vizsgált beteganyagban a perianalis szövődmények és az immunmoduláns kezelés iránti igény nem különbözött a két csoportban. A hazánkban 81 CD-s gyermek adatait feldolgozó vizsgálat eredménye összecseng a fenti tanulmányokkal: a granulomás csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a stricturáló/penetráló forma, és a követés során a műtéti beavatkozásokra nagyobb arányban volt szükség [11]. Azonban néhány tanulmányban a fentieknek ellentmondó eredményeket mutattak be. Nemcsak a gyermekek, hanem a felnőttek körében sem tapasztaltak nagyobb immunmoduláns kezelés iránti igényt egy francia tanulmányban [4]. *Pierik és munkatársai* vizsgálatában a sebészeti beavatkozások nem voltak gyakoribbak a granulomások körében [18]. Továbbá *Rubio és munkatársai* sem írtak le összefüggést a granulomák előfordulása és a sebészeti beavatkozások gyakorisága között sem gyermekeknél, sem felnőtteknél [17]. A sebészeti beavatkozások gyakorlata igen eltérő, hazánkban a gyermekkori IBD-ben még mindig csak végső megoldásként fordulunk sebészhez, míg a nemzetközi centrumok hozzáállása a műtéti beavatkozásokhoz más. Ez erősen befolyásolhatja az eredményeket.

A fent található ellentmondásoknak részben metodikai okai vannak: egyes tanulmányokban sebészeti mintákat, másokban endoszkópos biopsziákat, megint másokban pedig mindkét forrásból származó mintákat elemeztek. A mintákat retro- vagy prospektív módon gyűjtötték. Eltérnek a vizsgálatok abban is, hogy a biopsziás mintákat a diagnózis felállításakor vagy kontroll-endoszkópiák során vették, illetve, hogy csak béleredetű vagy nyirokcsomómintákat vizsgáltak-e.

A granuloma epitheloid sejtek halmaza, amely azokat a toxikus vagy fertőző ágenseket határolja el, amiket az akut gyulladás során nem sikerült az immunrendszernek megsemmisítenie. Logikusnak tűnhet, hogy a granuloma az a pont, ahol a kiváltó ok elhelyezkedik Crohn-betegségben. Itt történne az antigén-felismerés és a T-sejtek differenciálódása. Ezt az elméletet azonban mind ez idáig nem sikerült bizonyítani. Ugyanakkor több vizsgálatban leírták, hogy a fiatalabb életkorban kezdődő betegségben gyakoribb a granulomaképződés, ami alátámasztja az előbbi feltételezést [7]. Megerősíti a granulomák és a kiváltó okok közötti kapcsolat lehetőségét, hogy kezeletlen felnőtteknél gyakoribbnak bizonyult a granuloma, mint a kezeltékben [9].

E megközelítésre alapozva több tanulmányban próbálták a granulomákban lokalizálni a kiváltó tényezőket. Az immunrendszer bakteriális eredetű elemek felismerő folyamatainak károsodása specifikus folyamatokhoz vezethet, hiszen nem működik az antigén felszámolása. *Lesage és munkatársai* gyenge korrelációt találtak a CARD15/NOD2 két mutációja és a granulomák előfordulása között CD-ben [19]. A CARD15/NOD2 gén és a granulomaképződés közötti kapcsolatra mutat rá, hogy a CARD15/NOD2 gén „gain of function” mutációjával járó Blau-szindrómára is granulomák jellemzőek, azonban ezek más jellegűek, mint CD-ben, ami a CARD15/NOD2 gén funkcióvesztő („loss of function”) mutációjával jár [20]. *Brinar és munkatársai* szerint az intracelluláris bakteriális komponensek feldolgozásának folyamatában (autophagia) a hibás lépések granuloma kialakulásához vezethetnek. Egyes autophagiagének variánsai (ATG4, ATG2A, FBNP1L, ATG4D) tanulmányokban összefüggést mutattak a granulomák előfordulásával [21]. Érdekes megfigyelés, hogy a granulomák gyakorisága aboralis irányban növekszik [18, 22]. Lehet, hogy a distalis szakaszban a kiváltó tényező nagyobb koncentrációban van jelen. E tekintetben érdekes összefüggés lehet, hogy a bakteriális koncentráció és diverzitás is nagyobb a vastagbélben, mint a vékonybélben [4].

Adataink szerint a betegek 2,6%-ában fordult elő izoláltan a felső gastrointestinalis traktusban granuloma. Ezekben az esetekben a diagnózis felállításában a granulomáknak döntő szerepe volt. *Heresbach és munkatársai* a betegek 8%-ában, *de Bie és munkatársai* a betegek 4%-ában találtak a felső gastrointestinalis rendszerben granulomát [4, 10]. Hasonló jelentőségük van a terminalis ileumból származó mintákban a granulomáknak,

ami betegek 4,8%-ában segítette a diagnózis felállítását.

Szignifikánsan gyakoribb volt azon betegek körében a granuloma, akiknél a béltraktus mind a 10 szakaszából történt biopsziás mintavétel. Erről számoltak be *Heresbach és munkatársai*: minél több mintavétel és metszet készült, annál nagyobb eséllyel találtak granulomát [4]. *Rubio és munkatársai* azonban azt tapasztalták, hogy a találati arány négynél több endoszkópos vizsgálat után már nem növekedett. Beteganyagukban megfigyelték azt is, hogy a betegek egy részében a kolonoszkópia során talált granulomás bélszakaszból vett sebészeti mintákban granulomák már nem voltak jelen. Ennek alapján felmerül, hogy a granulomák csak a betegség bizonyos stádiumában keletkezhetnek, illetve a betegség során a granulomák regrediálhatnak [17].

A gyermekkorú Crohn-betegek körében kevés vizsgálat született ez idáig granulomák kérdéskörében. Ugyanakkor a granulomák gyakoriságának értékelésénél megjegyzendő, hogy nem történt minden betegnél, minden bélszakaszból mintavétel. Nem ismert regiszterünk alapján, hogy egy-egy bélszakaszból hány biopsziás mintavétel történt, és a patológus hány metszetet elemzett. Az egyéves követésnél rögzített sebészeti beavatkozások esetszáma igen kevés, így a két csoportban a sebészeti beavatkozások gyakoriságának értékelése fenntartással kezelendő.

Következtetések

A granulomák a krónikus immunválasz jelei, amelyek egy ismeretlen stimulusra jönnek létre CD-ben. A hazai granulomagyakoriság egybehangzó az irodalmi adatokkal. Ugyanakkor a betegség klinikuma és a granulomák előfordulása között nem találtunk érdemi összefüggéseket, aminek részben a kevesebb biopsziás mintavétel, kisebb találati arány, részben a meglehetősen rövid követési idő is lehet az oka. Figyelemre méltó, hogy adataink alapján azoknál, akiknél minden bélszakaszból történt biopsziás mintavétel, a granulomák találati aránya lényegesen magasabb volt. Továbbá megjegyzendő, hogy a terminalis ileumban vagy a felső gastrointestinalis rendszerben izoláltan talált granulomák 13 CD-s gyermekből egynél segítették a diagnózis felállítását. Ezek az adatok jelzik, hogy a felső endoszkópia, a terminalis ileum intubációja és a többszörös biopsziás mintavétel hasznos támasz lehet a diagnózis felállításában és a prognózis megítélésében.

Irodalom

- [1] *Damen, G. M., van Krieken, J. H., Hoppenreijns, E., et al.*: Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010, 51, 690–697.
- [2] *Keller, K. M., Bender, S. W., Kirchmann, H., et al.*: Diagnostic significance of epithelioid granulomas in Crohn's disease in chil-

- dren. Multicenter Paediatric Crohn's Disease Study Group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1990, *10*, 27–32.
- [3] *Mazor, Y., Karban, A., Nesher, S., et al.*: Granulomas in Crohn's disease: are newly discovered genetic variants involved? *J. Crohns Colitis*, 2010, *4*, 438–443.
- [4] *Heresbach, D., Alexandre, J. L., Branger, B., et al.*: Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*, 2005, *54*, 215–222.
- [5] *Molnar, T., Tiszlavicz, L., Gyulai, C., et al.*: Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2005, *11*, 3118–3121.
- [6] *Denoya, P., Canedo, J., Berho, M., et al.*: Granulomas in Crohn's disease: does progression through the bowel layers affect presentation or predict recurrence? *Colorectal Dis.*, 2011, *13*, 1142–1147.
- [7] *Freeman, H. J.*: Granuloma-positive Crohn's disease. *Can. J. Gastroenterol.*, 2007, *21*, 583–587.
- [8] *Markowitz, J., Kahn, E., Daum, F.*: Prognostic significance of epithelioid granulomas found in rectosigmoid biopsies at the initial presentation of pediatric Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1989, *9*, 182–186.
- [9] *De Matos, V., Russo, P. A., Cohen, A. B., et al.*: Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2008, *46*, 392–398.
- [10] *De Bie, C. I., Paerregaard, A., Kolacek, S., et al.*: Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013, *19*, 378–385.
- [11] *Kovács, J., Nagy, A., Szabó, A., et al.*: To grow up with Crohn's disease. [Felnőni Crohn-betegséggel.] *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 546–554. [Hungarian]
- [12] *Véres, G.*: Analysis of the first year of the Hungarian Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry (2007). [A Magyar Gyermekekori Gyulladásos Bélbetegség Regiszter első évének elemzése (2007).] *Gyermekgyógyászat*, 2008, *59*, 282–287. [Hungarian]
- [13] *Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., et al.*: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.*, 2005, *19* (Suppl. A), 5–36.
- [14] *Hyams, J. S., Ferry, G. D., Mandel, F. S., et al.*: Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1991, *12*, 439–447.
- [15] *Cullen, G., O'Toole, A., Keegan, D., et al.*: Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, *13*, 1369–1373.
- [16] *Heimann, T. M., Miller, F., Martinelli, G., et al.*: Correlation of presence of granulomas with clinical and immunologic variables in Crohn's disease. *Arch. Surg.*, 1988, *123*, 46–48.
- [17] *Rubio, C. A., Orrego, A., Nesi, G., et al.*: Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J. Clin. Pathol.*, 2007, *60*, 1268–1272.
- [18] *Pierik, M., De Hertogh, G., Vermeire, S., et al.*: Epithelioid granulomas, pattern recognition receptors, and phenotypes of Crohn's disease. *Gut*, 2005, *54*, 223–227.
- [19] *Lesage, S., Zouali, H., Cézard, J. P., et al.*: CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, *70*, 845–857.
- [20] *Janssen, C. E., Rose, C. D., De Hertogh, G., et al.*: Morphologic and immunohistochemical characterization of granulomas in the nucleotide oligomerization domain 2-related disorders Blau syndrome and Crohn disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, *129*, 1076–1084.
- [21] *Brinar, M., Vermeire, S., Cleynen, I., et al.*: Genetic variants in autophagy-related genes and granuloma formation in a cohort of surgically treated Crohn's disease patients. *J. Crohns Colitis*, 2012, *6*, 43–50.
- [22] *Chambers, T. J., Morson, B. C.*: The granuloma in Crohn's disease. *Gut*, 1979, *20*, 269–274.

(Veres Gábor dr.,
Budapest, Bókay u. 53., 1083
e-mail: veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu)

Eladó üzlethelyiség

Közvetlenül a tulajdonostól, Budapest **XIII. kerület Újlipótvárosban**
eladó új építésű társasház aljában található, **jelenleg egészségügyi rendelőként működő**
modern, felszerelt, üzlethelyiség utcai bejárattal.

Az ingatlan 4 helyiségből áll 91 nm alapterületű. Fűtése házközponti, egyedi méréssel.

A tulajdonost több konstrukció is érdekli. Irányár: 38,5 millió Ft.
Érdeklődni lehet: 06 20 519-5202