

# A GYERMEKKORI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG EPIDEMIOLÓGIÁJÁNAK ÉS DIAGNOSZTIKÁJÁNAK SAJÁTÓSSÁGAI

**Doktori tézisek**

**dr. Müller Katalin Eszter**

**Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**



Témavezető: Dr. Veres Gábor, egyetemi docens, MTA doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Müllner Katalin, egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Dr. Szabó Imre, egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Kulka Janina, egyetemi tanár, Ph.D.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Tóth Miklós, egyetemi tanár, MTA doktora

Dr. Lestár Béla, osztályvezető főorvos, Ph.D.

## **BEVEZETÉS**

A gyulladássos bélbetegség (IBD) egy élethosszig tartó kórállapot, melynek kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Az IBD etiológiája azonban mindmáig nem tisztázott. A gyulladássos bélbetegségek közé két kórkép tartozik a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD). Az atípusos, egyértelműen nem besorolható eseteket IBD-U (inflammatory bowel disease, type unclassified) megnevezéssel jelzik.

Az IBD incidenciája és prevalenciája az elmúlt években világszerte növekedett. A növekvő IBD-s beteg populáció növekvő terhet jelent az egészségügy számára is. A legfrissebb, gyermekek körében elvégzett számítások szerint az USA-ban (Cincinnati University) az CD-s gyermekek ellátásának átlagos évenkénti költsége 10.176 USD, UC-ben 11.836 USD volt.

Az epidemiológiai vizsgálatok számos különbséget írtak le a gyermekkori és a felnőttkori IBD között. Beszámoltak arról, hogy a gyermekkori IBD-ben gyakoribb a családi halmozódás. A felnőttekkel ellentétben a CD gyakoribb gyermekkorban, továbbá gyermekkori CD-ben a fiúk túlsúlya jellemző, míg a felnőtt CD-seknél a női nem dominál. Felnőttkorban a terminalis ileum érintettséggel járó CD dominál, míg gyermekkorban a panentericus kiterjedés jellemző. Végül gyermekkorban az UC elsősorban pancolitis formájában jelentkezik, míg a felnőtteknél a proctitisek képviselik az esetek többségét. A vizsgálatok azonban igen heterogének, nehezen összehasonlíthatóak a különböző metodikai megközelítések miatt (eltérő diagnosztikus kritériumok, lokalizáció meghatározás).

Ezt felismerve, 2005-ben az ESPGHAN Portói IBD munkacsoportja egy diagnosztikai kritériumrendszert hozott létre, amely segítségével egy egységes szempontrendszer szerint pontosabban lehet a fenotípust meghatározni.

A megjelent közlemények számos kérdést is felvetettek: külön entitás-e a gyermekkori IBD; súlyosabb lefolyással jár-e a

gyermekkori forma; gyakoribb-e a felső gasztrointesztinális lézió a gyermekkori CD-ben. Mára egyre több, multicentrikus vizsgálat áll rendelkezésünkre, hogy válaszok születhessenek a fenti kérdésekre.

Ebben a szellemben született meg 2007-ben hazánkban is a Magyar Gasztroenterológusok Gyermekgasztroenterológiai Társasága által működtetett Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere (HUNGarian Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry, HUPIR). A prospektív adatbázis felépítésében 27 gyermekgasztroenterológiai intézmény vesz részt, biztosítva az országos lefedettséget. A HUPIR elsődleges célja a gyermekkori IBD incidenciájának meghatározása, a klinikai jellemzők összegyűjtése és a diagnosztikus gyakorlat felmérése volt.

## CÉLKITŰZÉSEK:

Vizsgálataim során a Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaság által működtetett Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterének (HUPIR) adatbázisát használva meghatároztam hazánkban a gyermekkori gyulladásos bélbetegség incidenciáját 2007 és 2011 között. Továbbá vizsgáltam a hazai betegpopulációban a demográfiai paramétereket, a betegség jellemző jegeit, valamint feldolgoztam az egy éves kontrollnál gyűjtött adatokból levonható tapasztalatokat. Fontosabb kérdéseim, célkitűzéseim a következők voltak:

1. **A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek incidenciája** a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011)
2. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek **klinikai jellegzetességei**
  - 2.1. A regisztrált Crohn-betegek és colitis ulcerosások betegségének osztályozása a **párizsi klasszifikáció** szerint
  - 2.2. A **bélrendszeren kívüli tünetek** előfordulási gyakorisága, összefüggései a klinikai megjelenéssel gyermekkori gyulladásos bélbetegségben
  - 2.3. A **granulomák** előfordulási gyakorisága és kapcsolatuk a Crohn-betegség klinikai megjelenésével
  - 2.4. **Aktivitási indexek** a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével
  - 2.5. **Laboratóriumi paraméterek** a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével
3. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és **adherencia a portói**

**kritériumokhoz** a hazai Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszter működésének első öt évében

4. Az **oesophagogastrroduodenoscopia jelentősége** a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték)
5. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek **egy éves követésének első tapasztalatai**
  - 5.1. **Aktivitási indexek** az egy éves kontroll idején
  - 5.2. **Terápiás gyakorlat** a diagnózis felállításakor és az egy éves kontroll idején
  - 5.3. **Az egy éves követés tapasztalatai:** aktivitási indexek, laboratóriumi eredmények és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia közötti összefüggések

## **MÓDSZEREK**

A hazai Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegség Regisztert (HUPIR) Veres Gábor a Semmelweis Egyetem I. számú Gyermekklinikájának professzora kezdeményezte és szervezte meg az Magyar Gasztroenterológusok Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának támogatásával. A 2007. január 1-je óta működő regiszter egy prospektív adatbázis, melynek felépítésében az a 27 gyermekgasztroenterológiai intézmény vesz részt, mely az IBD-s gyermekek ellátását biztosítja hazánkban, ezzel országos lefedettséget biztosítva. A központok önkéntesen vesznek részt az adatgyűjtésben, anyagi ellenszolgáltatásban nem részesülnek. A koordinátor szerepét kezdettől fogva én láttam el.

A diagnózist a közreműködő centrumok gasztroenterológusai állítják fel a klinikai kép, a képalkotó vizsgálatok, az endoszkópos és a szövettani leletek alapján. Nem kerül be a regiszterbe az a beteg, akire az alábbi feltételek közül legalább egy érvényes: 1. a beteg

betöltötte 18. életévét; 2. nem történt endoszkópos vizsgálat és/vagy sebészeti beavatkozás szövettani vizsgálattal.

A regisztrációhoz a résztvevő intézményekben minden újonnan kórismézett 18 év alatti IBD-ben szenvedő gyermekről egy adatlap kerül kitöltésre. A kérdőíven rögzítjük a demográfiai és az antropometriai adatok mellett a családi halmozódást, az extraintesztinális manifesztációkat, az aktivitási indexeket, a laboratóriumi eredményeket, a diagnosztikai eljárásokat, ezek eredményeit és a terápiát. A kérdőíveket postai vagy elektronikus úton kapja meg a regiszter koordinátora. A validációt egy IBD-ben járatos gyermek gasztroenterológus (dr. Veres Gábor) végzi. A regisztrált betegekre három hónappal és egy évvel a diagnózis felállítása után visszakérdezzük. Az egy éves kontrollnál ezek mellett az aktivitási indexekre, az antropometriai adatokra, és az esetleges műtéti beavatkozásokra kérdezzük rá.

Az incidencia számításokhoz a Központi Statisztikai Hivatal adatait alkalmazzuk. Az adatgyűjtés során családi halmozódásnak az első fokú rokonságot vesszük számításba. Az IBD lokalizációját a párizsi klasszifikáció alapján állapítottuk meg. Az aktivitás megítélésére a gyermekkori Crohn-betegség aktivitási indexet (PCDAI) és a gyermekkori colitis ulcerosa aktivitási indexet (PUCAI) alkalmazzuk. A vizsgálati eljárások (endoszkópia, szövettan, képalkotó vizsgálatok) eredményeit bélszakaszonként kóros/nem kóros/nem megítélhető megnevezésekkel dolgozzuk fel.

A HUPIR-t az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásaitikai Bizottság engedélyével működtetjük.

Az adatokat MS Excel segítségével dolgoztam fel, a statisztikai számításokat SPSS 17.0 segítségével végeztük. Szignifikáns eltérésnek tekintettük a  $p < 0,05$  értéket.

## EREDMÉNYEK

### 1. A gyermekkori gyulladós bélbetegségek incidenciája a Magyar Gyermekkori Gyulladós Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011)

2007. január 1-je és 2011. december 31. között 713 beteget regisztráltunk a HUPIR-ban: 446 újonnan diagnosztizált Crohn-beteget, 219 colitis ulcerosást és 48 IBD-U (IBD-unclassified) diagnózissal kezelt beteget. Hazánkban a gyermekkori gyulladós bélbetegség átlagos incidenciája 2007-2011 között  $7,8/10^5$  volt. A standardizált incidencia ebben az időszakban emelkedő tendenciát mutatott ( $7/10^5$ -ről  $8,6/10^5$ -re). A CD előfordulása kétszerese a colitis ulcerosáénak ( $4,8/10^5$  vs.  $2,3/10^5$ ). A 10 év alattiak körében a CD és az UC gyakorisága megegyező, a későbbi életkorokban a CD válik gyakoribbá. CD-ben a fiú nem dominanciája tapasztalható, míg UC-ban a lányok vannak túlsúlyban.

### 2. A Magyar Gyermekkori Gyulladós Bélbetegségek Regiszterében regisztrált betegek klinikai jellegzetességei

#### 2.1. A regisztrált Crohn-betegek és colitis ulcerosások betegségének osztályozása a párizsi klasszifikáció szerint

Kétszáznegyvenhét CD-s gyermeket osztályoztunk a párizsi klasszifikáció szerint. A Crohn-betegek többsége – 74,3%-a (n=197) az A1b csoportba (10-17 év közöttiek) volt sorolható. A CD-s betegek 13%-ánál (33/247) találtunk L1 lokalizációt (terminalis ileum és/vagy cecum érintettség). Izolált colonicus érintettséggel (L2) a gyermekek 27,5%-ában (68/247) talákoztunk, a legjellemzőbb lokalizáció az ileocolonicus (L3) volt (58,7%, 145/247). Felső gasztrointesztinális érintettséget 74 gyermeknél (29,9%) igazoltak, izolált felső gasztrointesztinális CD-t egy gyermeknél (0,4%) írtak le. A Treitz-szalagtól proximális irányban felső gasztrointesztinális érintettséget (L4a) 56 gyermeknél (22,6%), a Treitz-szalagtól disztálisan (L4b) 25 gyermeknél (10,1%) találtak.

A legtöbb CD-s beteg a diagnózis felállításakor gyulladós fenotípusba (B1) tartozott (84,4%), míg a stricturáló forma (B2) 12,1%-nál jelentkezett. Az esetek 2,3%-ában penetráló fenotípussal indult a CD. Perianalis betegség a diagnóziskor 37 esetben (14,5%) állt fenn. CD-ben a párizsi klasszifikáció része a növekedésmaradás meghatározása is: a CD-s gyermekek 6,6%-ánál állt fenn a diagnózis idején növekedésmaradás.

A colitis ulcerosával diagnosztizált gyermekek közül 121-nél határoztuk meg a betegség lokalizációját. A betegek 57%-ánál (69/121) pancolitist igazoltak a vizsgálatok a diagnóziskor, míg 5%-ban (6/121) írtak le proctitist. Az elemzett betegek körében a diagnózis idején 18,6%-ban (13/70) fordult elő súlyos indulású UC (S1: előfordult 65 feletti PUCAI).

## **2.2. A bélrendszeren kívüli tünetek előfordulási gyakorisága, összefüggései a klinikai megjelenéssel gyermekkori gyulladós bélbetegségben**

A „klasszikus” extraintesztinális manifesztációk gyakorisága (bőr, máj, szem és ízületi panaszok) a diagnózis felállításakor 13,6% (97/713) volt. A Crohn-betegek 15,3%-ánál (68/446), a colitis ulcerosások 11,4%-ánál (25/219), IBD-U-ban 8,3%-nál (4/48) rögzítettünk EIM-t. CD-ben és UC-ben az EIM előfordulása lényegében nem különbözött ( $p=0,177$ ). Tizenhárom gyermeknél (1,8%) észleltük a „klasszikus” extraintesztinális tünetek halmozódását. CD-ben az ízületi érintettség (arthritis, arthralgia) (37,5%, 36/96), míg UC-ben a májérintettség volt a legjellemzőbb EIM (37,5%, 12/32).

A lokalizáció és az EIM közötti összefüggéseket is megvizsgáltuk. CD-ben az EIM pozitív csoportban a terminalis ileum érintettség kevésbé volt jellemző, mint az EIM negatív csoportban (17,5% vs. 29,3%,  $p=0,036$ ). Továbbá CD-ben az EIM szignifikánsan ritkábban párosult stricturáló/penetráló formával



( $p=0,009$ ). Colitis ulcerosában nem találtunk szignifikáns összefüggést az EIM és a kiterjedés között.

### **2.3. A granulomák előfordulási gyakorisága és kapcsolatuk a Crohn-betegség klinikai megjelenésével**

A **granulomák** gyakoriságát és szerepét a 2007. január 1. és 2010. december 31. közötti időszakban regisztrált 353 Crohn-beteg gyermek adatai alapján elemeztük. A diagnózis felállítása során granuloma 111 gyermeknél (31,4%) igazolódott az endoszkópos mintákból származó szövettani metszeteken. A betegek felénél a (hisztológiai vizsgálat alkalmával) többszörös granulomát (52, 14,7%) találtak. Granulomát 81 (22,9%) betegnél írtak le az alsó gasztrointesztinális traktusban, míg a felső gasztrointesztinális traktusban 14 esetben (4%). Lényeges, hogy a betegek 2,5%-ánál ( $n=9$ ) izoláltan a felső gasztrointesztinális traktusban, 4,8%-ában ( $n=17$ ) izoláltan a terminalis ileumban találtak granulomát. Azon 107 beteg közül, akiknél mind a 10 gasztrointesztinális szakaszból történt mintavétel, 43-nál találtak granulomát (40%), míg a fennmaradó betegek ( $n=246$ ) körében csak 66-nál (27%) igazolódott granuloma ( $p=0,048$ ).

A granulomás és nem granulomás csoportban nem találtunk különbséget a demográfiai és klinikai jellemzők között. Az egy éves kontrollnál a granulomás csoport és a nem granulomás csoportban hasonló volt az azathioprine és az infliximab iránti igény, valamint a sebészeti beavatkozások aránya.

### **2.4. Aktivitási indexek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk az IBD klinikai megjelenésével**

Az aktivitási indexeket és laboratóriumi értékeket a 2008. január 1-je és 2010. december 31. között diagnosztizált IBD-s gyermekek adatai alapján elemeztük. Diagnóziskor a 256 CD-s gyermek közül 124 CD-s gyermeknél volt súlyos aktivitás

(PCDAI>30), míg a 120 UC-s gyermek közül 67-nél volt súlyos az aktivitási index (PUCAI>35).

Azoknak a betegeknek, akiknél terminalis ileum érintettség állt fenn (L1 és L3), a kezdeti aktivitási index magasabb volt, mint a Crohn-colitiseké ( $p=0,026$ ). Minél kiterjedtebb volt a betegség a PUCAI annál magasabbnak bizonyult, azonban ez az összefüggés statisztikailag nem volt igazolható.

## **2.5. Laboratóriumi paraméterek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásoos bélbetegségek klinikai megjelenésével**

Az IBD klinikai képeinek és a laboratóriumi paraméterek közötti kapcsolatok vizsgálatára 411 (97,6%) gyermek adatai álltak rendelkezésre. A laboratóriumi értékeket CD-ben és UC-ben összehasonlítva a CRP és a vérlemezke szám magasabbnak, a vas koncentráció szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult CD-ben, mint UC-ben. Ugyanakkor a hematokrit érték hasonló volt a két kórképben.

CD-ben a lányok CRP értéke alacsonyabbnak bizonyult, mint a fiúké ( $p=0,015$ ). A különbség azonban csak a 10 év feletti gyermekek körében volt szignifikáns (A1b) (47,5 vs. 28,3 mg/L,  $p=0,004$ ).

CD-ben a terminalis ileum érintettség gyakrabban párosult emelkedett kezdeti CRP értékkel ( $p=0,021$ ), a többi laboratóriumi érték nem különbözött a TI érintettséggel induló és a colitises formával induló betegekénél. Összehasonlítottunk azonban a Crohn-colitises és az UC-s betegek laboratóriumi paramétereit, és ebben a betegcsoportban nem különbözött az emelkedett CRP gyakorisága sem. A felső gasztrointesztinális érintettséggel járó CD-ben gyakoribb volt a kezdeti emelkedett CRP szint ( $p=0,030$ ) és vérlemezke szám ( $p<0,001$ ), mint akiknél nem volt felső gasztrointesztinális érintettség. Továbbá a stricturáló/penetráló viselkedéssel induló CD-ben is gyakoribb volt az emelkedett CRP

koncentráció ( $p=0,01$ ), és az alacsony vas szint ( $p=0,006$ ). Colitis ulcerosában a kiterjedéssel párhuzamosan gyakoribb volt az emelkedett CRP ( $p=0,002$ ), és az alacsony vas koncentráció ( $p=0,004$ ).

### **3. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és adherencia a portói kritériumokhoz a hazai Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszter működésének első öt évében**

A diagnosztikus gyakorlatot a 2007-2011 között regisztrált beteganyagban vizsgáltuk. A portói kritériumok a betegek 28%-ában (200/713) valósultak meg. CD-ben szignifikánsan gyakoribb volt a javasolt vizsgálatok elvégzése, mint UC esetén (38,3% vs. 5%,  $p<0,0001$ ).

A diagnosztikus gyakorlat jelentősen változott a HUPIR működése során. Az OGD gyakorisága 51%-ról 74%-ra ( $p=0,009$ ), az ilealis intubáció gyakorisága 51%-ról 70%-ra ( $p=0,002$ ) emelkedett a vizsgált időszakban. A vékonybél képalkotó vizsgálatoknál hasonló trendet nem tapasztaltunk, a betegek mintegy harmadánál történt vékonybél képalkotó vizsgálat (30,3%). Ugyanakkor változás e téren is tapasztalható: egyre inkább az MR vizsgálatok (7,4%-ról 23,9%-ra emelkedett) kerültek előtérbe a CT vizsgálatokkal szemben.

### **4. Az esophagogastroduodenoscopia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték)**

A felső endoszkópia szerepét a gyermekkori IBD diagnosztikájában a 2007. január 1. és 2009. december 31. között regisztrált 420 IBD-s beteg adatai alapján elemeztük dr. Kovács Mártával. OGD-t 237 (56%) betegnél végeztek. Makroszkópos léziót 64%-ban találtak CD-ben, és 40%-ban UC-ben. Granulomát összesen 12 Crohn-beteg gyermekben (12/176, 7%) verifikáltak a

felső gasztrointesztinális traktusban, ebből 8 esetben (5%) izoláltan csak itt volt jelen. A makroszkópos és mikroszkópos eltérések UC-ben aspecifikusak voltak, és nem segítettek a diagnózis felállítását, ugyanakkor felhívják a figyelmet, hogy a talált léziók jelentőségét gondosan kell értékelnünk.

A CD-re jellemző endoszkópos képet (erózió, ulcus, aphtha, utcakőrajzolat) és a granuloma jelenlétét vizsgálva az OGD 55 CD-s betegben (55/176, 31%) nyújtott diagnosztikus segítséget. Az izolált colitises (L2) CD-s gyermekeknél, akiknél nem írtak le a colonban granulomát, az OGD 16 (9%) CD-s betegben segítette a végső diagnózis felállítását. A fentiek alapján az OGD diagnosztikus folyamathoz hozzáadott értéket (diagnostic yield) 9%-nak (16/176) találtuk CD-ben.

## **5. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek egy éves követésének első tapasztalatai**

Az egy éves követés idején a 103 UC-s (83%) és 240 (90,2%) CD-s gyermek aktivitási indexeiről, terápiájáról, valamint műtéti beavatkozásairól állt rendelkezésünkre információ.

### **5.1. Aktivitási indexek az egy éves kontroll idején**

Az egy éves kontroll idejére a medián PCDAI érték 5-re csökkent a diagnóziskori 30-ról ( $p < 0,001$ ). A mérsékelt-súlyos aktivitás a betegek 2,1%-ban volt (5/240), ami jelentős csökkenés a diagnóziskori 48%-kal összevetve. Hasonlóképpen UC-ben a medián PUCAI 35-ről csökkent 5-re az első év végére ( $p < 0,001$ ). A mérsékelt-súlyos aktivitású betegek aránya jelentősen csökkent UC-ben is 55,8%-ról 7,8%-ra (8/102).

## **5.2. Terápiás gyakorlat a diagnózis felállításakor és az egy éves kontroll idején**

A betegek jelentős része mind CD-ben, mind UC-ben kapott 5-ASA készítményt a diagnózis felállításakor (UC: 92%, CD: 85%). Kortikoszteroidot a CD-s gyermekek 75%-a (180/240) kapott induláskor, és 31,3%-uk (75/240) immunmodulánst is kezdett a diagnózis idején. UC-ben induláskor az esetek 65%-ában (67/103) alkalmaztak kortikoszteroid kezelést és 3,8%-ban (4/103) immunmodulánst. CD-s gyermekeknél kizárólagos enterális táplálást kizárólag 3 centrumban kíséreltek meg (10/240).

Az egy éves kontroll idején infliximab kezelésben 35 CD-s gyermek (14,5%), immunmoduláns terápiában 123 gyermek (51%) részesült a 240 CD-s gyermek közül. Rezekciós sebészeti beavatkozásra az első év során 10 CD-s betegnél (4,2%) került sor. Colitis ulcerosában a gyermekek 21 %-a (n=22) kapott azathioprint. Colectomia az első év során egy betegnél sem történt.

## **5.3. Az egy éves követés tapasztalai:** aktivitási indexek, laboratóriumi eredmények és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia közötti összefüggések

Eredményeink szerint azon CD-s betegek, akiknél a kezdeti PCDAI magasabb, a későbbiek során gyakrabban igényeltek azathioprine-t ( $p=0,015$ ) és infliximabot ( $p<0,005$ ). A kezdeti emelkedett CRP gyakorisága a PCDAI-hoz hasonlóan korrelált későbbiek során az immunmoduláns ( $p<0,001$ ) és biológiai kezelés igényével ( $p=0,038$ ). Colitis ulcerosában a kezdeti aktivitási index és az egy éves kontrollnál alkalmazott azathioprine használat között nem volt összefüggés. Azonban a CD-hez hasonlóan azok, akiknek a kezdeti CRP emelkedett volt, gyakrabban igényeltek azathioprine-kezelést.

## KÖVETKEZTETÉSEK

1. A gyermekkori IBD **átlagos incidenciája hazánkban** 7,8/100 ezer a HUPIR adatai alapján. A 2007-2011 közötti intervallumban az IBD incidenciája emelkedő tendenciát mutatott (7/100 ezerről 8,6/100 ezerre). Az IBD hazánkban talált gyakorisága jelenleg a publikált nemzetközi adatokkal összevetve a középmezőnyben van. Az emelkedő tendencia felhívja a figyelmet a gyermekkori IBD növekvő jelentőségére hazánkban is. Az emelkedő számú, IBD-vel felnövekvő gyermekek ellátása a felnőtt gondozásra is további terheket ró.
2. A hazai IBD-s gyermekek klinikai és demográfiai jellemzői hasonlóak a más tanulmányokban leírtakhoz:
  - CD gyakorisága kétszerese az UC incidenciájának (4,9/100 ezer vs. 2,32/100 ezer)
  - CD-ben a fiúk, UC-ben a lányok dominanciája jellemző
  - EIM gyakorisága 13,6%
  - CD-ben az ileocolonicus, UC-ben pancolitises forma dominál
  - CD-ben a diagnózis idején stricturáló/penetráló fenotípus a betegek 15,6%-ában fordul elő
  - a laboratóriumi értékek jellemezően súlyosabb eltérést mutatnak CD-ben, mint UC-ben.
3. Ez az első országos regiszter, melyben a kezdeti és az egy év kontrollnál rögzítettük az aktivitási indexeket. Mind CD-ben, mind UC-ben a betegek mintegy felének mérsékelt-súlyos aktivitása volt a diagnózis felállításakor. A diagnóziskor mind CD-ben, mind UC-ben a betegek felénél mérsékelt-súlyos aktivitás állt fenn. Az egyéves követés egyik tapasztalata, hogy az „átlagos” IBD-s gyermekek jelentős része remisszióba kerül az első év végére, ami a későbbi lefolyás szempontjából igen lényeges.

4. Az IBD patomechanizmusának megértése szempontjából érdekes eredmény, hogy
  - a terminalis ileum érintettség esetén (L1 és L3) a kezdeti aktivitási index magasabb volt, mint a Crohn-colitiseké, és gyakoribb volt a kezdeti emelkedett CRP is. Ugyanakkor a Crohn-colitises és UC-s betegek CRP-je nem különbözött. A fenti eredmények a terminalis ileum betegség módosító szerepére hívják fel a figyelmet.
  - Crohn-betegségben a 10 év feletti lányok CRP értéke alacsonyabbnak bizonyult, mint a 10 év feletti fiúké. Ez az eltérés a pubertás alatt megváltozó hormonháztartás és a gyulladásozó folyamatok közötti kapcsolatokra hívja fel a figyelmet.
5. A HUPIR működésének egyik legfontosabb eredménye, hogy a diagnosztikai gyakorlat jelentősen megváltozott hazánkban. A regiszter működésének első öt éve során az OGD és az ilealis intubáció gyakorisága elérte a nemzetközi IBD központok átlagát. Ugyanakkor a portói kritériumok csupán a betegek 28,4%-ában valósulnak meg, ami a további feladatainkra hívja fel a figyelmet: törekednünk kell a vékonybél képalkotó vizsgálatok elvégzésére minden betegnél.
6. Az OGD a CD-s betegek harmadában nyújtott diagnosztikus segítséget. Az OGD a CD diagnózisának felállításában 9%-ban volt nélkülözhetetlen (diagnosztikus érték, diagnostic yield). Megállapíthatjuk, hogy 10-ből egy gyermeknél segíti az OGD a diagnózis felállítását. Kiemelendő, hogy a felső gasztrointesztinális érintettséget összefüggésbe hozzák a rosszabb prognózissal. Ennek alapján a minimális kockázattal járó OGD elvégzése a mielőbbi, pontos diagnózis felállítást lehetővé téve, a legmegfelelőbb terápia kiválasztásában is fontos szerepet tölthet be.
7. Kiemelendő, hogy azoknál, akiknél a tápcsatorna minden vizsgált szakaszából történt mintavétel, a granuloma gyakoriság lényegesen magasabb (40% vs. 27%). Ezek az eredmények

hangsúlyozzák a diagnosztika során az egy helyről történő többszörös mintavétel, és a minden vizsgált szakaszból vett minták fontosságát.

8. Hazánkban a terápiás gyakorlat tekintetében megállapítható, hogy a publikált adatokkal megegyező az 5-ASA és a kortikoszteroidok alkalmazása az indukciós kezelésben. Azonban az EEN kezdeti indukciós terápiaként még nem elfogadott, törekednünk kell e terápiás lehetőség elterjesztésére.
9. Az egy éves követés első tapasztalatai szerint
  - CD-ben a kezdeti PCDAI korrelált a későbbi immunmodulánsok alkalmazásával, míg UC-ben ilyen összefüggést nem találtunk. Ezt a különbséget a két aktivitási index metodikája közötti eltérésnek tulajdonítottuk. Ezek szerint, a magasabb kezdeti PCDAI-vel rendelkező betegeknél az immunmoduláns terápia korábban jöhet szóba.
  - CD-ben a laboratóriumi paraméterek közül a kezdeti emelkedett CRP gyakoribb volt azoknál, akiknél a későbbiek folyamán immunmodulánst, biológiai terápiát kellett indítani. Hasonlóképpen UC-ben az emelkedett CRP gyakoribb volt azoknál, akiknél az első éves lefolyás során azathioprine adását kezdték. Az immunmoduláns és biológiai kezelés szükségessége súlyosabb betegség lefolyásra utal. Ennek alapján javasolható, hogy a kezdetben magasabb CRP-vel induló betegek szorosabb követése, illetve korábban kezdhető ezeknél a betegeknél agresszívabb terápia a szövődmények megelőzése céljából.



## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Tulassay Tivadar Professzor úrnak, az I. sz. Gyermekklinika korábbi igazgatójának, hogy lehetőséget kaptam, hogy az I. sz. Gyermekklinikán sajátíthassam el a gyermekgyógyászatot, megismerkedhettem a gyulladós bélbetegek ellátásával, és lehetővé tette Ph.D. dolgozatom megírását.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Veres Gábornak, hogy pályámon elindított. Hálás vagyok, hogy munkámat, szakmai fejlődésemet mindvégig barátian, tanácsokkal látta el, irányt mutatott a gyermekgyógyászati gondolkodás elsajátításában.

Köszönettel tartozom az ország 27 IBD-vel foglalkozó egészségügyi centrumában dolgozóknak áldozatos és önzetlen munkájukért, mellyel az IBD regiszter működését biztosítják.

Hálás vagyok Dr. Lakatos Péternek, aki önzetlenül segített az adatok feldolgozásában és észrevételeivel, tanácsaival segített a kapott eredmények értelmezésében.

Köszönettel tartozom Dr. Kovács Mártának, akivel az adatok feldolgozásán közösen dolgozhattam, és példaként szolgált számomra magatartásával és gondolkodásmódjával.

Köszönöm Dr. Cseh Áronnak az adatok feldolgozásában és értelmezésében nyújtott segítségét és végtelennek tűnő türelmét.

Köszönöm Prof. Dr. Arató Andrásnak, hogy tudományos munkámat nyomon követte és segítette.

Köszönöm Dr. Dezsőfi Antalnak, Dr. Szőnyi Lászlónak, Dr. Molnár Krisztnak, Dr. Szabó Dolóresznek és dr. Papp Máriának a HUPIR koordinátori munkám és a doktori értekezésem létrehozása során nyújtott segítségét, biztatását.

Végül, de mindenekelőtt hálásan köszönöm Férjem rendületlen támogatását és biztos hátterét, mely nélkül e munka nem jöhetett volna létre.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### Értekezés témájában megjelent publikációk

1. Müller KE, HUPIR csoport, Veres G. (2013) A gyermekkori gyulladásoos bélbetegségek hazai regiszterének (HUPIR) eredményei és az 5 éves nyomonkövetés hatása a diagnosztikai gyakorlatra. *Magy Belorv Arch*, 66:215–222.
2. Müller KE, Magyar Gyermek IBD Regiszter résztvevői, Arató A, Veres G. (2013) Alapvető laboratóriumi vizsgálatok jelentősége gyermekkori IBD-ben. *Gyermekorvos Továbbképzés*, 4:175-179.
3. Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Veres G. (2013) Frequency and characteristics of granulomas in 368 pediatric patients with Crohn's disease. *Orv Hetil*, 154:1702-8.
4. Müller KE, Veres Gábor. (2013) Gyermekkori gyulladásoos bélbetegségek jellegzetességei a HUPIR tükrében (2007-2011). *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle*, 19:38-41.
5. Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Veres G. (2014) Incidence and Paris Classification of pediatric inflammatory bowel disease *Gastroenterol Res Pract*, p. Art ID 904307. IF:1,615
6. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi A, Szűcs D, Szakos E, Sólyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth A, Tárnok A, Csoszánsszki N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabó D, Vörös P, Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres G. (2013) Incidence; Paris Classification and follow-up in a nationwide; incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroent Nutr*, 57:576-82. (IF: 2,196)
7. Kovacs M, Müller KE, Arató A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, Solyom E, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Tomsits E, Csoszánsszky N, Balogh M, Vass N, Bodi P, Dezsofi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Szucs D, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G. (2012)

Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis*, 6:86-94. (IF: 3,385)

8. Kovács M, Müller KE, Veres G, a Magyar Gyermek IBD regiszter résztvevői. (2010) A felső endoszkópia jelentősége a gyermekkori gyulladásoos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekekben. *Gyermekgyógyászat*, 61:98-104.
9. Müller KE, a Magyar Gyermek IBD Regiszter résztvevői, Veres G. (2010) Az extraintesztinális manifesztáció gyakorisága a gyulladásoos bélbetegségben szenvedő gyermeknél a Magyar Gyermek IBD Regiszter 2008-as adatai alapján. *Gyermekgyógyászat*, 61:15-21.

**Összesített IF: 7,196**

#### **A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények**

1. Szabó D, Kökönyei G, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Lovász BD, Golovics PA, Cseh A, Veres G. (2014) Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, Jan 13. pii: S1873-9946(13)00453-4. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.020. [Epub ahead of print] (IF: 2,298)
2. Kocsis D, Béres N, Veres G, Szabó D, Müller KE, Arató A, Juhász M (2014). A coeliakia genetikai és epigenetikai vonatkozásai. *Orv Hetilap*, 155:83-8.
3. Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Müller KE, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Dezsofi A, Arato A, Veres G. (2012) Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric

- patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroent Nutr*, 55:429-435. (IF: 2,298)
4. Kovacs M, Papp M, Lakatos PL, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Müller KE, Dezsofi A, Arato A, Veres G. (2013) Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. *J Crohns Colitis*, 7:134-141. (IF: 2,566)
  5. Müller KE, Arató A, Lakatos PL, Papp M, Veres G. (2013) Foreign body impaction in the sigmoid colon: a twenty euro bet. *World J Gastroenterol*, 19:3892-4. (IF: 2,471)
  6. Molnár K, Pintér P, Gyórfy H, Cseh Á, Müller KE, Arató A, Veres G. (2013) Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. *World J Gastroent*, 19: 3824-30. (IF: 2,471)
  7. Müller KE, Szabó D, Béres N, Boros K, Veres G. (2013) A csecsemőkori hematochezia Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 18: 33-35.
  8. Müller KE. (2013) A gyermekkori eosinophil oesophagitis háromféle diétás terápiája. Gyermekgyógyászati továbbképző szemle, 18: 92-93.
  9. Hajósi-Kalcakosz Sz, Müller KE, Rudas G, Szabó D, Cseh Á, Arató A, Veres G. (2013) A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) alsó endoszkópiával történő összehasonlító elemzése gyermekkori gyulladáshoz vezető bélbetegségben. Gyermekgyógyászati Szemle, 18: 80-84.
  10. Müller KE, Arató A, STRONG résztvevők, Veres G. (2012) STRONG-felmérés – Gyermekkori malnutrició prevalenciája Magyarországon. Gyermekgyógyászati Szemle, 17: 120-123.
  11. Müller KE, Arató A, A STRONG résztvevői, Veres G. (2012) STRONG felmérés: malnutrició-rizikó Magyarországon. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 17: 15-17.

12. Szabó D, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Veres G. (2011) Rövid távú infliximab kezelés hatása Crohn-beteg gyermekekben. Gyermekgyógyászat, 62: 297-301.
13. Veres G, Szabo D, Varkonyi A, Tari B, Polgar M, B Kovacs J, Horvath A, Tomsits E, Tokodi I, Bodanszky H, Dezsofi A, Szakos E, Vass N, Ruzinko V, Kovacs M, Müller KE, Arato A. (2010) Crohn-beteg gyermekek infliximab kezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban. Orv Hetilap, 151: 179-183.
14. Szabó A, Müller KE, Arató A, Veres G. (2010) Rövid bél szindróma - esetismertetés és rövid összefoglaló. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 15: 166-168.
15. Müller KE, Müller K, Dezsofi A, Kis E, Mattyus I, Veres G, Arato A, Szonyi L. (2008) A vena portae elzáródása miatt kialakult portalis hypertensio Turner-szindrómás gyermekben. Orv Hetilap, 149: 1079-1084.
16. Müller KE, Arató A, Szőnyi L, Verebély T, Dezsőfi A, Bodánszky H, Horváth Á, Veres G. (2007) Recidiváló Helicobacter pylori fertőzés és sebészeti teendőt nem igénylő szabad hasi levegő. Gyermekgyógyászat, 58: 367-371.

**Összesített IF: 12,1**