

Mérföldkövek az immunmediált bélbetegségek patomechanizmusának megértésében az elmúlt 35 évben

Diagnosztikájuk és terápiájuk fejlődése

Arató András dr.

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

Az elmúlt évtizedekben nagymértékben gazdagodtak ismereteink a bél mucosalis immunrendszerének felépítéséről és működéséről. Kiderült, hogy az intestinális mikroflóra és a mucosa között igen szoros és finoman szabályozott kapcsolat van. Ez a finom egyensúly biztosítja a mucosalis homeosztázist, aminek kulcsszerepe van abban, hogy a szervezet megfelelően védekezzen a kórokozókkal szemben, de az orális tolerancia révén ne alakuljon ki immunreakció a commensalis baktériumokkal és a táplálékantigénekkal szemben. Amennyiben ebben a pontosan szabályozott folyamatban zavar támad, akkor könnyen alakulnak ki immunmediált bélbetegségek. A dolgozat első része a mucosalis immunrendszer struktúrájáról és működéséről ad áttekintést. A második rész pedig három immunmediált bélbetegség, így a coeliakia, a gyulladásos bélbetegség és a tejallergia enterális formájának patomechanizmusát, diagnosztikáját és terápiáját tárgyalja. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1512–1523.

Kulcsszavak: mucosalis immunrendszer, intestinális mikroflóra, coeliakia, gyulladásos bélbetegség, tejallergia

Milestones in understanding of the pathogenesis of immunmediated intestinal disorders

Development of their diagnosis and therapy

In the last decades our knowledge has been enormously broadened about the structure and function of the gut associated lymphoid system. It was recognized how intricate and finely tuned connection exists between the gut bacterial flora and the intestinal mucosa. This subtle balance ensures mucosal homeostasis, which has a key role in organ defence against pathogens. However, at the same time this system makes possible the development of oral tolerance toward the commensals and the food antigens. In case of any disturbances in this finely tuned process, immunmediated intestinal disorders may easily develop. The first part of this paper reviews the structure and function of the mucosal immune system, while the second part surveys the pathogenesis, diagnosis and therapy of coeliac disease, inflammatory bowel disease and cow's milk allergy induced enteropathy. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1512–1523.

Keywords: mucosal immune system, intestinal microflora, coeliac disease, inflammatory bowel disease, cow's milk allergy

(Beérkezett: 2013. augusztus 6.; elfogadva: 2013. augusztus 22.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

CD = Crohn-betegség; EMA = endomysium elleni antitest; (pathogen-associated molecular patterns) patogének speciális molekuláris mintázata; TLR = Toll-like receptor; UC = colitis ulcerosa
GALT = (gut-associated lymphoid tissue) bélhez kapcsolt immunrendszer; IEL = intraepithelialis lymphocyták; PAMP =

Az elmúlt három és fél évtizedben az immunpatomechanizmusú kórképek közé tartozó coeliakia, gyulladós bélbetegségek és a gastrointestinalis manifesztációval járó tejallergia gyakorisága igen jelentős növekedést mutatott, így érthető, hogy a gyermekgastroenterológusok figyelme egyre inkább e kórképek felé irányult. Fokozatosan megismertük ezeknek a betegségeknek a patogenezisét, ami hozzájárult a diagnosztikájuk és a terápiájuk fejlődéséhez. Mindezt nagymértékben az is elősegítette, hogy egyre jobban feltárult a gastrointestinalis immunrendszer felépítése és működése. Ma már egyre pontosabb ismereteink vannak a tápanyagokkal bekerülő antigénnel és a commensalis flórával szemben kialakuló tolerancia kialakulásáról is. Mindhárom immunmediált kórképben a mucosalis immunrendszer működési zavara mutatható ki, ezért a dolgozat első részében a bél immunrendszerét tekintem át fiziológiás körülmények között, majd ezt követően tárgyalom az egyes kórképek patomechanizmusát, diagnosztikáját és terápiáját.

A gastrointestinalis immunrendszer

A szervezet legnagyobb immunszerve az úgynevezett bélhez kapcsolt immunrendszer (gut-associated lymphoid tissue – GALT), aminek az alkotórészeit a Peyer-plakkok és az őket fedő speciális epithelium, a lamina propria immunsejtjei, valamint az intraepithelialis lymphocyták alkotják. A GALT részét képezi és szoros kapcsolatban áll a szervezet egyéb mucosalis immunrendszereivel, amelyek többek között az emlőmirigyekben, a nyálmirigyekben, valamint a bronchus- és urogenitalis nyálkahártyákban találhatók [1].

Szerkezeti felépítés

A GALT organizált és nem organizált részekre osztható fel. A mucosalis immunrendszer organizált lymphoid struktúrái közé tartoznak a Peyer-plakkok, a vékonybél szoliter folliculusai és a mesenterialis nyirokcsomók. Az organizált struktúrák az elsődleges helyei az immunválasz indukciójának. A bélnyálkahártya epitheliumában és a lamina propriában jelentős számú immunkompetens sejt található, amelyek elsősorban az immunválasz effereus részében játszanak szerepet [2].

A Peyer-plakkokat fedő epithelium jellegzetes sejtjei az M-sejtek, amelyeken keresztül történik a makromolekulák fiziológiás abszorpciója. Az M-sejtek szinte zsebszerűen ölelik körül az alattuk elhelyezkedő lymphocytákat, valamint az antigén-prezentációban fontos szerepet játszó macrophagokat és dendritikus sejteket. A Peyer-plakkokban elkötelezett lymphocyták a mesenterialis nyirokcsomókba jutnak, ott elveszítik felszíni L-szelektin adhéziós molekulájukat és $\alpha_4\beta_7$ integrint expresszálnak. A lamina propria nagy számban tartalmaz diffúzan elhelyezkedő lymphocytákat, plazmasejteket és macrophagokat. Az IgA plazmasejtek teszik ki itt a mononukleáris sejtek 30–40 százalékát. A lamina propriában a lympho-

cytáknak nagyjából a fele CD3-pozitív T-sejt, amelyeknek hozzávetőlegesen kétharmada CD4-pozitív helper/inducer sejt. A lymphocyták másik fele B-sejt, amelyeknek többségén felszíni IgA található. A plazmasejteknek csak néhány százaléka választ el IgG-t. Ebből következik, hogy az intestinalis szekréumban legnagyobb mennyiségben az IgA izotípusú immunglobulin fordul elő [3] (1. táblázat).

Az intraepithelialis lymphocyták (IEL) a felszíni epitheliumot és a lamina propriát elválasztó basalis membrán felett helyezkednek el, az epithelialis sejtek között. Az IEL-ek száma tükrözi a béllumenből irányuló antigén-stimuláció mértékét, ezért érthető, hogy számuk a vékonybélben magasabb, mint a colonban. Az 1. táblázatból látható, hogy az intraepithelialis T-lymphocytaszubpopulációk megoszlása alapvetően eltér a lamina propriától, amennyiben közöttük elsősorban a CD8+ sejtek túlsúlya mutatható ki. Jellemző még az IEL-ek összetételére, hogy közöttük a $\gamma\delta$ + lymphocyták aránya magasabb, mint a perifériás vérben és a lamina propriában [4].

A GALT fontos részét képezi a vékonybél-nyálkahártya epitheliuma is, ami folyamatosan megújul a Lieberkühn-crypták bázisán elhelyezkedő pluripotens őssejtekből. Az őssejtekből alakulnak ki differenciálódással az epitheliumot alkotó sejtek, így az abszorpcióban és szekrécióban szerepet játszó enterocyták, a mucint képző kehelysejtek, az enteroendokrin sejtek és végül a crypták bázisán elhelyezkedő baktericineket szintetizáló Paneth-sejtek [5].

Az intestinalis immunrendszer működése

A Peyer-plakkokban elhelyezkedő lymphocyták találkoznak először az M-sejteken keresztül a béllumenből bekerülő nem szolubilis antigénnel, amelyek lehetnek

1. táblázat | A normális bélnyálkahártya nem organizált immunkompetens struktúráinak főbb jellemzői

Intraepithelialis terek (felszíni epithelium és Lieberkühn-crypták)
Az intraepithelialis lymphocyták CD3-pozitív T-sejtek. Több mint 90%-uk CD8-pozitív sejt, a fennmaradó sejtek többsége CD4-pozitív. A gamma/delta receptor pozitív T-sejtek száma elenyésző. CD25-pozitív (interleukin-2-receptor-pozitív) sejt nincs.
Lamina propria
CD4/CD8 arány: 2/1. Főként IgA- és IgM-tartalmú sejtek fordulnak elő, az IgG-tartalmú sejtek száma csekély.
Epithelialis HLA-II antigén expresszió
A vékonybél-nyálkahártya felszíni epitheliumában fiziológiásan is mindig kimutatható. A vastagbél-nyálkahártyában csak kóros körülmények között.

aggregált proteinek vagy olyan vírusok és baktériumok, amelyek az M-sejtek mikroorganizmusokra specifikus receptoraihoz kötődnek. Az M-sejtek alatt közvetlenül elhelyezkedő macrophagok prezentálják az antigént a CD4+ sejteknek. Az antigén-bemutató sejtek az antigént először feldolgozzák, kisebb részekre hidrolizálják, majd ezek a kisebb peptidok (epitópok) a sejt felszínre kerülnek, ahol az MHC II molekulákkal (HLA-DP, -DQ, -DR) komplexet képezhetnek. Az így kialakult komplexek aktiválni tudják a T-helper sejteket.

Az aktív immunválasz kialakulásához azonban az antigén-prezentáló sejteken és a T-helper sejteken található kostimuláló molekuláknak is kapcsolódni kell egymáshoz. A T-helper sejtekből citokinek szabadulnak fel, amelyek kiváltják a T- és B-sejtek további aktivációját. Ezt a folyamatot, tehát az antigénnel való első találkozáskor létrejövő aktivációt nevezzük primingnek. A priming során izotípus-átkapcsolás révén (switch) elsősorban IgA izotípusú, az egyes antigénnel szemben specifikusan elkötelezett, úgynevezett memória-B-sejtek alakulnak ki. Ugyancsak ebben a folyamatban memória-T-sejtek is képződnek.

Citokintermelésük alapján többféle T-helper sejttípus különíthető el egymástól. A T-helper-1 sejtek (T_H1) főként interleukin-2-t (IL-2), interferon- γ -t, lymphotoxint és tumornekrozis-faktor (TNF) - α -t termelnek, és elsősorban sejtközvetített immunválaszt hoznak létre. A T_H2 sejtek IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 és IL-13 citokinek szekretálnak, és a humorális immunválasz kialakulásában van fontos szerepük. A T_H1 és a T_H2 sejtek az általuk termelt citokinekkel egymást kölcsönösen gátolják.

A T-helper sejtek között megkülönböztethetők citokinmintázatuk alapján T_H3 és T-regulátor-1 (T_R1) sejtek is. Ezenkívül még a regulátor T-sejtek közé tartoznak a Foxp3 transzkripciószregulátorfaktort tartalmazó CD4+, CD25+ és a CD8+ szuppresszor sejtek, valamint idesorolhatóak a $\gamma\delta$ -T-sejtek is [6]. Az elkötelezett T- és B-sejtek a nyirokereken keresztül elhagyják a Peyer-plakkokat, és a ductus thoracicuson keresztül a véráramba jutnak. Útközben keresztezik a mesenterialis nyirokcsomókat, ahol a primingon átesett lymphocyták további érési folyamata történik. A véráramon keresztül a lymphocyták jelentős része ismét visszakerül a vékonybélbe, elsősorban a lamina propria-ba, ahol az elkötelezett B-sejtekből már az IgA-szekretáló plazmasejtek közvetlen prekursorai alakulnak ki.

A mikroorganizmusok először a természetes vagy veleszületett immunrendszerrel (innate immunity) kerülnek kapcsolatba. A patogének speciális molekuláris mintázatát (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) felismerő receptorstruktúrák közül központi szerepe van a Toll-like receptoroknak (TLR). A TLR-receptorok elsősorban az antigén-prezentáló dendritikus sejtek felszínén helyezkednek el, de expresszálódhatnak bármely sejten, így az intestinalis epithelialis sejteken is [7]. A veleszületett és az adaptív immunitás két egymással összefüggő részét alkotja az egységes integrált

immunrendszernek. Ez azt jelenti, hogy a GALT-ban a veleszületett immunválasz nem csupán a patogén mikroorganizmusokkal szembeni elsődleges védelmet jelenti, hanem aktiválása során olyan biológiai szignálokat is kifejti, amelyek az adaptív immunrendszert is aktiválják.

Orális tolerancia

Régóta ismert jelenség, hogy az ételek antigénjével történő találkozásnál az immunrendszer általában specifikus toleranciát generál. Ezt a jelenséget orális toleranciának nevezzük, és az a legtöbb szolubilis antigénnel kiváltható. Természetesen a bélbe kerülő patogén kórokozókkal szemben nem alakul ki tolerancia, hanem aktív immunválasz jön létre.

Az immunválasz minőségét jelentősen befolyásolja az antigén-bemutató sejt típusa is. Az epithelialis sejtekkel történő prezentáció tolerancia kialakulásához vezet. A klasszikus antigén-bemutató sejtek is toleranciát hoznak létre, ha a felszínükön nincs aktivált kostimuláló molekula, ami szükséges az MHC-vel komplexet képző antigén mellett a CD4 T-sejtek aktivációjához. Ugyancsak toleranciát okoz, ha a T-sejten a kostimuláló molekula, a CTLA-4, ami kapcsolódva az antigén-prezentáló sejten elhelyezkedő CD80 (B7-1) és CD86 (B7-2) ligandhoz kötődve csökkenti a T-sejt aktivációját [8].

Az orális tolerancia kialakításában, mai ismereteink szerint, a regulátor T-sejteken kívül a CD103+ dendritikus sejteknek van kiemelkedően fontos szerepük. Ezek a dendritikus sejtek retinaldehid-dehidrogenáz enzimet tartalmaznak és így képesek retinsav termelésére. Ugyancsak kimutatható ezekben a sejtekben az indoleamin-2,3-dioxigenáz enzim is [9, 10]. Ezek a sejtek képesek Th1 és Th2 immunválaszt gátolni.

Az úgynevezett higiénéhipotézis először a múlt század nyolcvanas éveinek végén terjedt el. Ez az elmélet azzal magyarázta az allergiás betegségeknek a fejlett országokban megfigyelt növekedését, hogy csökkent a T-helper-1-aktivációt kiváltó patogén kórokozókkal való fertőzés gyakorisága a jobb higiénés körülmények miatt. A Th1-aktiváció csökkenése pedig a Th2-aktivitás fokozódását előidézve fokozná az allergiás kórképek kockázatát. Az elméletből az is következne, hogy az allergiás betegségek növekedésével párhuzamosan csökkennie kellett volna a Th1-aktivációval járó gyulladásos kórképeknek is, mint például a Crohn-betegségnek. Azonban ez nem igazolódott, hanem az allergiás kórképekkel együtt a Th1-aktiváció okozta kórképek száma is emelkedett [11].

Az utóbbi években ezért egy új elmélet született, amelyik már képes volt értelmezni a Th1- és Th2-mediált kórképek szimultán növekedését annak az alapvető ténynek a felismerésével, hogy a modern életkörülmények a regulátor T-sejtek és a regulátor antigén-prezentáló sejtek érési zavarához vezetnek. Ebből következik, hogy a Th1/Th2 egyensúly helyett sokkal döntőbb faktor az effektor T-sejtek és a regulátor T-sejtek aránya. A regu-

látor T-sejtek optimális szintjének csökkenése esetén az egyénben a Th1- és Th2-aktivációval járó kórképek kialakulásának esélye egyaránt növekszik. Hogy mégis melyik aktiváció fog túlsúlyra jutni, azt a Th1/Th2 arány és genetikai tényezők egyaránt befolyásolhatják [12]. Bizonyított az is, hogy egyes probiotikumok képesek a regulátor T-sejtek indukciójára [13].

A commensalis baktériumok a patogén kórokozókkal szemben segítik a bélnyálkahártya homeosztázisának fenntartását olyan módon, hogy szupprimálják a gyulladásos reakciók kialakulását elsősorban a speciális intracelluláris szignáltranszdukciós utak gátlása révén. A bélflóra commensalis flórájának gyulladást gátló szerepében az is fontos tényező, hogy azok jelenlétében nem jön létre az inhibitor- κ B (I κ B) degradációja, vagyis az NF- κ B nem aktiválódik [14, 15].

Amennyiben a mucosalis és/vagy commensalis egyensúly zavara következik be, annak patológiás állapotok kialakulása lehet a végeredménye. A természetes immunitás zavara is vezethet ilyen állapothoz, ilyenkor a commensalis, nem patogén baktériumok ellen is inadekvátan fokozott reakció alakulhat ki, aminek szerepe lehet például a gyulladásos bélbetegségek kialakulásában is. Az allergiás kórképek kialakulása szempontjából meghatározó, hogy az első élethetekben a béltraktus milyen baktériumokkal kolonizálódik.

A legjelentősebb immunmediált gyermekgasztroenterológiai kórképek áttekintése

Coeliakia

A coeliakia a vékonybél-nyálkahártya atrophijával járó klasszikus malabszorpciós kórképként volt ismert. A coeliakiára jellemző tünetegyüttest már az I. században meglehetősen pontosan jellemezte *Aretaeus*, és ő használta először a coeliakiás diathesis kifejezést is. Korábban a kórkép gyakoriságát egy ezrelék körülire becsülték. Populációszűrések alapján igazolódott, hogy a betegség tényleges előfordulási aránya 0,5 és 1% körüli, az eseteknek azonban csak kisebb hányada jelentkezik klasszikus malabszorpciós kórképként.

Az etiológia csak 1950-ben tisztázódott, amikor a holland *Dicke* megállapította, hogy a coeliakia kiváltásáért egyes gabonák magvainak raktározási fehérjei közül a glutén a felelős. Kiderült, elsősorban a glutén alkoholban oldott fehérjefrakciója, így a búzában a gliadin, a rozsban a hordein, az árpában a secalin, a zabban pedig az avenin váltják ki a tüneteket. A későbbiekben igazolták, hogy a zab fogyasztása nem okoz tüneteket.

Az Európai Gyermekgasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozási Társaság 2012-ben megfogalmazott definíciója szerint a coeliakia egy immunmediált rendszerbetegség, amit a glutén és a rokon prolaminek váltanak ki genetikailag fogékony egyéneknél. Jellemző rá a

gluténdependens klinikai tünetek változatos kombinációja, a HLA-DQ2 vagy a HLA-DQ8 haplotípusok és a coeliakiaspecifikus antitestek jelenléte és az enteropathia. A coeliakiaspecifikus antitestek közé tartoznak az antitranszglutamináz, az antiendomysium és a deamidált gliadinpeptidek elleni antitestek [16].

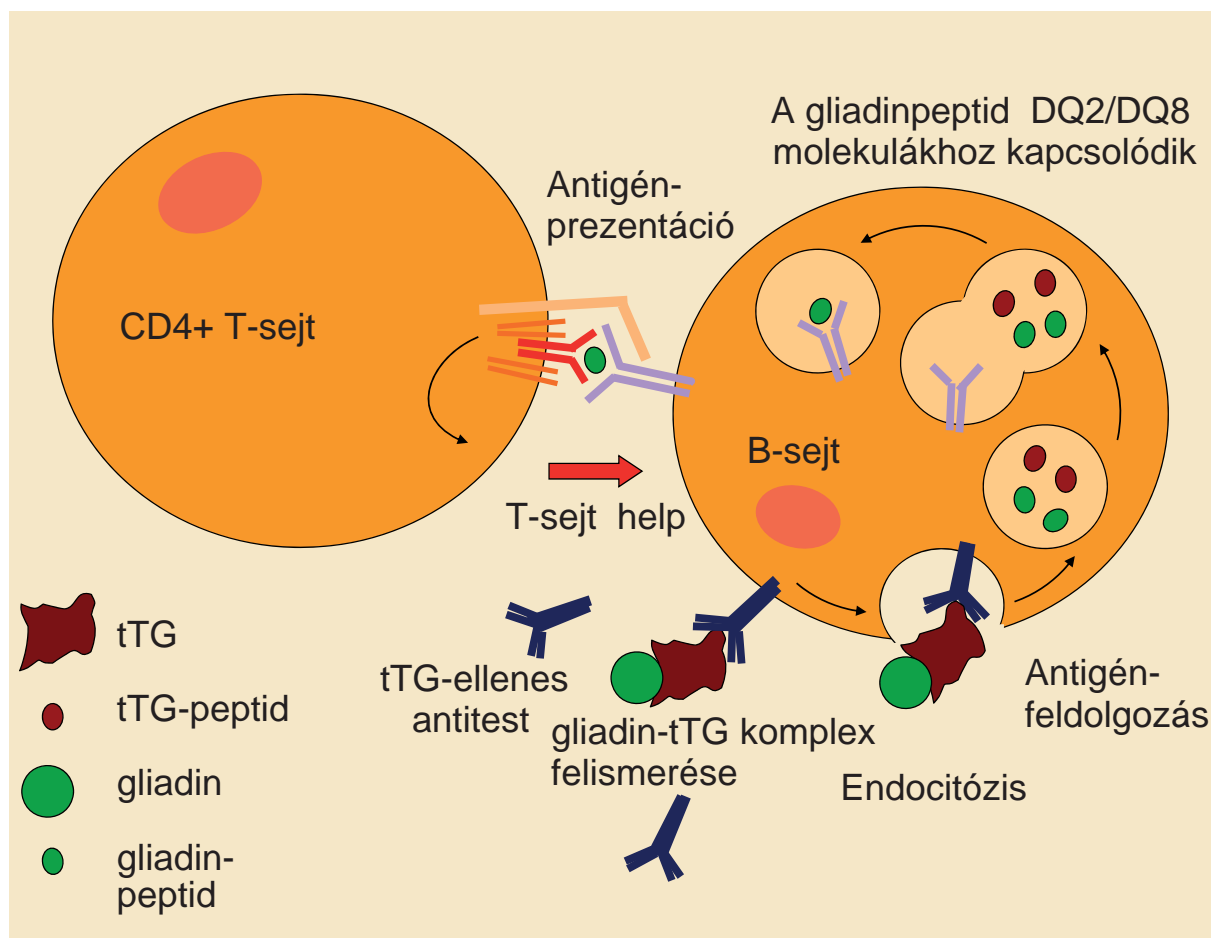
Patomechanizmus

A HLA-DQ2 vagy -DQ8 antigén gyakorlatilag minden coeliakiában előfordul. A coeliakiára hajlamosító HLA-DQ alfa/béta heterodimert a DQA1*0501 és a DQB1*0201 allélek kódolják. Hangsúlyozandó azonban, hogy ez a genetikai konstelláció a populáció 25–30 százalékában előfordul, mégis a coeliakia előfordulási gyakorisága egy százalék körüli, ami arra utal, hogy környezeti faktoroknak is jelentős szerepe van a kórkép kialakulásában. Epidemiológiai vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az anyatejes táplálás mellett a negyedik–hetedik hónap közötti gluténbevitel mellett a coeliakia gyakorisága alacsonyabb [17].

A patomechanizmus pontosan nem ismert, de az bizonyított, hogy mind a veleszületett, mind az adaptív immunitás szerepet játszanak a gliadin vékonybél-nyálkahártya-károsító hatásában. Kiderült, hogy a coeliakiás betegekben kimutatható endomysium elleni ellenanyag a szöveti transzglutamináz, vagyis egy autoantigén ellen termelődik [18]. A transzglutamináz elleni immunreakció feltétlenül szerepet játszik a coeliakia kialakulásában, ami ezen újabb felismerés tükrében autoimmun betegségeknek tekinthető. Az antitranszglutamináz és antiendomysium antitestek termelődésének feltételezett mechanizmusát mutatja az *I. ábra*. A transzglutamináz a gliadin glutaminmaradékait dezaminálja, s az így módosított peptid képes csak megfelelően kötődni a HLA-DQ2 vagy -DQ8 heterodimerhez [19]. A gliadin mint trigger faktor coeliakiában erőteljes autoimmun folyamatot indít be. Mindezek alapján a coeliakia egy olyan különleges autoimmun betegségnek tekinthető, aminek ismert a trigger faktora.

A gliadin lebontása során egy olyan, 33 aminosavat tartalmazó gliadinpeptid is képződik, amit a béllumenben található emésztőenzimek és az epithelialis sejtek kefeszegélyének peptidáz enzimek nem képesek lebontani. Bebizonyosodott, hogy coeliakiásokban ez a peptid képes kiváltani az intestinális CD4+ T-sejtek aktivációját is transzglutamináz enzim jelenlétében. Ez a peptidszakasz három olyan epitópot is tartalmaz, amelyek a specifikus T-sejteket aktiválni tudják a coeliakiás betegekben [20].

Az utóbbi két évtizedben derült ki, hogy a gliadin és a rokon prolaminek az antigén-prezentáló sejtekben veleszületett immunválaszt kiváltva aktiválják az IEL-eket és az epithelialis sejteket is; különösen az alfa-2 gliadin p31-43 peptidjének van ilyen hatása, ami különbözik az adaptív immunválaszt kiváltó peptidektől [19, 21]. Az IEL-ek ilyen módon létrejövő aktivációja az intestinális epitheliumon az MHC class I chain-related gene



1. ábra

A transzglutamináz elleni antitestek kialakulásának mechanizmusa

A transzglutamináz képes önmagához kötni a gliadint, és így egy transzglutamináz-gliadin neoantigén komplex jön létre. A lamina propriában természetesen léteznek B-sejtek, amelyek képesek felismerni a transzglutaminázt, de normális körülmények között a helper T-sejtek nem indukálják az ilyen specifikus B-sejtek ellenanyag-képződését. A transzglutamináz-gliadin komplexet azonban a B-sejtek felveszik, feldolgozzák és bemutatják a gliadin-specifikus CD4+ T-sejteknek is. Azokat csak akkor tudják aktiválni, ha a gliadin a DQ2 vagy DQ8 hisztokompatibilitási antigénekhez kötődik. Ebben az esetben a gliadinspecifikus T-sejtek aktiválódnak és citokineket termelnek, amelyek aktiválják a bemutató B-sejteket, amelyek ezután antitranszglutamináz antitesteket fognak termelni (Sollid, L. M., et al. nyomán [49])

A (MICA) expresszióját indukálja, ami a természetes killer sejtek és a $\gamma\delta$ T-sejtek ligandja [19]. Az epithelialis MICA fokozza az epithelialis sejtek és az antigén-prezentáló sejtek IL-15-termelését is. Ez a citokin a gliadin által kiváltott adaptív immunválaszt is fokozza.

Korábbi vizsgálatainkban kimutattuk, hogy az IEL-ek között a $\gamma\delta$ T-sejtek száma permanens növekedést mutat, vagyis gliadinmentes diétát tartó coeliakiásokban is kimutatható [22]. Feltételezhető, hogy a $\gamma\delta$ T-sejteknek szerepe lehet a sérült, fertőzött vagy egyéb stresszen átesett epithelialis sejtek felismerésében és közvetve az epithelium integritásának a helyreállításában. A $\gamma\delta$ T-sejtek védekező szerepét mutatja, hogy számuk magas már az enyhe patológiai eltéréssel járó csendes coeliakiában is.

A veleszületett immunitás patogenetikai szerepét bizonyítják eredményeink, amelyek szerint a TLR2- és TLR4-mRNS-expresszió, valamint fehérjeszint fokozódik, illetve emelkedik mind a kezeletlen, mind a kezelt coeliakiás gyermekek duodenum-nyálkahártyájában a

kontrollokhoz viszonyítva. Megállapítottuk, hogy a kezelt coeliakiás gyermekek duodenumbiopsziáiban még fokozottabb, illetve magasabb TLR2- és TLR4-mRNS-expresszió, valamint fehérjeszint figyelhető meg, mint a kezeletlen coeliakiás gyermekekében. Az a tény, hogy gluténmentes diétán, normális bélbolystruktúra mellett is fokozódik a TLR2- és TLR4-expresszió, arra utal, hogy a fokozott TLR2- és TLR4-expresszió elsődleges szerepe lehet a coeliakia patogenezisében [23].

Nemrégiben végzett vizsgálatainkban kezeletlen coeliakiás gyermekek perifériás vérében alacsonyabb volt a CD4, a Th1, a természetes ölösejt (NK), NK-T és invariáns NK-T-sejt prevalenciája, míg az aktivált CD4, a myeloid dendritikus sejtek (DS) száma magasabb volt az egészségesekhez képest. A DS-eken és a monocytákon pedig a TLR2 és TLR4 fokozott expressziója volt megfigyelhető [24].

Igazolást nyert, hogy a gliadinpeptidek coeliakiában csökkentik a transepithelialis rezisztenciát és fokozzák az epithelium permeabilitását, valamint módosítják a tight

junction (TJ) -asszociált ZO-1 protein és az occludin expresszióját [25]. Ebben szerepet játszik az is, hogy coeliakiában az epitheliumból zonulin szabadul fel, amely az úgynevezett ZOT-receptorhoz kötődve megnyitja a TJ-eket, ami fokozott permeabilitáshoz vezet. A közelmúltban végzett vizsgálatunkban munkacsoportunk kimutatta, hogy kezeletlen coeliakiások duodenumepitheliumban a claudin-2 és claudin-3 fokozott expressziója mutatható ki, ami a TJ-k strukturális károsodására utal [26].

Klinikai tünetek és diagnózis

A betegség klasszikus formájára jellemző a gyarapodási zavar, a gyakori, nagy tömegű, zsíros és bűzös székletürítések, a puffadt has, a hasfájás, a gracilis végtagok, a jellegzetes apátia, a szekunder vitaminhiányok és vashiány következtében kialakult tünetek, így többek között a rachitis, a vérzékenység és az anaemia. A diagnosztika ilyenkor egyszerű. Napjainkban azonban már ritkán jelentkezik a kórkép ezekkel a jellegzetes tünetekkel. Jelentkezhet a coeliakia monoszimptomás formában is, így például az egyetlen tünet lehet a növekedésbeli elmaradás. A betegség „csendes” formában is perzisztálhat, klinikai tünetek nélkül, és ilyenkor csak a szerológiai szűrővizsgálatok vetik fel a coeliakia gyanúját. A vékonybél-nyálkahártya ilyen esetekben is boholyatropfiát mutat. Latens coeliakiáról akkor beszélünk, ha egy betegben egy bizonyos időpontban a vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete gliadin tartalmú étrend fogyasztása mellett nem mutat fénymikroszkópos eltérést, majd a későbbiekben mégis boholyatropfia alakul ki, ami gliadinmentes diétán normalizálódik [27].

A laboratóriumi eltérések közül jellemző az alacsony szérumszfehérje- és -vasszint; alacsonyabb lehet a szérumkalciumszint is. A széklet zsírtartalma jelentősen meghaladja az elfogadható 4 g/nap értéket.

A szerológiai vizsgálatok elterjedése előtt a coeliakia diagnózisához minden esetben három vékonybél-biopszia elvégzését tartották szükségesnek. Az első a kezelés megkezdése előtt történt, majd egyéves gluténmentes diéta után végezték a második biopsziát. Amennyiben ekkor normalizálódott a vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete, akkor gliadinterhelést kezdtek. A gliadinterhelés során történt a harmadik vékonybél-biopszia vagy a klinikai tünetek fellépésekor, vagy tünetmentesség esetén is legkésőbb a terhelés elkezdése után két évvel. Ha a terhelés alatt elvégzett biopsziás minta ismét boholyatropfiát mutatott, akkor a coeliakia diagnózisa egyértelműen bizonyított volt. Amennyiben a vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete két éves gluténterhelés után is normális maradt, akkor a coeliakia lehetőségét kizárták.

Napjainkban a diagnosztikában legjobban az anti-transzglutamináz és antiendomysium-antitestek kimutatása használható fel. Amennyiben a szérumszfehérje- és anti-transzglutamináz elleni titer a normális érték tízszeresét meghaladja, jellemző klinikai tünetek állnak fenn (hasmenés, haspuffadás, fogyás), valamint HLA-DQ2 és/vagy -DQ8 antigének kimutathatóak és az EMA-teszt is pozitív, akkor a

biopszia elvégzése nem szükséges. Minden más esetben ma is nélkülözhetetlen a vékonybél-biopszia elvégzése. Ugyancsak szükséges a vékonybél-biopszia elvégzése atípusos esetekben is. Coeliakia esetén szubtotális vagy totális boholyatropfia képe mutatható ki [16]. Nemrégiben megerősítették, hogy a szimptomás esetekben a szerológiai markerek pozitivitása és a jellemző HLA-DQ-markerek jelenléte esetén a szövettani vizsgálat eredménye nem változtatta meg a diagnózist [28].

Bizonyos betegségekben, például inzulindependens diabetes mellitusban, szelektív IgA-hiányban, fogzománc-rendellenességben, Down-szindrómában, ismeretlen eredetű krónikus hepatitisben gyakoribb a coeliakia előfordulása. Ilyenkor a coeliakia általában csendes formában jelentkezik, malabszorpció tünetek nélkül, így ezekben a betegcsoportokban feltétlenül indokolt a szerológiai szűrővizsgálat elvégzése [16].

Kezelés

A coeliakia jelenleg egyetlen rendelkezésre álló kezelését az életre szóló szigorú gluténmentes diéta tartása jelenti, ami mellett teljes tünetmentesség érhető el. A beteg nem fogyaszthat búza-, árpa-, rozstartalmú ételeket. A coeliakiások ételének elkészítéséhez rizsliszt, sárgaborsóliszt, szójaliszt és kukoricadara használható fel.

Felmerültek az utóbbi években újabb terápiás lehetőségek is a coeliakia kezelésére [19]. Elméletileg elképzelhető lenne a szöveti transzglutamináz aktivitásának a blokkolása, de ez a gyakorlatban azért nem jöhet szóba, mert ennek az enzimnek fontos szerepe van a bélnyálkahártya integritásának a biztosításában. A gliadinpeptidekkel szembeni T-sejt-tolerancia kialakítása is lehetséges megoldásnak tűnhet, de szinte leküzdhetetlen nehézséget jelent, hogy nagyszámú gluténpeptiddel szemben lenne szükséges toleranciát kialakítani.

A Flavobacterium meningosepticumból nyert bakteriális enzim, a prolil-endopeptidáz képes bontani és így hatástalanítani az említett 33 aminosavat tartalmazó gliadinpeptidet. Így elvileg lehetséges ennek a bakteriális enzimnek az alkalmazásával a coeliakiások számára toxikus gliadinpeptid lebontása. Újabb terápiás lehetőséget jelenthet a bélnyálkahártya-epithelium permeabilitását csökkentő ZOT-receptor-blokkoló oktapeptid (AT-1001) alkalmazása, ami segíthet az epithelium integritásának a helyreállításában.

Természetesen a fentiek ismeretében lehetséges útnak tűnhet a kezelésben és a prevencióban olyan gabonafélék előállítását géntechnológiával, amelyek nem tartalmazzák a coeliakiát kiváltó toxikus gluténszakaszokat [19]. Mindezek az említett újabb terápiás lehetőségek azonban jelenleg még fázis 1. vagy fázis 2. szintű kipróbálás alatt vannak.

Gyulladásos bélbetegség

Az ebbe a betegcsoportba tartozó kórképek, a Crohn-betegség (CD), a colitis ulcerosa (UC) és az indeterminált colitis az utóbbi évtizedekben egyre gyakrabban lép

fel már gyermekkorban is. Az összes eset 25%-a indul 18 éves kor alatt. Mindkét betegség igen változatos tünetekkel jelentkezhet, számtalan szövődmény kíséretében. A korábban reménytelennek tűnő betegségek az utóbbi évtizedekben az újabb és korszerűbb gyógyszerek elterjedésével és a modern sebészi eljárások alkalmazásával egyre jobban kezelhetővé váltak.

A magyar gyermekkori IBD regiszter szerint az IBD incidenciája $7,48/10^5$ 18 év alatti gyermekben, a CD-jé $4,72/10^5$, az UC-jé $2,32/10^5$, míg a nem klasszifikálható gyulladós bélbetegség incidenciája $0,45/10^5$ (95% CI 0,22–0,84). Ezek az előfordulási gyakoriságok hasonlóak a nyugat-európai és amerikai adatokhoz [29].

Patomechanizmus

A gyulladós bélbetegség etiológiája nem ismert, de az egyértelműen igazolt, hogy genetikai, környezeti és immunológiai tényezők interakciója hozza létre az idetartozó kórképeket. Napjainkban már összesen 163 locust azonosítottak az emberi genomon, amelyek módosítják az IBD kialakulásának kockázatát. Ezek közül 110 a CD és az UC kialakulását egyaránt befolyásolja, míg 30 csak a CD-vel, 23 pedig az UC-vel mutat asszociációt [30].

A Crohn-betegek egyharmadában a 16-os kromoszómán elhelyezkedő CARD15 gén (NOD2) mutációja mutatható ki. Amennyiben mindkét allélen ezen gén mutációja észlelhető, akkor a CD kialakulásának a relatív kockázata 30–40 körül van. Az IBD-re hajlamosító gének többsége a veleszületett és adaptív immunitásban, az epithelialis permeabilitásban, az autophagiában és a baktériumok intracelluláris feldolgozásában játszik szerepet [31]. Mindezek ellenére azonban az egyetemes ikrekben a CD konkordanciája 37% és 58%, UC-ben pedig 6% és 17% között mozog, vagyis a genetikai tényezők összessége nagyjából 30 százalékban befolyásolja a kórképek kialakulását. Ezek alapján nyilvánvaló, hogy az IBD kialakulásában környezeti faktoroknak is igen nagy jelentősége van. Ez utóbbival magyarázható, hogy az IBD prevalenciája sokkal magasabb az iparilag fejlett országokban, mint a fejlődőkben. Azokban az országokban pedig, ahol hirtelen fejlődés következett be, szinte törvényszerűen növekedett az IBD előfordulási gyakorisága is [32].

A kórkép patogenezise szempontjából alapvető jelentőségű annak az eldöntése, hogy a patológias folyamat egy perzisztensen fennálló abnormális stimulus hatására jön létre vagy egy normális körülmények között is jelen lévő faktor hoz létre indokolatlanul erőlyes reakciót. Az előbbi korábban soha nem sikerült igazolni, így egyre inkább az a valószínű, hogy IBD-ben feltehetőleg az egyébként normális bélflórán jön létre egy inadekvátan erős immunreakció, ami a betegség kialakulásáért felelős. Erre utal az is, hogy a Crohn-betegségben gyakori CARD15 génmutáció következtében olyan fehérjének változik meg a struktúrája, ami fontos szerepet játszik a veleszületett immunitásban, elsősorban egyes baktériumkomponensek intracelluláris felismerésében.

Újabban kimutatták, hogy IBD-ben a bélflóra összetételében az egészségesekhez képest változás figyelhető meg, elsősorban CD-ben, de kisebb mértékben UC-ben is a bélflórát alkotó speciestek számának és a mikroflóra diverzitásának a csökkenése észlelhető. Ennek következtében egy olyan dysbiosis jön létre, amire jellemző, hogy patogén hatással is bíró komponensek túlsúlya mutatható ki a protektív hatásúakkal szemben. A legtöbb vizsgálatban megfigyelték a Firmicutes törzsbe tartozó baktériumok számának a csökkenését, míg az *E. coli* törzsek száma emelkedést mutatott [33]. A fejlett világban az étrend korábbiakhoz képest történő igen változatos válása az intestinalis mikroflóra befolyásolása révén a genetikailag hajlamos egyénekben hozzájárulhat az IBD kialakulásához. Az étrend szerepét mutatja, hogy állatkísérletes colitismodellben a monoton diéta csökkenti a gyulladós tüneteket [34].

A természetes immunitásban szerepet játszó TLR-ek is segítik a patogén kórokozók eliminációját azáltal, hogy antibiotikus hatású peptidok, úgynevezett defenzinek szintézisét segítik elő. A defenzinek a cryptasejtekben termelődnek. Az említett hatások összességében segítik a bélnyálkahártyában a commensalis és a mucosalis homeosztázis fenntartását.

Saját vizsgálatunkban kimutattuk, hogy CD-ben és UC-ben a TLR2 és TLR4 expressziója fokozott a betegek kóros eltérést mutató nyálkahártyájában. Egyidejűleg azonban azt is igazoltuk, hogy a gyulladást nem mutató területről vett biopsziás mintákban a vizsgált TLR-ek expressziója megegyezett a kontrollokéval. Ez utóbbi megfigyelés inkább arra utal, hogy ezeknek a receptoroknak jelentőségük van az IBD patogenezisében [35].

Klinikai tünetek és diagnózis

CD-ben a tünetek alattomosan kezdődnek és nem specifikusak. A leggyakoribb tünetek közé tartozik a hasi fájdalom, az étvágytalanság, a rossz közérzet, a fogyás és a láz. Gyakran az egyetlen prezentációs tünet a növekedéskor elmaradás és a pubertás késése. Előfordulhat még véres széklet is, perianalis fekélyek, fissurák és fistulák is kialakulhatnak.

Az UC jellemző tünetei közé tartozik a hasmenés, a gennyes, véres székletek ürítése és a tenesmus. Növekedési elmaradás ritkább, mint CD-ben. A betegség ritkán fulmináns tünetekkel, toxikus megacolon képében jelentkezik. Jellemző ilyenkor a haspuffadás, a bélhangok nem hallhatók, elektroliteltérések mutathatók ki. Gramnegatív szepszis és masszív vérzés is felléphet. Könnyen vezet az állapot colonperforációhoz. Mindkét kórképben gyakoriak az extraintestinalis manifesztációk, így a spondylarthrit is ankylopoetica, primer szklerotizáló cholangitis, krónikus aktív hepatitis, uveitis, valamint erythema nodosum, pyoderma gangrenosum és psoriasis is.

A CD a gyomor-bél rendszer bármelyik szakaszán felléphet. Fő lokalizációja az alsó vékonybélszakasz és/vagy a vastagbél. Megjelenése általában szegmentális és a bélfal minden rétegét érinti. Jellemző a kórképre a granu-

2. táblázat | A Crohn-betegség párizsi osztályozása [36]

Életkor a diagnózis felállításakor (évek)	A1a: 0≤10 A1b: 10–<17 A2: 17–40 A3: >40
Lokalizáció	L1: az ileum distalis egyharmada±kis kiterjedésű caecumérintettség L2: colon L3: ileocolonicus L4a: felső gastrointestinalis traktus a ligamentum Treitz felett L4b: a vékonybél ligamentum Treitz és a distalis ileum egyarmada feletti szakasz között
Viselkedés	B1: nem stricturaképző B2: stricturaképző B3: penetráló B2B3: stricturaképző és penetráló forma, lehet a két eltérés egy időben vagy egymást követően p: perianalis érintettség is fennáll
Növekedés	G ₀ : nincs növekedésbeli elmaradás G ₁ : növekedésbeli elmaradás

3. táblázat | A colitis ulcerosa párizsi osztályozása [36]

Kiterjedés	E1: proctitis ulcerosa E2: bal oldali colitis ulcerosa (colitis a flexura lienalistól distalisan) E3: extenzív (colitis a flexura hepaticától distalisan) E4: pancolitis
Súlyosság	S0: soha nem súlyos epizódok S1: mindig súlyos epizódok (PUCAI >65)

PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Index

loma- és fistulaképződés, és gyakori a szűkületek és a tályogok kialakulása. Az UC a vastagbél és a rectum hyperaemiával, ulceratióval és oedemával járó krónikus gyulladása, ami csak a mucosára és a submucosára terjed. Ritka esetben érintett lehet a terminalis ileum is, azonban további bélszakaszokra a betegség nem terjed ki. A gyermekkori CD és UC pontos osztályozását is lehetővé teszi a gyulladással járó bélbetegségek 2011-ben megjelent párizsi klasszifikációja, ami CD esetén figyelembe veszi a beteg életkorát, a kórkép lokalizációját és viselkedését, valamint a növekedési sebességet, UC-ben pedig a kiterjedést és a klinikai megjelenés súlyosságát (2. és 3. táblázat) [36]. A CD és UC aktivitásának pontos megítélését speciálisan a gyermekkorra adaptált PCDAI, illetve PUCAI aktivitási indexek kiszámítása segíti. A 4. táblázat mutatja a CD, az 5. táblázat pedig az UC megítélésére használt indexek kiszámításának módját. [37, 38].

A laboratóriumi leletek közül a fehérvérsejtszám általában magas, az akutfázis-fehérjék (C-reaktív protein, orosomucoid) szintje többnyire emelkedik. Pontosabb megítélést tesz lehetővé azonban a széklet calprotectin-tartalmának a megemelkedése [39], ami jól korrelál a

betegség aktivitásával. Jellemző az alacsony szérumbilirubinérték, s többnyire B₁₂- és folsavhiány is kimutatható, így gyakori az anaemia is.

A diagnosztikában legfontosabb az endoszkópos vizsgálat. A gyermekkori IBD diagnosztikájának irányelveit összefoglaló portói kritériumok között igen fontos az a megállapítás, hogy a kolonoszkópia mellett a felső endoszkópiát is el kell végezni gyulladással járó bélbetegség gyanúja esetén, hiszen csak így mutathatók ki a tüneteket nem mutató elváltozások a felső gastrointestinalis traktusban, amelyek megerősítik a CD fennállását olyan esetekben, amikor a kolonoszkópiás kép és a hisztológiai lelet alapján nem különíthető el, hogy a colitis CD vagy UC következménye [40]. Előfordul, hogy az UC és a CD csupán colonra lokalizálódó formájának az egymástól történő elkülönítése nem lehetséges, ilyenkor beszélünk indeterminált colitisről. A Crohn-colitisre jellemző a rectum épsége, de UC-ben is az esetek 10–30%-ában ez előfordul, ilyenkor a makroszkóposan éppén tűnő nyálkahártya szövettani vizsgálattal gyulladás képét mutatja [36].

Ultrahanggal sokszor kimutatható az érintett bélfal, többnyire a terminalis ileum megvastagodása, ami jellemző a betegségre, valamint észlelhetőek a betegség szövődésének kialakult abscessusok CD-ben. Korábban a vékonybél érintettségének megítélésére a szelektív enterográfiát alkalmaztuk, aminek során a kontrasztanyagot duodenumszondán közvetlenül juttattuk a vékonybélbe, s így az jobban dúsult a terminalis ileum tájékán. Így kimutathatók voltak a betegségre jellemző eltérések, többek között a nyálkahártya úgynevezett utcakőrajzolata, a szűkületek és a mély ulceratiók, valamint a fistulák. Napjainkban azonban minden esetben MR-vizsgálattal tudjuk ezeket az eltéréseket kimutatni. A kapszuláris endoszkópia segítségével az egyéb módszerekkel csak nagyon nehezen vizsgálható vékonybélterületekről is kaphatunk telemetrikus úton regisztrált felvételeket, aminek nagy jelentősége lehet a csak a vékonybélre lokalizálódó CD diagnosztikájában [41].

Kezelés

A terápia célja a betegség aktivitásának a megszüntetése és minél hosszabb remisszió elérése, s ezáltal a megfelelő növekedés és fejlődés biztosítása. Az ideális cél azonban a bélnyálkahártya teljes gyógyulásának az elérése (mucosal healing). A terápia hatékonyságának megítélésében CD-ben és UC-ben jól használhatóak az előzőekben tárgyalt PCDAI és PUCAI indexek.

A CD diagnózis után az indukciós kezelésben a legkorszerűbbnek a hat–nyolc hétig tartó kizárólagosan enteralis tápszerrel való táplálás tekinthető. A polimer tápszerek ugyanolyan hatékonyak, mint a szemielementáris tápszerek. Ezzel a terápiával a remisszió elérésének az aránya hasonló a szteroidkezeléséhez [42]. A recidívák megelőzésére az enteralis táplálás mellett javasolt az immunmoduláns kezelés indítása azathioprinrel. Amennyiben mégis szteroiddal történik a kezelés, alkalmazása ne

4. táblázat | A gyermekkori Crohn-betegség aktivitási index (Pediatric Crohn's Disease Activity Index = PCDAI) (0–100 pont) [37]

1. Anamnézis						
<i>Hasfájás</i>						
	Nincs			0 pont		
	Enyhe, aktivitást nem zavar			5 pont		
	Súlyosabb, aktivitást zavar			10 pont		
<i>Székletszám naponta</i>						
	0–1-szer, nem véres			0 pont		
	1–2-szer, kissé véres vagy 2–5-ször, híg			5 pont		
	Nagyobb vér, vagy 6-nál több híg, vagy éjjeli hasmenés			10 pont		
<i>Gyermek általános állapota</i>						
	Jól van, aktív			0 pont		
	Időnként rosszul van, aktivitás csökken			5 pont		
	Gyengén van, kifejezett aktivitáscsökkenés			10 pont		
2. Laboratóriumi vizsgálatok						
<i>Hematokrit</i>	34% fölött	0 pont	30–33% között	2,5 pont	29% alatt	5 pont
<i>We (mm/h) vagy CRP (mg/l)</i>	20 alatt	0 pont	20–50 között	2,5 pont	50 fölött	5 pont
<i>Albumin (g/l)</i>	35 fölött	0 pont	31–34 között	5 pont	30 alatt	10 pont
3. Fizikális vizsgálat						
<i>Súlyfejlődés</i>						
	Megfelelő gyarapodás			0 pont		
	Súlyállás, 1–9% súlycsökkenés			5 pont		
	Súlycsökkenés 10% vagy több			10 pont		
<i>Hossznövekedés elmaradása</i>						
	1 SD-nél kisebb	0 pont	1–2 SD között	5 pont	2 SD-nél nagyobb	10 pont
<i>Has tapintása</i>						
	Nem érzékeny, terime nincs			0 pont		
	Érzékenység vagy terime, hasfájás nélkül			5 pont		
	Érzékenység/hasfájás, tapintható terime			10 pont		
<i>Perirectalis elváltozás</i>						
	Nincs			0 pont		
	1–2 alig váladékozó fistula			5 pont		
	Aktív fistula, tályog			10 pont		
<i>Extraintestinalis manifesztáció (38,5 feletti láz minimum három napja, például arthritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum)</i>						
	Nincs	0 pont	1 db	5 pont	Kettő vagy több	10 pont

Súlyos: 35 felett, közepsúlyos: 20–35, enyhe: 10–20, tünetmentes: 10 alatt.

legyen több, mint maximum két–három hónap, annak számos szövődménye és növekedést gátló hatása miatt. 5-aminoszalicilsav- (5-ASA-) tartalmú készítmények adása elsősorban a colonra lokalizálódó formákban javasoltak. A terápiát előnyösen egészíti ki a metronidazol is (15 mg/ttkg/nap), különösen perianalis fistulák jelenléte esetén.

A colitis ulcerosa enyhe és közepsúlyos eseteiben a terápia bázisa a sulfasalazin, amiben az aktív hatóanyag az 5-ASA. Sok esetben a betegek a sulfasalazint rosszul tűrik, ami többnyire a sulfapyridin komponens által ki-

váltott mellékhatások következménye. A kezelés jól ki-egészíthető 5-ASA-tartalmú kúpokkal és klizmákkal. Sztteroid is adható klizmában. Jól alkalmazható a csak lokálisan ható és csak minimális szisztémás hatást kiváltó budesonid. A kórkép súlyos formájában szteroiddal történik az indukciós kezelés, és a közepsúlyos-súlyos esetekben indokolt az azathioprin egyidejű elkezdése is, hogy a szteroid fokozatos elhagyása mellett a beteg remisszióban maradjon.

Az elmúlt évtizedben a gyermekkori IBD kezelésében jelentős előrelépést jelentett a biológiai terápia alkalma-

5. táblázat | Gyermekkori colitis ulcerosa aktivitási index számítása (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index = PUCAI) (0–85 pont) [38]

Vizsgált paraméter	Pontszám
1. Hasi fájdalom	
• Nincs	0
• Ignorálható	5
• Nem ignorálható	10
2. Rectális vérzés	
• Nincs	0
• Kismértékű, a székletek kevesebb mint felében	5
• Kismértékű a legtöbb székletben	10
• Nagy mennyiségű a székletek több mint 50%-ában	15
3. A székletek többségének konzisztenciája	
• Formált	0
• Részben formált	5
• Egyáltalán nem formált	10
4. A székletek száma 24 óra alatt	
• 0–2	0
• 3–5	5
• 6–8	10
• 8-nál több	15
5. Éjszakai széklet	
• Nincs	0
• Van	10
6. Aktivitás	
• Nem korlátozott	5
• Alkalmanként korlátozott	5
• Súlyosan korlátozott	10
Tünetmentes:	10 alatt
Enyhe:	10–34
Középsúlyos:	35–64
Súlyos:	65≤

zása. Biológiai terápián az immunológiai aktiváció során felszabaduló gyulladást fokozó citokinek elleni monoklonális antitestek alkalmazását értjük elsősorban, de ide tartozik a sejtek közötti interakciókat gátló integrinek elleni antitestek és a gyulladást gátló citokinek alkalmazása is. Az IBD patogenezisében a T-helper-1 típusú immunválasz aktiválódása jellemző, aminek a központi citokinje a tumornekrózis-faktor- α (TNF- α). Ezért érthető, hogy a TNF- α elleni monoklonális antitestek alkalmazása igen jó hatásúnak bizonyult CD-ben és UC-ben egyaránt. Gyermekkori CD és UC egyéb terápiára rezisztens eseteiben, illetve CD fistulázó formáiban jó hatású az egér-humán kiméra anti-TNF- α monoklonális antitest, az infliximab [43, 44]. A humán anti-TNF- α monoklonális antitest, az adalimumab kedvező hatása gyermekkori CD súlyos eseteiben és fistulákkal járó formáiban egyértelműen igazolt [45].

Amennyiben a belgyógyászati kezelés eredménytelen, akkor ma már CD-ben is korán indikálható a sebészi beavatkozás. Sebészi megoldás szükséges stricturák, abscessusok és fistulák esetén. Ha a strictura csak kis szakaszokra terjed ki, akkor célszerű a stricturoplastica, amivel a reszekció elkerülhető. A beavatkozás lényege, hogy a szűkület helyén a belet a serosa felől hosszanti irányban bemetszik, majd a sebszéleket haránt irányban összevarrják, ami által a béllumen átmérője megnő. Terápiára rezisztens UC-ben teljes colectomia elvégzése indikált. Ilyenkor a rectumnyálkahártya eltávolítása után a rectumcsonkhoz szájaztatják az ileumot ilealis pouch képzésével, s így legtöbbször a continentia megtartható.

Tejallergia enteralis formája

Patomechanizmus

A tehéntejfehérje-allergia igen szerteágazó tüneteket okozhat, így gyakoriak a bőr- és légúti manifesztációk, például az ekzema, az urticaria és az obstruktív bronchitis, de előfordulhat anaphylaxiás sokk is. Sokszor a tejallergia kizárólag enteralis tünetekkel jár.

Az etiológia ismert, a tejallergia tüneteit a tehéntej fehérjei váltják ki, leggyakrabban az alfa-laktalbumin, béta-laktoglobulin és a kazein. Genetikai tényezők szerepét jelzi, hogy amennyiben mindkét szülőben előfordult atópiás betegség, akkor a tejallergia kialakulásának a valószínűsége 23%, míg egyébként csak 2–3% körüli.

A gastrointestinalis tünetek jelentős részében a kóros történések hátterében a IV. típusú, nem IgE-mediált sejtközvetített immunreakció áll. Erre utal az a megfigyelés, hogy az enteralis tünetekkel járó tejallergia esetén a lymphokinek, így például a leukocytamigrációt gátló faktor és a tumornekrózis-faktor-alfa felszabadulása fokozott. Ez utóbbi növeli az újszülött- és csecsemőkorban egyébként is nagyobb bélpermeabilitást, s ezáltal még több idegen fehérje képes felszívódni a bélen keresztül, ami erősíti a kóros tüneteket előidéző immunreakciót. A táplálékok által kiváltott gastrointestinalis reakcióknak csak egy kis része IgE-mediált, ilyen mechanizmussal alakul ki az azonnali gastrointestinalis hiperszenzitivitás, amire jellemző a hányinger, hányás és hasi fájdalom jelentkezése az allergén elfogyasztása után már egy-két órával, hasmenés pedig már négy-hat óra után kialakulhat. Végül előidézhet a tehéntejfehérje-expozíció kevert (IgE- és nem IgE-közvetített) reakcióval allergiás eosinophil oesophagitist, allergiás eosinophil gastritist és allergiás eosinophil gastroenterocolitist is. Vizsgálataink szerint allergiás colitisben a keringő aktivált CD4+, CD25+ sejtek és a FoxP3+ regulátoros T-sejtek száma alacsonyabb volt, mint a kontrollokban [46].

Tünetek és diagnosztika

A tünetek közül a legjellegzetesebbek a hasmenés, a haspuffadás, a súlyállás vagy súlyesés, de előfordulhat véres széklet is tejallergia által kiváltott colitisben. Elhanyagolt esetben súlyos sorvadás alakulhat ki.

Tejallergiát kiválthat kizárólagosan szoptatott gyermekekben az anyatejjel bekerülő minimális tehéntejfehérje-mennyiség is. Ilyenkor legtöbbször véres széklettel járó allergiás colitis jelentkezik. Saját vizsgálataink szerint azonban allergiás colitis előfordulhat tejallergia nélkül is a kizárólag anyatejes táplálásban részesülő csecsemőkben [47].

A diagnosztika egyedüli megbízható módját az jelenti, ha a tehéntejfehérje-tartalmú ételek eliminációjára a tünetek megszűnnek, majd a tejexpozícióra ismét jelentkeznek. A klinikai diagnosztikát nem helyettesítheti semmiféle egyéb módszer, így a szerológiai vizsgálatok sem [48]. A tejallergia enterális formájában általában nem mutatható ki az azonnali allergiás reakcióra jellemző tejfehérje elleni specifikus IgE. A tejfehérje-ellenes IgG antitest titeremelkedése nem bizonyítja a tejallergia fennállását. Amennyiben a csecsemőben a feltételezett tejallergia kifejezett enterális tünetekkel jár, akkor a tehéntej-provokációval várni kell, mivel a terhelés igen súlyos klinikai állapotot idézhet elő. A tejterhelést bőrpróbával célszerű kezdeni, s amennyiben kifejezett lokális reakció alakul ki, akkor azt nem szabad folytatni. Ha nincs reakció, akkor a terhelést 5 ml tej adásával kezdjük, majd az adagot fokozatosan emeljük. Gastrointestinalis tünetek egy hét után is jelentkezhetnek, tehát csak több mint egy hétig tartó provokációval igazolhatjuk vagy zárhatjuk ki egyértelműen a tejallergia lehetőségét.

Kezelés

A terápia a tejmentes diéta bevezetésén alapul. Ha fiatal csecsemőről van szó és mód van rá, akkor legjobb visszatérni az anyatejes tápláláshoz. A női tej előnyös tulajdonságait azonban kedvezőtlenül befolyásolhatja, ha a szoptató anya nagy mennyiségű allergén tulajdonságú fehérjét fogyaszt, mivel ezek átjuthatnak az anyatejbe. Ha az anyatejes táplálás az anya szigorú diétája mellett is tüneteket okoz, akkor aminosav-keveréket tartalmazó tápszer adása szükséges.

Ha az anyatejes táplálás nem lehetséges, akkor extenzíven hidrolizált tápszerek adása jön először szóba. A hidrolizátumok előállítására különböző fehérjék – tejsavó, kazein, szója – nagyfokú hidrolízisével történik. Ezek a tápszerek már az esetek 90%-ában nem váltanak ki allergiás reakciót, mivel az extenzíven hidrolizált készítményekben a fehérjéket hőkezeléssel és enzimes hidrolízissel oligopeptidek és aminosavszintig bontják. Az oligopeptidek molekulásúlya 1500 Daltonnál alacsonyabb. Amennyiben az extenzíven hidrolizált tápszerek alkalmazása mellett sem szűnnek meg a tünetek, akkor át kell térni az aminosavkeverék-tartalmú tápszerre. Szójatápszerek adása nem javasolt, mert nagyon gyakori tejallergiásokban a szójaallergia előfordulása is.

A prognózis jó. A gastrointestinalis tünetekkel jelentkező tejallergia az esetek túlnyomó többségében már kétéves kor előtt megszűnik.

Irodalom

- [1] Castro-Sánchez, P., Martín-Villa, J. M.: Gut immune system and oral tolerance. *Br. J. Nutr.*, 2013, 109 (Suppl. 2), S3–S11.
- [2] Mowat, A. M., Millington, O. R., Chirdo, F. G.: Anatomical and cellular basis of immunity and tolerance in the intestine. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004, 39 (Suppl. 3), S723–S724.
- [3] Mowat, A. M., Bain, C. C.: Mucosal macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *J. Innate Immun.*, 2011, 3, 550–564.
- [4] Leon, F.: Flow cytometry of intestinal intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *J. Immunol. Methods*, 2011, 363, 177–186.
- [5] Ponda, P. P., Mayer, L.: Mucosal epithelium in health and disease. *Curr. Mol. Med.*, 2005, 5, 549–556.
- [6] Pabst, O., Mowat, A. M.: Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.*, 2012, 5, 232–239.
- [7] Cario, E.: Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut*, 2005, 54, 1182–1193.
- [8] St. Clair, E. W., Turka, L. A., Saxon, A., et al.: New reagents on the horizon for immune tolerance. *Annu. Rev. Med.*, 2007, 58, 329–346.
- [9] Matteoli, G., Mazzini, E., Iliiev, I. D., et al.: CD103+ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut*, 2010, 59, 595–604.
- [10] Veldboen, M., Brucklacher-Waldert, V.: Dietary influences on intestinal immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, 12, 696–708.
- [11] Stene, L. C., Nafstad, P.: Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma. *Lancet*, 2001, 357, 607–608.
- [12] Rook, G. A. W., Brunet, L. R.: Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*, 2005, 54, 317–320.
- [13] Chapat, L., Chemin, K., Dubois, B.: *Lactobacillus casei* reduces CD8+ T cell-mediated skin inflammation. *Eur. J. Immunol.*, 2004, 34, 2520–2528.
- [14] Neish, A. S., Gewirtz, A. T., Zeng, H., et al.: Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of Ikappa B-alpha ubiquitination. *Science*, 2000, 289, 1560–1563.
- [15] Boirivant, M., Amendola, A., Butera, A.: Intestinal microflora and immunoregulation. *Mucosal Immunol.*, 2008, 1 (Suppl. 1), S47–S49.
- [16] Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 54, 136–160.
- [17] Akobeng, A. K., Ramanan, A. V., Buchan, I., et al.: Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch. Dis. Child.*, 2006, 91, 39–43.
- [18] Dieterich, W., Ebnis, T., Bauer, M., et al.: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med.*, 1997, 3, 797–801.
- [19] Schuppan, D., Junker, Y., Barisani, D.: Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*, 2009, 137, 1912–1933.
- [20] Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I.: Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*, 2002, 297, 2275–2279.
- [21] Maiuri, L., Ciacci, C., Ricciardelli, I., et al.: Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet*, 2003, 362, 30–37.
- [22] Savilabhi, E., Arato, A., Verkasalo, M.: Intestinal gamma/delta receptor-bearing T lymphocytes in celiac disease and inflammatory bowel diseases in children. Constant increase in celiac disease. *Pediatr. Res.*, 1990, 28, 579–581.
- [23] Szebeni, B., Veres, G., Dezsöfi, A., et al.: Increased mucosal expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2007, 45, 187–193.

- [24] Cseh, Á., Vásárhelyi, B., Szalay, B., et al.: Immune phenotype of children with newly diagnosed and gluten-free diet-treated celiac disease. *Dig. Dis. Sci.*, 2011, 56, 792–798.
- [25] Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M., et al.: Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2006, 41, 408–419.
- [26] Nagy-Szakál, D., Györffy, H., Arató, A., et al.: Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. *Wircchows Arch.*, 2010, 456, 245–250.
- [27] Reilly, N. R., Green, P. H.: Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin. Immunopathol.*, 2012, 34, 473–478.
- [28] Klapp, G., Masip, E., Bolonio, M., et al.: Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2013, 56, 251–256.
- [29] Müller, K. E., Lakatos, P. L., Arató, 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 Jun 30. [Epub ahead of print]
- [30] Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., et al.: Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, 491, 119–124.
- [31] Denson, L. A., Long, M. D., McGovern, D. P. B., et al.: Challenges in IBD research update on progress and prioritization of the CCFA's research agenda. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013, 19, 677–682.
- [32] Ananthakrishnan, A. N.: Environmental triggers for inflammatory bowel disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2013, 15, 302–308.
- [33] Willing, B. P., Dicksved, J., Halfvarson, J.: A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*, 2010, 139, 1844–1854.
- [34] Nagy-Szakál, D., Mir, S. A., Ross, M. C.: Monotonous diets protect against acute colitis in mice: epidemiologic and therapeutic implications. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2013, 56, 544–550.
- [35] Szebeni, B., Veres, G., Dezsőfi, A., et al.: Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2008, 151, 34–41.
- [36] 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, 1314–1321.
- [37] Hyams, J., Markowitz, J., Otley, A., et al.: Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, 41, 416–421.
- [38] Turner, D., Otley, A. R., Mack, D., et al.: Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*, 2007, 133, 423–432.
- [39] Kolbo, K. L., Turner, D., Veereman-Wauters, G., et al.: Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 55, 436–439.
- [40] IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition: Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2005, 41, 1–7.
- [41] Fritscher-Ravens, A., Scherbakov, P., Bufler, P., et al.: The feasibility of wireless capsule endoscopy in detecting small intestinal pathology in children under the age of 8 years: a multicentre European study. *Gut*, 2009, 58, 1467–1472.
- [42] Dziechciarz, P., Horvath, A., Shamir, R., et al.: Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 26, 795–806.
- [43] Hyams, J., Crandall, W., Kugathasan, S., et al.: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*, 2007, 132, 863–873.
- [44] Hyams, J., Damaraju, L., Blank, M., et al.: Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, 10, 391–399.
- [45] Hyams, J. S., Griffiths, A., Markowitz, J., et al.: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*, 2012, 143, 365–374.
- [46] Cseh, Á., Molnár, K., Pintér, P., et al.: Regulatory T cells and T helper subsets in breast-fed infants with hematochezia caused by allergic colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010, 51, 675–677.
- [47] Molnár, K., Pintér, P., Györffy, H., et al.: Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. *World J. Gastroenterol.*, 2013, 19, 3824–3830.
- [48] Koletzko, S., Niggemann, B., Arato, A., et al.: Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 55, 221–229.
- [49] Sollid, L. M., Molberg, Ø., McAdam S., et al.: Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase – guilt by association? *Gut*, 1997, 41, 851–852.

(Arató András dr.,
Budapest, Bókay János u. 53., 1083
e-mail: arato.andras@med.semmelweis-univ.hu)