

# Az extraintesztinális manifesztáció gyakorisága a gyulladós bélbetegségben szenvedő gyermeknél a Magyar Gyermekek IBD Regiszter 2008-as adatai alapján

Müller Katalin Eszter dr., a Magyar Gyermekek IBD Regiszter részvevői<sup>1</sup>,  
Veres Gábor dr.

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Gyermekklinika, Budapest (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:  
Dr. Veres Gábor  
I. sz. Gyermekklinika  
1083 Budapest, Bókay u. 53  
E-mail: vergab@gyer1.sote.hu

A gyermekkori gyulladós bélbetegségek incidenciája az elmúlt években folyamatosan növekedett. Kevés adat áll azonban rendelkezésre a gyermekkori gyulladós bélbetegségekhez kapcsolódó extraintesztinális manifesztációról (EIM). Az alábbiakban bemutatjuk a Magyar Gyermekek IBD Regiszter 2008-ban regisztrált betegei körében az EIM gyakoriságát.

**Módszer:** Hazánkban a 2007 óta működő Gyermekek IBD Regiszternek 27 intézmény orvosai küldik az újonnan diagnosztizált betegek adatait egy 76 paramétert rögzítő adatlapon. Ezen az epidemiológiai, diagnosztikus eljárások és a kezdeti terápia mellett az extraintesztinális manifesztációk is feljegyzésre kerülnek.

**Eredmény:** 2008-ban 148 új gyulladós bélbetegségben szenvedő gyermeket regisztráltunk. A diagnosztikus felállítása idején, illetve azt megelőzően, 14-nél (9,5%) rögzítettünk EIM-et. Az EIM Crohn-betegségben bizonyult gyakoribbnak (10/97 vs. 2/43). A leggyakoribbak a bőr és ízületi panaszok voltak. Két páciensnél regisztráltunk hepatikus EIM-et. Mindezek mellett többek között autoimmun thyreoiditissel, stomatitis aphthosával, vulva érintettséggel, mononeuropáthiával talákoztunk. A családi halmazódás nem volt jellemző az extraintesztinális manifesztációban szenvedők között. Az extraintesztinális manifesztáció halmazódása három gyermeknél igazolódott.

**Következtetés:** A hazai adatok a nemzetközi adatokkal összhangban vannak. Az extraintesztinális manifesztációk igazolása felkelthetik, megerősíthetik az IBD diagnózisát. Ezen kívül a gyulladós bélbetegséggel gondozott gyermekek kontrollja során az extraintesztinális manifesztációk monitorozása igen lényeges a páciensek életminősége és a terápia döntései szempontjából.

**KULCSSZAVAK:** EXTRAINTESTINÁLIS MANIFESZTÁCIÓ, GYULLADÓS BÉLBETEGSÉG, GYERMEKKÖR, REGISZTER, CROHN-BETEGSÉG, COLITIS ULCEROSA

(MEGJEGYZÉS: AZ 1. PONTBAN FELSOROLT VALAMENNYI RÉSZVEVŐ KÖZREMŰKÖDÖTT A KÖZLEMÉNY ELKÉSZÍTÉSÉBEN, IGY SZERZŐTÁRSNAK SOROLANDÓ)  
ARATÓ ANDRÁS DR., I. SZ. GYERMEKKLINIKA, BUDAPEST; B. KONÁCS JUDIT DR., HEIM PÁL GYERMEKKÓRHÁZ, BUDAPEST; BALOGH MÁRTA DR., MARKUSOVSKY KÓRHÁZ, SZOMBATHELY; BÓDI PIROSKA DR., PANDY KÁLMÁN KÓRHÁZ, GYULA; CSÓSZANGSZKY NOÉMI DR., II. SZ. GYERMEKKLINIKA, BUDAPEST; DEZSŐFI ANTAL DR., I. SZ. GYERMEKKLINIKA, BUDAPEST; GÁRDOS LÁSZLÓ DR., ZALA MEGYEI KÓRHÁZ, ZALAEGERSZÉG; GUTHY ILDIKÓ DR., SZABOLCS-SZATMÁR-BEREG MEGYEI ÖNKORMÁNYZAT JÓSA ANDRÁS KÓRHÁZA, NYÍREGYHÁZA; HARANGI FERENC DR., BALASSA JÁNOS KÓRHÁZ, SZÉKESVÁR; HORVÁTH ÁGNES DR., VESZPRÉM MEGYEI CSOLNOKY FERENCZ KÓRHÁZ, VESZPRÉM; KIS ILDIKÓ DR., SZT. BORBÁLA KÓRHÁZ, TATABÁNYA; KONÁCS MÁRTA DR., PETZ ALADÁR MEGYEI OKTATÓKÓRHÁZ, GYŐR; MICSKEI ÉVA DR., BUDA GYERMEKKÓRHÁZ, BUDAPEST; MOLNÁR TAMÁS DR., I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA, SZEGED; MÜLLER KATALIN DR., I. SZ. GYERMEKKLINIKA, BUDAPEST; NEMES ÉVA DR., GYERMEKKLINIKA, DEBRECEN; POLGÁR MARIANNE DR., HEIM PÁL KÓRHÁZ MADARÁSZ UTCAI KÖRNYELTSÉGE, BUDAPEST; POLLÁK ÉVA DR., MAGYAI IMRE KÓRHÁZ, AJKA; ROSTA ILDIKÓ DR., ALBERT SCHWEITZER KÓRHÁZ, HATVAN; SÓLYOM ENIKÓ DR., BAZ MEGYEI KÓRHÁZ, MISKOLC; SZABADOS KATALIN DR., HETÉNYI GÉZA KÓRHÁZ, SZOLNOK; SZATHMÁRI ERZSÉBET DR., KENÉZY GYULA KÓRHÁZ, DEBRECEN; SZERÉMY ZSOLT DR., TATA; SZIGETI KATALIN DR., BETHESDA GYERMEKKÓRHÁZ BUDAPEST; TAMÁS KATALIN DR., BUDAPEST; TARI BEÁTA DR., GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA SZEGED; TÁRNOK ANDRÁS DR., GYERMEKKLINIKA, PÉCS; TOKODI ISTVÁN DR., SZT. GYÓRGY KÓRHÁZ, SZÉKESFEHÉRMÁR; TOMSITS ERIKA DR., II. SZ. GYERMEKKLINIKA, BUDAPEST; TÓTH ANDRÁS DR., SZT. LÁSZLÓ KÓRHÁZ, BUDAPEST; TÓTH GERGŐ DR., KERPEL-FRÖNIUS ÓDÓN GYEK, PÉCS; VAJDOVICH ÉVA DR., DR. BUGYI ISTVÁN KÓRHÁZ, SZENTES; VARKONYI ÁGNES DR., GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA SZEGED; VASS NOÉMI DR., GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA SZEGED; VERES GÁBOR DR., I. SZ. GYERMEKKLINIKA, BUDAPEST.

A Crohn-betegség (CD, Crohn's disease) és a colitis ulcerosa (UC, ulcerative colitis) a gasztrointesztinális rendszer krónikus gyulladása, melyben genetikai hajlam, trigger faktorok, illetve környezeti tényezők hatására abnormális, krónikus immunválasz generálódik (1).

A gyulladással járó bélbetegségek (IBD, inflammatory bowel disease) elsősorban a gasztrointesztinális rendszert érintik, de számos extraintesztinális manifesztáció (EIM) is ismert. Az irodalomban szinte minden szervrendszer érintettségére találhatunk példákat (1. táblázat) (2, 3). Számos ezek közül esettanulmányokban, kis esetszámú vizsgálatokban szerepel emiatt egyes tünetek kapcsolatát a fennálló IBD-vel nehéz megítélni (2, 3). Egyes tanulmányokban mindazokkal a kórállapotokkal számolnak, amelyek a gasztrointesztinális rendszeren kívüli szervhez kapcsolódnak és IBD-ben gyakoribbak, mint a normál populációban, míg mások csak a bélbetegséggel szoros összefüggést mutató, autoimmun jellegű tüneteket jegyzik (4).

Néhány gyakori, jól ismert EIM (erythema nodosum, episcleritis, perifériás arthritis) aktivitása párhuzamosan változik a bélbetegségével, míg más tünetek (primer sclerotizáló cholangitis/PSC, uveitis, pyoderma gangrenosum) lefolyása független az alapbetegség aktivitásától (3, 5, 6). Az IBD gasztrointesztinális tüneteinek kialakulása előtt illetve ezt követően, sőt egyes esetekben colectomia után is jelentkezhet extraintesztinális manifesztáció (3). Ezek a kórállapotok a gyermekek morbiditását súlyosbítják, életminőségét rontják.

Az extraintesztinális manifesztációk patogenezisének tisztázott minden pontjában. Jelenleg ismereteink szerint eredetük multifaktoriális. Tanulmányokban bizonyították egyes EIM-ek genetikai meghatározottságát (7, 8). Néhány betegség – PSC, vasculitisek – esetében autoantitestek kialakulása áll a háttérben a humorális immunválasz zavarát jelezve (9, 10, 11). Más EIM-ek a bélbetegség következményeként alakulnak ki – pl. felszívódási zavar folyamánként növekedés elmaradása. Ugyanakkor a növekedési zavarhoz további tényezők is hozzájárulhatnak: a gyulladással járó folyamatban szereplő citokinek is a növekedés elmaradás irányába hatnak, valamint a szteroid kezelés is közrejátszhat létrejöttében.

Az IBD-ben szenvedő felnőtt betegek 6-50%-ában észlelnek legalább egy EIM-et a betegség fennállása során, de a betegek 0,3-14%-ánál több EIM is jelentkezik (12, 13, 14, 15). A gyulladással járó bélbetegségben szenvedők jelentős része gyermek: 10-25%-ban a diagnózis felállítása 18 éves életkor előtt történik (16). A gyermekkori IBD-vel kapcsolatos ismeretek az elmúlt években jelentősen bővültek (17), eddig azonban mindössze néhány prospektív, hosszabb távú epidemiológiai vizsgálat született, az EIM-ek gyakoriságára vonatkozó adat a nemzetközi irodalomban pedig alig akad. Ezen tanulmányok egy részében az EIM aránya magasabb (50-80%), mint felnőtteknél, más tanulmányokban az EIM prevalenciája hasonló a felnőttekéhez (6, 18, 19, 20). Az alábbiakban ismertetjük a hazánkban működő Gyermek IBD Regiszter 2008-as adatai alapján az extraintesz-

1. táblázat: A nemzetközi szakirodalomban publikált, gyulladással járó bélbetegségben előforduló extraintesztinális manifesztációk (9, 10, 12)

<b>Muco-cutan</b>	Erythema nodosum Pyoderma gangrenosum Pyostomatitis vegetans Psoriasis Erythema multiforme Epidermolysis bullosa acquisita Polyarteritis nodosa Sweet-szindróma Metasztaltikus Crohn-betegség Angular stomatitis Stomatitis aphthosa Pyostomatitis vegetans Chelilitis Perianalis skin tag
<b>Ocularis</b>	Uveitis/iritis Episcleritis Scleritis Conjunctivitis Glaucoma Nauritis retrobulbaris
<b>Musculoskeletalis</b>	Perifériás arthritis Sacroileitis Spondylitis ankylopoetica Granulomatous arthritis Rheumatoid arthritis Rhabdomyolysis Osteoporosis/osteopenia
<b>Hepatobiliaris</b>	Primer sclerotizáló cholangitis Cholangiocarcinoma Steatosis Granulomatous hepatitis Cholelithiasis Autoimmun hepatitis Primer biliaris cirrhosis
<b>Endokrin és metabolikus zavarok</b>	Thyreoiditis Növekedés elmaradás Mégkészt pubertás
<b>Urogenitalis</b>	Nephrolithiasis Obstructiv uropathia Glomerulonephritis Nephrotoxocitás – gyógyszer indukálta
<b>Haematológiai</b>	Anemia Leukocytosis Thrombocytosis Thrombocytopenia Alvadási zavar Hyposplenismus Takayasu arteritis Wegener arteritis
<b>Cardialis</b>	Pleuropericarditis Cardiomyopathia Endocarditis Myocarditis

1. táblázat folytatása

Pulmonalis	Fibrotizáló alveolitis
	Pulmonaris vasculitis
	Bronchitis, Bronchiectasia
Neurológiai	Trachea stenosis
	Sarcoidosis
	Mononeuropathia
	Meningitis
Egyéb	Myopathia
	Pseudotumor cerebri
	Vestibularis diszfunkció
	Amyloidosis
	Pancreatitis
	Acute myelocytás leukaemia

tinális manifesztáció gyakoriságát a frissen diagnosztizált IBD-s gyermekek körében.

## Betegek és módszerek

A hazai Gyermekek IBD Regiszter 2007. január 1-jén indult. A magyar prospektív adatbázis felépítésében 27 gyermekgastroenterológiai intézmény vesz részt, biztosítva az országos lefedettséget. A regisztrációhoz a résztvevő intézményekben minden újonnan kórházzal 18 év alatti IBD-ben szenvedő gyermekről egy 76 paraméterre kérhető adatlap kerül kitöltésre, a korábban ismereteket megfelelően (21). A diagnózis megállapítása a klinikai kép, a képalkotó és szövettani leleteken alapul. A betegség kiterjedését a montreali kritériumok alapján állapítottuk meg (22). A kiterjedést csak azoknál a betegeknél osztályoztuk, akiknél volt felső endoszkópia és kolonoszkópia is, amely során a terminalis ileum vizsgálata megtörtént, vagy kiegészítő vizsgálatot – hasi CT-t, MRI-t vagy kontrasztos passzázs vizsgálatot – végeztek. A betegség aktivitását Crohn-betegeknél a PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index)

2. táblázat: 2008-ban regisztrált, ismert extraintesztinális manifesztációban szenvedő betegek demográfiai adatai

	Osszesen	Ismert extraintesztinális manifesztációk a diagnózis felállításakor	Kiterjesztett extraintesztinális manifesztációk (növekedési zavar, atópia)
Betegszám	148	14 (9,5%)	26 (17,5%)
<b>Diagnózis</b>			
Crohn-betegség	97 (65,5%)	10 (71,4%)	20 (76,9%)
Colitis ulcerosa	43 (29%)	2 (14,3%)	4 (15,4%)
Indeterminált colitis	8 (5,5%)	2 (14,3%)	2 (7,7%)
<b>Nemek</b>			
Fiú	83 (56%)	6 (43%)	11 (42,3%)
Leány	65 (44%)	8 (57%)	15 (57,7%)
Átlagéletkor	11,08	12	12,85
<b>Korcsoportok</b>			
<10	25 (18%)	4 (33%)	6* (24%)
10-14	70 (49%)	3 (25%)	7 (28%)
15->	48 (34%)	7 (42%)	12 (48%)
<b>Aktivitási index**</b>			
Eryhe	4 (4,5%)	-	-
Mérsékelt	39 (42,8%)	4 (44,4%)	9 (53%)
Súlyos	48 (52,7%)	5 (55,6%)	8 (47%)
<b>Crohn-betegség kiterjedése</b>			
L1	3 (6,1%)***	-****	1 (10%)*****
L1+L4	6 (12,2%)	-	-
L2	3 (6,1%)	-	3 (30%)
L2+L4	5 (10,2%)	1 (25%)	1 (10%)
L3	15 (30,6%)	2 (50%)	3 (30%)
L3+L4	15 (30,6%)	1 (25%)	2 (20%)
L4	2 (4,2%)	-	-
<b>Colitis ulcerosa</b>			
E1	4 (12,1%)*****	-	-
E2	2 (6,1%)	1 (50%)	1 (25%)
E3	27 (81,8%)	1 (50%)	3 (75%)

\* GYERMEK KORA ISMERETLEN

\*\* ISMERT AKTIVTÁS: 81/148; 9/14; 17/26

\*\*\* 49/97-NÉL TÖRTÉNT FELSŐ ENDOSZKÓPIA ÉS ILEOSCOPIA/CT/MRI/KONTRASZTOS PASSZÁZS VIZSGÁLAT

\*\*\*\* 4/10-NÉL TÖRTÉNT FELSŐ ENDOSZKÓPIA ÉS ILEOSCOPIA/CT/MRI/KONTRASZTOS PASSZÁZS VIZSGÁLAT

\*\*\*\*\* 10/20-NÁL TÖRTÉNT FELSŐ ENDOSZKÓPIA ÉS ILEOSCOPIA/CT/MRI/KONTRASZTOS PASSZÁZS VIZSGÁLAT

\*\*\*\*\* 33/ 43-NÁL TÖRTÉNT MEG A COLON VIZSGÁLATA LEGALÁBB A COLON TRANSVERSUMIG

(23). colitis ulcerosás betegeknél a PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (24) alapján értékeltük. A növekedés elmaradást 2 SD feletti érték esetén állapítottuk meg.

Az extraintesztinális tüneteket a diagnózis felállítása előtt az anamnézis alapján jelezték. A diagnózis felállítása idején az anamnézis mellett az EIM regisztrálása a fizikális vizsgálat, labor és képalkotó-vizsgálatok alapján a gasztroenterológus által önállóan vagy szükség esetén specialistaikkal történt konzultációra alapozva történt. A feldolgozás során az adatlapon EIM-ként és társbetegségeként jelentett tüneteket áttekintettük, és a korábban bemutatott 7. táblázat alapján kiválogattuk az EIM-et. Nem értékeltük a betegséghez társuló általános tünetek – gyengeség, láz, szubfebrilitás, fogyás – előfordulását, tekintettel arra, hogy ezek nem kerültek egyöntetűen jelölésre.

## Eredmények

2008-ban 148 beteget regisztráltunk, jellemző adataikat a 2. táblázat foglalja össze. A Crohn-betegek száma jelentősen meghaladta a colitis ulcerosában szenvedő betegek számát (97 (65,5%) vs. 43 (29,1%)). Az összes IBD-s beteg 56%-a volt fiú és 44%-a leány. Az átlagéletkoruk 11,08; a 10 év alattiak aránya 18%.

2008-ban összesen 14 (9,5%) gyermeknél jelezték EIM fennállását a diagnózis felállításakor, illetve azt megelő-

zően. Közülük 8 leány és 6 fiú volt, átlagéletkor 12 év. A 10 év alattiak aránya 33% (4/14). Az észlelt és EIM-ként regisztrált tüneteket a 3. táblázat mutatja be. Összesen 5 gyermeknél találtunk muco-cutan, 4-nél izületi és két betegnél hepatopáthiát (1 transzamináz emelkedettség, 1 PSC). Ezek mellett 1-1 Crohn-betegnél regisztráltunk EIM-ként vesekövességet, mononeuropáthiát és vulva érintettségét, valamint autoimmun thyreoiditist egy UC-s és egy indeterminált colitis gyermeknél. A fent említett EIM mellett említendő még, hogy növekedés elmaradás négy Crohn-betegnél és egy colitis ulcerosásnál igazolódott (3,4%); továbbá összesen 9 gyermeknél jegyeztünk fel valamilyen atópiás hajlamra utaló kórállapotot (ekcéma, allergiás rhinitis, asthma bronchiale). Ezen betegekkel együtt 26 (17,5%) gyermeknél jelezték EIM-t.

Nem regisztráltunk szemészeti tünetet, osteopéniát. Két gyermeknél észleltük az EIM halmozódását (arthritis és pyoderma gangrenosum, juvenilis reumatoid arthritis és exanthema).

A 14 beteg közül kilencnél állt rendelkezésre aktivitási index. A két UC-s gyermeknél mérsékelt aktivitást találtunk, míg a CD-ben szenvedőknél a súlyos aktivitással bíró gyermekek többen voltak (5 vs. 2). A 14 gyermekből egy CD-s gyermek nagyszülője szenvedett CD-ben, azonban első fokú rokonságban nem volt IBD-s beteg a 14 beteg családjában. Ha mind a 26 beteget vizsgáltuk, akkor sem találtunk családi halmozódást.

## Megbeszélés

A Magyar Gyermekek IBD Regiszter 2008-as adatai alapján észlelt extraintesztinális manifesztációk gyakorisága 9,5%, amely a nemzetközi irodalmi adatokkal összevethető (4. táblázat). Az EIM valódi gyakoriságának megállapítása nehéz feladat, kevés publikáció ismert. Két tanulmányban lényegesen nagyobb a leírt EIM gyakoriság: (Grossman és munkatársai: 68% [18]; Stawarski és munkatársai: Crohn-betegség 80%, colitis ulcerosa 50% [19]), mint a hazai adatbázisban. Ez részben magyarázható azzal, hogy Grossman és munkatársai mindössze 41 beteg adatát dolgozták fel, illetve, hogy a vizsgálat során a betegeket követték, így a diagnózis felállítása után jelentkező EIM-ekkel is számoltak. A nagyságrendjében hazaihoz hasonló méretű populációt (184 fő) feldolgozó Stawarski és munkatársai által elvégzett vizsgálat szintén követéses volt (19). Adataink szerint, amennyiben a növekedési zavart és az atópiát is figyelembe vettük 26 (17,5%) gyermeknek volt EIM-je. Egy magyar retrospektív vizsgálat az EIM gyakoriságát a felnőtt IBD-s populáció körében 21,3%-nak találta (15). Az EIM frekvenciája nő a vizsgálat időtartamával (6, 13).

Nemcsak a követési idő belölyösölje az EIM előfordulási gyakoriságát, de tovább nehezíti a tisztánlátást, hogy a különböző tanulmányok rendszerint másképpen értelmezik az EIM-et. Egyes vizsgálatok csak a leggyakoribb EIM-eket jegyezték, így a prevalencia 20-25% (25), míg mások az összes felmerülő gasztrointesztinális rendsze-

3. táblázat Extraintesztinális manifesztációk gyakorisága a diagnózis felállításakor 2008-ban

	Ismert extra-intesztinális manifesztációk a diagnózis felállításakor
Muco-cutan	5 (3,4%)
Pyoderma gangrenosum	1 (0,7%)
Urticaria	1 (0,7%)
Recurráló apthák	1 (0,7%)
Bőr (ismeretlen)	2 (1,35%)
Izület	4 (2,7%)
Juvenilis reumatoid arthritis	1 (0,7%)
Arthritis	3 (2,03%)
Növekedési zavar	5 (3,4%)
Atópia	9 (6,1%)
Asthma bronchiale	2 (1,35%)
Ekcéma	4 (2,7%)
Allergiás rhinitis	3 (2%)
Egyéb	
Primer sclerotisáló cholangitis	1 (0,7%)
Hepatopathia	1 (0,7%)
Nephrolithiasis	1 (0,7%)
Autoimmun thyreoiditis	2 (1,35%)
Vulva érintettség	1 (0,7%)
Mononeuropathia	1 (0,7%)

4. táblázat: Extraintesztinális manifesztációk gyakorisága gyermekek körében a nemzetközi irodalomban (6, 14, 18, 19, 20)

	Betegszám	Diagnózis felállításakor észlelt extraintesztinális manifesztáció
USA (2000–2003., Jose és mtsai)	1649	97 (6%)
USA (1970., Grossmann és DeBenedetti)	41	68%
Lengyelország (2006. Stawarski és mtsai)	184	50% vs. 80%**
Franciaország* (1988–2002, Vemier-Massoulet és mtsai)	649	94 (23%)
Szlovénia (1994–2005., Orel és mtsai)	137	27 (20%)

\*CSAK CROHN-BETEGEK

\*\*COLITIS ULCEROSA VS. CROHN-BETEGSÉG

ren kívül jelentkező kórállapotot és a kezelés mellékhatásainak tüneteit is: így szinte minden betegnél leírható EIM. Grossmann és munkatársai (18), valamint Stawarski és munkatársai (19) az osteopeniát és a növekedés elmaradást is beszámították, ez hozzájárul ahhoz, hogy tanulmányukban az EIM gyakorisága magasabb volt, mint a hazai adatok. Jose és munkatársai ezekkel nem számoltak, az általuk leírt 6%-os gyakoriság közelebb áll a magyar eredményekhez (13). Az EIM prevalencia a területi és demográfiai különbségek mellett függ a betegség lokalizációjától, a betegség fennállásának idejétől és a terápiától is (15). Továbbá egyes EIM-ek tünetei nem jellegzetesek, enyhék, így amennyiben célzottan nem keressük, nem is minden alkalommal kerülnek felismerésre (26, 27).

A nemzetközi és hazai irodalmi adatokhoz hasonlóan a leggyakoribb EIM-ek hazánkban is a bőr (3,4%) és az ízületi panaszok (2,7%) voltak. Az 5. táblázat a leggyakoribb EIM-ek előfordulását mutatja be néhány tanulmány alapján (3, 14, 20, 28).

Két betegnél (1,4%) találtunk hepatikus érintettséget, közülük az egyiknél PSC igazolódott. A hepatobiliaris

kórállapotok gyakorisága a nemzetközi irodalomban széles skálán mozog (11–49%) (29), attól függően, hogy a máj működését jellemző enzim eltérésekkel, cholelithiasissal is számolnak-e vagy csak a PSC-vel, autoimmun hepatitisssel. A PSC kumulatív incidenciája egy hároméves követéses vizsgálatban 2,1% volt, ami a felnőtt vizsgálatok eredményével (2–7%) összhangban van (4, 15, 29, 30). A PSC gyakoribb UC-ban, mint CD-ben (4, 5). A regisztrált PSC-s betegünk szintén colitis ulcerosás.

A két páciensnél leírt autoimmun thyreoiditis (1,35%) az IBD és az autoimmun körképek közötti ismert összefüggésre utal. Az autoimmun thyreoiditis gyakorisága IBD-ben 12,5–14,8% (31). Vesekövességet egy Crohn-betegnél (0,7%) találtunk. A nephrolithiasis különösen a vékonybél érintettségben szenvedő Crohn-betegek körében fordul elő a vékonybél diszfunkciója következményeként (10). Ennek gyakorisága 2–6% a felnőtt IBD-s populációban, gyermekeknél pedig 0,4–5,4% (6, 28). Az egy betegben igazolt vulva érintettség (vulva erythemas ödémás duzzanata) szintén ismert EIM, amit először 1965-ben publikáltak, azóta mintegy 30 esettanulmányban számoltak be a vulva érintettségéről (32, 33). A pneumo az esetek 47–94%-ban érintett CD-ben. A mono-neuropathia szintén nem ismeretlen az IBD-s betegek 0,2–35%-ában fordul elő, a patomechanizmus rendszerint demyelinisatio (34, 35).

A gyermekkori IBD sajátossága a növekedési zavar. 2008-ban 5 gyermeknél (4 CD, 1 UC) találtunk 2 SD feletti növekedés elmaradást (3,4%). Az irodalmi és a saját adatok szerint is a növekedési zavar CD-ben kifejezettebb, mint UC-ban. 2 SD feletti növekedés elmaradás egy cseh tanulmányban 4% volt összesen, CD-ben 2,9% (36). Gyermekkori IBD epidemiológiai vizsgálatokban a növekedés elmaradás előfordulása 0,57–7,6% (28, 37, 38). Stawarski és munkatársai szerint a gyermekkori növekedés elmaradás 28% UC-ban és 80% CD-ben (19).

Az atópiás betegségek – asthma bronchiale, ekcéma, allergiás rhinitis – mint EIM megítélése ellentmondásos. Egyes vizsgálatokban az atópiával összefüggő körképeket EIM-nak tekintik (15). Az elmúlt években több epidemiológiai és genetikai tanulmány vizsgálta a két epithe-

5. táblázat: Egyes extraintesztinális manifesztációk gyakorisága a nemzetközi irodalomban (6, 14, 15, 18, 19, 20)

	Vizsgálat jellege	Betegszám	Muco-cutan	Ocularis	Musculo-sceletalis	Hepato-pathia
USA (2000–2003)	követéses 18 év alattiak	1649	82 (5%)	27 (1,6%)	129 (7,8%)	30 (1,8%)
Franciaország (1988–2002)	Crohn-betegek diagnózis felállításakor 18 év alattiak	649	16%	1%	10%	-
Csaszország (1996–2003)	diagnózis felállításakor 18 év alattiak	1576	-	17 (1%)	207 (13%)	84 (5,27%)
Szlovénia (1994–2005)	diagnózis felállításakor 18 év alattiak	137	8 (10%)	1 (1%)	14 (17%)	9 (5%)
Spanyolország (1980–2003)	követéses 18 év felettek	157	20 (13%)	7 (4%)	35 (22%)	2 (1%) <sup>*</sup>
Magyarország	követéses 18 év felettek	873	50 (5,7%)	27 (3,1%)	109 (12,4%)	134 (15,3%)

\*CHOLELITHIASIS NÉLKÜL (+17 [11%])

lális barrier funkció károsodásával összefüggő kórkép közötti kapcsolatot, eredményeik azonban nem bizonyítják egyértelműen a két betegség szoros összefüggését (39, 40, 41, 42). Összesen 9 betegnél rögzítettünk atópiás hajlammal járó kórállapotot (6,1%).

Végezetül érdekes kérdésre világított rá egy gyermeknél a diagnózis előtt három évvel korábban lezajlott Schönlein-Henoch-purpura. Esettanulmányokban leírtak recidiváló, gasztrointesztinális érintettséggel járó Schönlein-Henoch purpurának megfelelő klinikai képet, amit nem sokkal később IBD diagnózisa követett (43). Ezen betegeknél szövettanilag is vasculitisnek tartott betegség lezajlása után alakultak ki az IBD-s tünetek. Ezek az esetek egyrészt felhívják a figyelmet a vasculitisek és az IBD elkülönítésének nehézségeire, másrészt arra, hogy a leukocytoclastic vasculitisek kialakulása EIM-ként jól ismert a gyulladásos bélbetegségben (9, 44, 45). Ezért tekintettel az eltelt időre és a részletesebb anamnesztikus adatok hiányára, mellőztük a Schönlein-Henoch-purpura számba vételét, mint EIM.

A 2008-ban regisztrált IBD-s gyermekek körében nem találtunk szemészeti elváltozást. Ennek magyarázata nem ismert, felmerülhet azonban, hogy a diagnózis felállítása idején, ha nincs panasz, nem feltétlen kerül sor szemészeti szakvizsgálatra, és így az enyhe tünetekkel járó kórképek nem kerülnek felismerésre.

Vizsgálatunkban CD betegek körében nagyobb arányban találtunk EIM-et, mint UC-ban (10/97 vs. 2/43). A nemzetközi irodalomban is ismert ez a tendencia (7, 15, 46, 47). Ugyanakkor más vizsgálatokban az EIM gyakoriság hasonló volt CD és UC-ban, és egyes EIM-k (PSC, ocularis manifestáció) UC-ban, míg pl. az erythema nodosum és perifériás arthritis CD-ben bizonyult gyakoribbnak (7, 48).

Az EIM-mel rögzített betegek körében a leányok dominanciája mutalkozott. *Jose és munkatársai* szerint a gyermekpopulációban (6), *Lakatos és társai* (15) a felnőttek körében szintén a női nem túlsúlyát találta. Ez

a jelenség jól ismert más autoimmun kórképekben, ami a hormonális rendszer és az immunrendszer szoros kapcsolatát, összehangoltságát feltételezi. Más vizsgálatokban csak bizonyos EIM-ek esetén figyeltek meg némi különbségeket (4, 12).

A betegek átlagéletkora az IBD-s populációval összehasonlítva lényegében nem különbözött (11,08 vs. 12 év). A 10 év alattiak aránya 33% volt (az összes IBD-s beteg 18%-a 10 év alatti). Az EIM több vizsgálatban nem függött a beteg életkorától (4, 6, 15).

A regisztrált betegek között egy gyermeknél találtunk pozitív családi anamnézist. Az irodalmi adatok szerint Crohn-betegek körében gyakoribb a pozitív családi anamnézis (49). UC-ban a családi halmozódás gyakoribb ízületi és szemészeti EIM-mel jár (47). A regisztráltak közül két betegnél találtunk többszörös EIM-et. Egyes vizsgálatok felvetették az EIM halmozódását bizonyos genetikai konstellációknál (49). A többszörös EIM gyakorisága különböző tanulmányokban igen eltérő 0,3-14%, természetesen ez erősen függ attól, hogy milyen hosszú az adott vizsgálatban a követési idő (4, 47). Adataink értékelhetőségének egyik legfőbb korlátja, hogy a diagnózis előtti EIM retrospektív anamnesztikus adatokra támaszkodik, valamint nem alkalmaztunk standard kritériumokat az egyes EIM-k diagnosztikus kritériumaira vonatkozólag. Követés hiányában a később kialakuló EIM-ekről nincs információ.

Összefoglalva megállapítható, hogy a hazai adatok a viszonylag alacsonyabb esetszám ellenére összhangban vannak a nemzetközi adatokkal. Hazánkban az EIM gyakorisága 9,5-17,5% a diagnózis felállításakor attól függően, hogy mely kórállapotokat vesszük figyelembe. Ezen adatokkal szeretnénk rávilágítani az EIM fontosságára már a diagnózis idején is. Az EIM felismerése nemcsak a gyermek életminőségét és kezelését befolyásolhatja, de a típusos IBD tünetek jelentkezése előtt kialakuló EIM felhívhatja a figyelmet az IBD-re, és elősegítheti a minél korábbi diagnózist.

## SUMMARY

### Prevalence of extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease according to the Hungarian Pediatric IBD Register in 2008

K. E. Müller MD, et al, 1<sup>st</sup> Dept of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

**Background, aims:** The incidence of pediatric inflammatory bowel disease has been increasing in the last few years. There is only limited information about the extraintestinal manifestation in children. We report the frequency of extraintestinal manifestation in children registered over the course of 2008 in the Hungarian Pediatric Inflammatory Disease Registry.

**Methods:** Twenty seven institutes served data concerning newly diagnosed IBD patients to the Hungarian Pediatric IBD Register operating since 2007. The questionnaire is about epidemiological, diagnostic procedures and initial therapy as well as extraintestinal manifestation.

**Results:** 148 children were registered in 2008. At the time of diagnosis or before 14 (9,5%) children were recorded with extraintes-

tinal manifestation. The extraintestinal manifestation was found more often in patients with Crohn disease (10/97 vs. 2/43). Skin and joint complaints were the most common extraintestinal manifestations. Hepatic involvement was registered in two cases. Furthermore autoimmune thyroiditis, stomatitis aphthosa, mononeuropathy, involvement of vulvae was also found. Familiar occurrence was not significant in children with extraintestinal manifestation. Multiple extraintestinal manifestations was verified in two cases. **Conclusions:** Hungarian data are concordant with the international data. These symptoms can suspect or contribute to the diagnosis of IBD. Furthermore monitoring for extraintestinal manifestation of these children during control has remarkable importance due to quality of life of children and therapeutical decisions.

**Keywords:** extraintestinal manifestation, IBD, children, epidemiology, registry, Crohn disease, colitis ulcerosa

## IRODALOM

- BOUSVARDES A, ANTONIOLI DA, COLLETTI RB, ET AL. DIFFERENTIATING ULCERATIVE COLITIS FROM CROHN DISEASE IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS: REPORT OF A WORKING GROUP OF THE NORTH AMERICAN SOCIETY FOR PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND NUTRITION AND THE CROHN'S AND COLITIS FOUNDATION OF AMERICA. *J PEDIATR GASTROENTEROL NUTR*. 2007; 44: 653-74.
- WILLIAMS H, WALKER D, ORCHARD TR. EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *CURRENT GASTROENTEROLOGY REPORTS* 2008; 10: 597-605
- JOSE FA, HEYMAN MB. EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *J PEDIATR GASTROENTEROL NUTR*. 2008; 46: 124-133.
- BERNSTEIN CN, BLANCHARD JF, RAWSTHORNE P. THE PREVALENCE OF EXTRAINTESTINAL DISEASES IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A POPULATION-BASED STUDY. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 1116-1122.
- GREENSTEIN AJ, JAWOITZ HD, SACHAR DB. THE EXTRA-INTESTINAL COMPLICATIONS OF CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS: A STUDY OF 700 PATIENTS. *Medicine* 1978; 55: 401-412. Abs.
- JOSE FA, GARNETT EA, VITTINGHOFF E, ET AL. DEVELOPMENT OF EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 63-68.
- ORCHARD TR, CHUA CN, AHMAD T, ET AL. UVEITIS AND ERYTHEMA NODOSUM IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: CLINICAL FEATURES AND THE ROLE OF HLA GENES. *Gastroenterology*. 2002; 123: 714-718.
- PEETERS H, VANDER CRUYSSER B, MIELANTS H, ET AL. CLINICAL AND GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH SACROILIITIS IN CROHN'S DISEASE. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: 132-137.
- DAS KM. RELATIONSHIP OF EXTRAINTESTINAL INVOLVEMENTS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: NEW INSIGHTS INTO AUTOIMMUNE PATHOGENESIS. *Dig Dis Sci*. 1999; 44: 1-13.
- ADDIZIONE S, SARZI PUTTIHI P, CASSINOTTI A, ET AL. EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Dig Liv Dis* 2008; 40: S253-S259.
- PEETERS AJ, WALL BAKE AWL, DAHA MR, ET AL. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND ANKYLOSING SPONDYLITIS ASSOCIATED WITH CUTANEOUS VASCULITIS, GLOMERULONEPHRITIS, AND CIRCULATING IgA IMMUNE COMPLEXES. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 638-6.
- BERNSTEIN CN. EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 477-483.
- REPISO A, ALCANTARA M, MUÑOZ-ROSAS C, ET AL. EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF CROHN'S DISEASE: PREVALENCE AND RELATED FACTORS. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 510-517.
- VERNER-MASSOUILLE G, BALDE M, SALLERON J, ET AL. NATURAL HISTORY OF PEDIATRIC CROHN'S DISEASE: A POPULATION-BASED COHORT STUDY. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-1113.
- LAKATOS L, PANDUR T, DAVID Gy, ET AL. ASSOCIATION OF EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN A PROVINCE OF WESTERN HUNGARY WITH DISEASE PHENOTYPE: RESULTS OF A 25-YEAR FOLLOW-UP STUDY. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2300-2307.
- BEATIE RM, CROFT NM, FELL JM, ET AL. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Arch Dis Child* 2006; 91: 426-32.
- B. KOVACS J. A. KRÓNKUS GYULLADÁSOS BÉLBELETGÉSEK. In: GYERMEKGASZTRÓENTEROLÓGIA. EGS. ARÁD A, SZÓNY L. MEDICINA, BUDAPEST, 2003. PP. 327-338.
- GROSSMAN BJ, DEBENEDETTI CD. EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN. *Proc Inst Med Chic* 1970; 28: 119. Abs.
- STANWISKI A, IWAŃCZAK B, KRZESIEK E, ET AL. INTESTINAL COMPLICATIONS AND EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *POL MERKURIUS LEXICUSI* 2006; 20: 22-25. Abs.
- ÖREL R, KAMH T, VOJNARIĆ G, ET AL. EPIDEMIOLOGY OF PEDIATRIC CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CENTRAL AND WESTERN SLOVENIA, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 579-586.
- VERES G, ET AL. A MAGYARORSZÁGI GYERMEKKORI GYULLADÁSOS BÉLBELETGÉSEK (IBD) REGISZTEREK ELŐ ÉVES (2007) ELEMZÉSE. *Gyermekegyógyászat* 2008; 59: 282-287.
- SILVERBERG MS, SATHANGI 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): A5-A36.
- KUNDHAL PS, CRITCH JN, ZACHOS M, ET AL. PEDIATRIC CROHN DISEASE ACTIVITY INDEX: RESPONSIVE TO SHORT-TERM CHANGE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 83-9.
- TURNER D, O'LEARY AR, MACK D, ET AL. DEVELOPMENT, VALIDATION, AND EVALUATION OF A PEDIATRIC ULCERATIVE COLITIS ACTIVITY INDEX: A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY. *Gastroenterology* 2007; 133: 423-432.
- PODOLSKY DK. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-428.
- VERBRAAK FD, SCHREINWACHERS JM, TILLEN A, ET AL. PREVALENCE OF SUBCLINICAL ANTERIOR UVEITIS IN ADULT PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 219-221.
- QUERO R, MAIZ O. INTRALÉZ J. SUBCLINICAL SACROILIITIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A CLINICAL AND FOLLOW-UP STUDY. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 445-449.
- M. CASTRO, B. PARRAGUARDI, M. BALDASSARÉ, ET AL. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN ITALY: DATA FROM THE PEDIATRIC NATIONAL IBD REGISTER (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis* 2006; 14: 1245-1252.
- DANESI S, SGENCERARO S, PAPA A. ITALIA ROBERTO. EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236.
- LEE YM, KAPLAN MM. PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS. *N Engl J Med* 1995; 332: 924-33.
- INDKUCHI T, MORIYAKI Y, TAKAHASHI S, ET AL. AUTOIMMUNE THYROID DISEASE (GRAVES' DISEASE AND HASHIMOTO'S THYROIDITIS) IN TWO PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW. *Internal Medicine* 2005; 44: 303-306.
- MAHJUB S, TROTTER M, WAGNER E, ET AL. REFRACTORY CROHN'S DISEASE OF THE VULVA TREATED WITH INFLIXIMAB: A CASE REPORT. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 835-837.
- KINGSLAND CR, ALDERMAN B. CROHN'S DISEASE OF THE VULVA. *J R Soc Med* 1991; 84: 236-237.
- YUKSEL I, BASAR O, ATASEV H, ET AL. MUCO-CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 389-395.
- MALAS-FÜ, ÖZCARAR L, FIRAT E, ET AL. DHOOF FOOT IN CROHN'S DISEASE: REPORTED NAOR. INCIDENCE OF PERONEAL NEUROPATHY. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1586-1587.
- POZLER O, MALY J, BONDVA O, ET AL. INCIDENCE OF CROHN DISEASE IN THE CZECH REPUBLIC IN THE YEARS 1990 TO 2001 AND ASSESSMENT OF PEDIATRIC POPULATION WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 42: 186-9.
- GUPTA N, BOTTFROM AG, KIRSCHNER BS, ET AL. PRESENTATION AND DISEASE COURSE IN EARLY COMPARED TO LATER-ONSET PEDIATRIC CROHN'S DISEASE. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2092-2098.
- SAWCZENKO A, SANDHU BK. PRESENTING FEATURES OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN GREAT BRITAIN AND IRELAND. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995-1000.
- HOBBS EA, VAN LIMBERGEN JE, RUSSELL RK, ET AL. A DETAILED INVESTIGATION INTO EPIDEMIOLOGICAL RISK FACTORS FOR CHILDHOOD ONSET INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN SCOTLAND. *Gut* 2008; 57: A150-A151.
- VAN LIMBERGEN J, RUSSELL RK, NIMMO ER, ET AL. FLAOGGRIIN LOSS-OF-FUNCTION VARIANTS ARE ASSOCIATED WITH ATOPIC COMORBIDITY IN PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Inflamm Bowel Dis* 2009; in press.
- CEYHAN BB, KARAKURT S, CERIK H, ET AL. BIPHASIC HYPERREACTIVITY AND ALLERGIC SINITIS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Respiration* 2003; 70: 60-66.
- BERNSTEIN CN, WALTON A, BLANCHARD JF. THE CLUSTERING OF OTHER CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A POPULATION-BASED STUDY. *Gastroenterology* 2005; 129: 827-836.
- SJALBYRY FM, HART MH. CROHN'S DISEASE PRESENTING WITH SCHÖNLEIN-HENOCCH PURPURA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 31: 173-175.
- AKBUĞUT S, ÖZASLAN E, TOPAL F, ET AL. ULCERATIVE COLITIS PRESENTING AS LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS OF SKIN. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2448-2450.
- BROGAN PA, MALIK M, KILDAY SN. SYSTEMIC VASCULITIS: A CAUSE OF INDETERMINATE INTESTINAL INFLAMMATION. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 405-415.
- HEIKIUS B, NIEMELÄ S, LEHTOLA J, ET AL. HEREDITARY AND COEXISTING PANCREATIC DUCT ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 153-161.
- ORCHARD T. EXTRAINTESTINAL COMPLICATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 512-517.
- MENDOZA JL, LANA R, TAXIGNERA C, ET AL. EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: DIFFERENCES BETWEEN CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 297-300. Abs.
- SATHANGI J, GROOTSCHOLTEN C, HOLT H, ET AL. CLINICAL PATTERNS OF FAMILIAL INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Gut* 1996; 38: 738-741.