# A felső endoszkópia és a szerológiai vizsgálatok jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában

Doktori értekezés

**Dr. Kovács Márta**

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Veres Gábor egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Juhász Márk egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Harangi Ferenc főorvos, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Schaff Zsuzsa, az MTA doktora, Akadémikus
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Miheller Pál egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Fogarasi András főorvos, Ph.D.

Budapest
2012

# TARTALOMJEGYZÉK

**1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE……..……..…….…..4**

**2. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS….……..……..…….….……5**

2.1. AZ IBD etiológiája és patogenezise…….……..…….….…5

2.2. A gyermekkori IBD jellegzetességei, előfordulása és osztályozása……....6

2.3. A gyermekkori IBD diagnosztikája…….……..11

2.3.1. Az IBD klinikai jellemzői……..…….11

2.3.2. Laboratóriumi és szerológiai vizsgálatok…….……..12

2.3.3. Képalkotó diagnosztika…….……..……20

2.3.4. Endoszkópos és szövettani jellemzők……..……...20

**3. CÉLKITŰZÉSEK……..…….……25**

**4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK……..……26**

4.1.Betegek kiválasztása……..…….26

4.1.1. A felső endoszkópia diagnosztikus értékének a meghatározásához…….……..26

4.1.2. A mannóz-kötő lektin szint meghatározásához…….…….….27

4.1.3. A PAG, rPAB, GAB, ASCA és pANCA antitestek meghatározásához…….27

4.1.4. A NOD2/CARD15 mutációk meghatározásához……...…28

4.2. Módszerek……..……29

4.2.1. A felső endoszkópia diagnosztikus értékének a meghatározása……...……..29

4.2.2 A mannóz-kötő lektin szint meghatározása…….31

4.2.3 A PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA antitestek meghatározása…….……..….32

4.2.4 A NOD2/CARD15 mutációk meghatározása……..34

4.3. Statisztikai analízis…….……..…..34

**5. EREDMÉNYEK……..35**

5.1.1. Endoszkópos és hisztológiai léziók, valamint azok összefüggése a betegség aktivitással és a laboratóriumi paraméterekkel a felső endoszkópiával vizsgált IBD-s betegekben……...…….…35

5.1.2. A felső endoszkópia diagnosztikus értékének a meghatározása…….……36

5.1.3. A betegséglokalizáció, a betegség aktivitás és a laboratóriumi paraméterek vizsgálata a felső endoszkópiával vizsgált CD-s betegekben…….……..39
5.2.1. Az MBL szintek és az MBL deficiencia előfordulása az IBD-s betegekben, valamint ezek összefüggése a szerológiai markerekkel……...……41
5.2.2. Az MBL szintek, a klinikai fenotípus, a CRP és az aktuális betegségaktivitás közötti összefüggés IBD-ben……...…….43
5.2.3. Az MBL szintek és a NOD2/CARD15 genotípus közötti összefüggés vizsgálata CD-ben……..……..46
5.3.1. A PAB, rPAB és GAB antitestek diagnosztikus pontossága és összefüggésük az IBD fenotípusával……...…..46
5.3.2. Az ASCA és pANCA antitestek diagnosztikus pontossága és összefüggésük az IBD fenotípusával……...…..48
5.3.3. NOD2/CARD15 genotípus, a szérum autoantitestek és a fenotípus összefüggése CD-ben…….……..…..50
**6. MEGBESZÉLÉS……..…51**
**7. KÖVETKEZTETÉSEK……...……..63**
**8. ÖSSZEFOGLALÁS……65**
**9. SUMMARY……..…66**
**10. IRODALOMJEGYZÉK……...….67**
**11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE……...……83**
**12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS……..88**

# 1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

**ASCA** Saccharomyces cerevisiae elleni antitest

**CD** Crohn-betegség

**CRP** C-reaktív protein

**ECCO** European Crohn's and Colitis Organisation

**ELISA** enzyme-linked immunosorbent assay

**GAB** kehelysejt ellenes antitestek

**H. pylori** Helicobacter pylori

**HUPIR** Hungarian Pediatric IBD Registry

**Htc** hematokrit

**IBD** gyulladásos bélbetegség

**IBD-U** nem besorolható IBD

**KE** kapszula endoszkópia

**LTA** lipoteikolsav

**MBL** mannóz-kötő lektin

**NF-κβ** nukleáris fakor-κβ

**OGD** özofago-gasztroduodenoszkópia

**PAB** exokrin pankreász ellenes antitestek

**pANCA** perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest

**PCDAI** gyermekkori Crohn-betegség aktivitási index

**PLT** trombocita

**PCR-RFLP** polimeráz láncreakció/restrikciós fragmens hossz polimorfizmus vizsgálat

**PUCAI** gyermekkori kolitisz ulceróza aktivitási index

**PSC** primer szklerotizáló kolangitisz

**rPAB** rekombináns pancreász antigén ellenes antitestek

**rPAg** rekombináns pancreász antigén

**Se Fe** szérum vas szint

**UC** kolitisz ulceróza

# 2. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

## 2.1. AZ IBD etiológiája és patogenezise

A gyulladásos bélbetegség (IBD) két fő formája a Crohn-betegség (CD) és a kolitisz ulceróza (UC), melyek diagnózisa a klinikai, endoszkópos, radiológiai, laboratóriumi és szövettani kép együttes eredménye alapján általában egyértelműen felállítható, ugyanakkor a betegség etiológiája máig ismeretlen, multifaktoriálisnak tekinthető. Mai elképzelésünk szerint az IBD genetikailag fogékony egyénekben bizonyos környezeti antigének és a mukozális immunrendszer kóros kölcsönhatása révén alakul ki (1,2). Ezt a teóriát a mikrobiális antitestek és a az IBD-re hajlamot jelentő NOD2/CARD15 (nucleotide oligomerization domain/caspase activation recruitment domain) gén gyakori jelenléte is alátámasztják CD-ben (3). Feltételezik, hogy ebben az immunfolyamatban a veleszületett (innate) és az adaptív immunrendszer működési zavara is szerepet játszik (4). Egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy a környezeti, genetikai és immunológiai tényezők nemcsak a betegség patogenezisében fontosak, hanem a betegség fenotípusának, viselkedésének, terápiás befolyásolhatóságának meghatározásában is.

Az első CD-re fogékonyságot jelentő gént 2001-ben a 16. kromoszóma IBD1 régióján azonosították. Ekkor a NOD2/CARD15 gén három fő polimorfizmusát írták le ebben a régióban (3020insC, R702W, és G908R); azóta további polimorfizmusokat mutattak ki. A gén termékei közül kiemelendők egyrészt a citoszolikus mintázatfelismerő receptorok, másrészt a sejtfelszíni Toll-like receptorok (TLR), melyek a bakteriális struktúrák felismerésében vesznek részt. A NOD2/CARD15 gén mutációinak jelenléte 2-4-szeres rizikót jelent a heterozigóta és 20-40-szeres kockázatot a homozigóta hordozó betegekben CD-re (5). A NOD2 variánsok gyakran kimutathatók a kaukázusi, de hiányoznak vagy nagyon ritkán fordulnak elő az ázsiai, az arab, az afrikai és az afroamerikai populációban (6). Összességében a NOD2/CARD15 mutációi, polimorfizmusai CD-ben mintegy 25–50%-ban játszhatnak szerepet a betegség kialakulásában.

A genotípus-fenotípus összefüggésének vonatkozásában a NOD2/CARD15 variánsok több tanulmányban kapcsolatot mutattak a betegség korai kezdetével, az ileum érintettséggel és a fibrosztenotizáló betegséggel (7,8). A 1007 fs mutáció jelenléte esetén 6-szor találták nagyobbnak a szűkület következtében végzett sebészi beavatkozás rizikóját (8). Továbbá a

NOD2 hordozó státusz összefüggést mutat az agresszívebb kezelés szükségességével (9,10). A genotípus-szerotípus (NOD2 mutációk-ASCA státusz) összefüggését vizsgáló tanulmányok eredményei ugyanakkor ellentmondásosak (3,11).

Az IBD prevalenciájának az elmúlt évtizedekben tapasztalható növekedése nem magyarázható genetikai okokkal, ennek hátterében feltehetően környezeti faktorok állnak. A kutatások alapján familiáris IBD fennállása esetén a családon belüli dohányzás meghatározó jelentőségűnek bizonyult; amennyiben a szülők dohányoztak, akkor a gyermekeikben leginkább CD alakult ki. Emellett a dohányzás összefüggést mutatott az ileum érintettséggel, a fibrosztenotizáló betegséggel és a vékonybél rezekció rizikójával (12). Ugyanakkor CD-vel ellentétben UC-ben a dohányzás protektív tényezőnek bizonyult. Több szerző felvetette bizonyos helytelen táplálkozási szokások (zsíros ételek, hús, túlzott szénhidrát fogyasztás) oki szerepét. Az egészséges táplálkozás és a szoptatás viszont védő faktornak valószínűsíthető. Emellett többféle kórokozó (pld. Mycobactériumok, Yersiniák, Saccharomyces cerevisiae, Herpesvírus, Rotavírus, Morbilli) etiológiai szerepe is felmerült, melyet a kutatások nem bizonyítottak. Ezek közül kiemelendő a Saccharomyces cerevisie, mivel az ellene termel antitestek (ASCA) a CD-s betegek nagy részében kimutathatóak. Ugyanakkor ezen antitestek jelentősége pontosan nem ismert.

## 2.2. A gyermekkori IBD jellegzetességei, előfordulása és osztályozása

A gyulladásos bélbetegségek 20-25%-a jelentkezik gyermekkorban vagy serdülőkorban, attól függően, hogy az incidencia számításoknál a gyermekkor felső határának hány éves kort tekintenek (16-21 év). Az elmúlt években közölt nemzetközi felmérések alapján különösen a CD incidenciája növekszik. Az incidencia adatok alapján a CD kétszer gyakoribb, mint az UC (13,14).

A gyermekkori és felnőttkori IBD több különbséget is mutat. Míg a CD és UC azonos arányban fordul elő felnőtt betegekben, addig a CD gyakoribb a gyermekben. Továbbá felnőttekben azonos a férfi/nő arány, míg a gyermekkorban fiú dominancia figyelhető meg, mely elsősorban CD-ben figyelhető meg. Felnőtteknél a rektális vérzés (UC) és a hasmenés (CD), míg gyermekeknél a hasfájás a leggyakoribb tünet. Speciális gyermekgyógyászati probléma a növekedési zavar, mely az IBD-s gyermekek 10-40%-át érinti. A pankolitisz kétszer gyakoribb gyermekkori UC-ben, mint felnőtteknél. Emellett a gyermekkori UC-t agresszívebb fenotípust jellemzi, az epidemiológiai adatok alapján az első sebészeti beavatkozásig eltelt idő szignifikánsan rövidebb gyermekben, mint felnőttekben. Tíz évvel a

diagnózis felállítását követően az UC-s gyermekek több, mint 40%-a igényel kolektómiát, míg felnőtteknél ez az arány 20%. Gyermekkori CD-ben a betegek többségénél ileokolikus vagy kolon lokalizáció áll fenn (80-90%), míg felnőtteknél a kolon érintettség aránya kisebb (kb. 50%) és gyakoribb a terminális ileum érintettség. A diagnózis felállításakor CD-s gyermekeknél főleg tisztán gyulladásos betegségforma van jelen, ezzel szemben felnőtteknél gyakrabban találkozunk fisztulázó/sztenotizáló betegséggel (15). A gyermekkori CD a fenotípuson kívül számos különbséget mutat a felnőttkori változathoz képest, így eltérő az immunszuppresszív terápiára adott válasz, és feltételezhetően különbözik a genetikai és immunfenotípus is (16).

***Crohn-betegség (CD)***

A CD a gasztrointesztinális traktus bármely területét érintheti, a szájtól az anusznyílásig. Jellemzője a szegmentális érintettség és a transzmurális gyulladás. Izolált vékonybél érintettség 10-20%-ban, ileokolitisz 40-60%-ban, izolált kolitisz 20-30%-ban fordul elő. Gyermekkorban a „panentericus” fenotípus (L3+L4: felső gasztrointesztinális és ileokolikus érintettség) dominanciája észlelhető. Izolált felső gasztrointesztinális érintettség ugyanakkor csak 1-2 % alatt figyelhető meg. A montreáli osztályozás a lokalizáción és a betegség jellegén kívül a betegek életkorát is figyelembe veszi (**1. táblázat**) (17). A CD-s gyermekek nagy részében tisztán gyulladásos-szövődménymentes betegségforma van jelen (B1). Szövődményként szűkület, fisztula, tályog alakulhat ki (B2-B3). A CD aktivitásának jellemzésére használt mutató a gyermekkori Crohn-betegség aktivitási index (PCDAI) (**2. táblázat**). Az értékelés (0-100 pont) főbb szempontjai a következők: betegek aktivitása, fizikális állapota, széklet száma és minősége, növekedés elmaradása, a laborparaméterek eltérései, perianális elváltozások és az extraintestinális manifesztációk jelenléte (18).

***Kolitisz ulceróza (UC)***

Az UC a vastagbél megbetegedése. A gyulladás a mukózát érinti, mely folyamatos, a rektumban kezdődik és különböző fokban proximálisan terjed. A kiterjedés alapján az UC 3 típusa különböztethető meg; proktitisz (E1), bal oldali kolitisz (E2) és pankolitisz (E3). Az UC-s gyermekek legnagyobb részében szubtotális vagy pankolitisz áll fenn a dianózis felállításakor, míg felnőttekben a gyulladás főleg a rektumra és a bal kolon félre lokalizálódik. Néhány betegben a gyulladás a terminális ileumot is érintheti („backwash ileitis”), mely megnehezítheti az UC elkülönítését a CD-től. A klasszikus nézet szerint UC-ben a rektum mindig érintett. Néhány tanulmány azonban rektális megkíméltségről („rectal sparing”)

számol be UC-s gyermekekben. A montreáli klasszifikáció 2 szempont szerint, a kiterjedés (E1-E3) és a súlyosság (S0-S3) alapján osztályozza a betegeket. Gyermekeknél a betegség súlyosságának, aktivitásának a megítélésére ennél jobban alkalmazható a gyermekkori kolitisz ulceróza aktivitási index (PUCAI) (**3. táblázat**). Az értékelés (0-85 pont) főbb szempontjai: a hasi fájdalom intenzitása, rektális vérzés mennyisége, széklet száma és minősége, éjszakai székürítés és a betegek aktivitása (19)

**1.táblázat**: A Crohn-betegség montreáli osztályozása (Silverberg Can J Gastroenterol 2005)

| Életkor | | | |
|---|---|---|---|
| A1 | 16 év alatt | | |
| A2 | 17-40 év között | | |
| A3 | 40 év felett | | |
| **Lokalizáció** | | | |
| L1 | terminalis ileum | L1+L4 | terminális ileum+felső GI |
| L2 | kolon | L2+L4 | kolon+felső GI |
| L3 | ileokolon | L3+L4 | ileokolon+felső GI |
| L4 | felső GI | - | - |
| **Jelleg /Behaviour** | | | |
| B1 | nem penetráló, nem sztenotizáló | B1p | nem penetráló, nem sztenotizáló+perianális betegség |
| B2 | sztenotizáló | B2p | sztenotizáló +perianális betegség |
| B3 | penetráló | B3p | penetráló+perianális betegség |

felső GI: felső gasztrointesztinális érintettség

**2. táblázat:** A gyermekkori Crohn-betegség aktivitási index

| **ANAMNÉZIS (1 hétre visszamenőleg)** | **PONTOK** |
|---|---|
| **1. Hasi fájdalom** | |
| Nincs | 0 |
| Enyhe-rövid ideig tart, nem zavarja az aktivitást | 5 |
| Középes vagy súlyos, naponta van, hosszabb ideig tart, hatással van az aktivitásra, éjszaka jelentkezik | 10 |
| **2. Széklet** | |
| 0-1 folyékony, nincs benne vér | 0 |
| 1-2 lazább széklet kevés vérrel, vagy 2-5 folyékony | 5 |
| Nagyobb mennyiségű vér, vagy ≥ 6 folyékony, vagy éjszakai hasmenés | 10 |
| **3. A beteg aktivitása, általános állapota** | |
| Jól van, nincs korlátozott aktivitás | 0 |
| Esetenként nehéz fenntartani az aktivitást, átlagosnál rosszabb ált állapot | 5 |
| Csökkent aktivitás, nagyon rossz általános állapot | 10 |
| **LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK** | |
| **4. Hematokrit** | |
| <10 év: >33 11-14 év fiú: ≥35 | 0 |
| 28-32 30-34 | 2,5 |
| <28 <30 | 5 |
| 11-19 év leány: ≥34 15-19 év fiú: ≥37 | 0 |
| 29-33) 32-36 | 2,5 |
| <29 <32 | 5 |
| **5. We (mm/h)** | |
| <20 | 0 |
| 20-50 | 2,5 |
| >50 | 10 |
| **6. Albumin (g/dl)** | |
| ≥3,5 | 0 |
| 3,1-3,4 | 5 |
| ≤3,0 | 10 |
| **VIZSGÁLAT** | |
| **7. Súly** | |
| Súlygyarapodás vagy akaratlagos súlytartás vagy vesztés | 0 |
| Akaratlan súlyállás vagy 1-9%-os súlyvesztés | 5 |
| ≥10%-os súlyvesztés | 10 |
| **8. Magasság** | |
| A diagnózis felállításakor vagy Követéskor | |
| ≤1 percentillel csökkent A növekedés sebessége ≥1 SD | 0 |
| 1-2 percentillel csökkent A növekedés sebessége 1-2SD | 5 |
| ≥2 percentillel csökkent A növekedés sebessége ≤2SD | 10 |
| **9. Has** | |
| Nincs nyomásérzékenység, nincs tapintható konglomerátum | 0 |
| Nyomásérzékenység vagy konglomerátum nyomásérzékenység nélkül | 5 |
| Nyomásérzékenység, (izom)védekezés, egyértelmű konglomerátum | 10 |
| **10. Perirektális betegség** | |
| Nincs, aszimptomatikus bőrfüggelék | 0 |
| 1-2 fájdalommentes fisztula, kevés váladék, nincs nyomásérzékenység | 5 |
| Aktív fisztula, váladékozás, nyomásérzékenység vagy abszcesszus | 10 |
| **11. Extraintesztinális manifesztáció** (láz ≥ 38,5℃ 3 napig az elmúlt hetekben, definitív artritisz, uveitisz, eritéma nodózum, pioderma gangrenózum) | |
| Nincs | 0 |
| Egy tünet | 5 |
| ≥Két tünet | 10 |
| **ÖSSZ PONTSZÁM (0-100)** | |

**3. táblázat:** A gyermekkori kolitisz ulceróza aktivitási index

| | **PONTOK** |
|---|---|
| **1. Hasi fájdalom** | |
| Nincs<br>A fájdalom nem zavaró<br>Fájdalom zavaró | 0<br>5<br>10 |
| **2 . Rectális vérzés** | |
| Nincs<br>Kis mennyiségű, a székletek kevesebb, mint 50%-ban<br>Kis mennyiségű a legtöbb székletben van<br>Nagy mennyiségű (székletek több mint 50%-a tartalmazza) | 0<br>10<br>20<br>30 |
| **3. Széklet konzisztenciája** | |
| Formált<br>Részlegesen formált<br>Teljesen formálatlan | 0<br>5<br>10 |
| **4. Székletek száma 24 óra alatt** | |
| 0-2<br>3-5<br>6-8<br>>8 | 0<br>5<br>10<br>15 |
| **5. Éjszakai székürítés (éjszakai felébredést okozva)** | |
| Nincs<br>Van | 0<br>10 |
| **6. Aktivitási szint** | |
| Aktivitást nem korlátozza<br>Esetenként korlátozza az aktivitást<br>Súlyosan csökkenti az aktivitást | 0<br>5<br>10 |
| **ÖSSZ PONTSZÁM (0-85)** | |

***Nem besorolható IBD (IBD-U)***

Az IBD-s betegek egy részében a klinikai, endoszkópos és hisztológiai kép alapján nem lehet UC vagy CD definitív diagnózisát felállítani (nem besorolható IBD, IBD-U: unclassified). Az IBD-U prevalenciája gyermekekben magasabb (15-20%), mint felnőttekben (5-15%), így jelentősége is nagyobb a gyermekpopulációban. Egy tanulmányban 74 IBD-U-s gyermek kezdeti kivizsgálásakor 80%-ban találtak pankolitiszt, a 20%-ban észlelt bal oldali kolitisz pedig 6 éven belül pankolitisszé progrediált. A későbbiekben a betegek egyharmadában CU-t vagy CD-t diagnosztizáltak, kétharmadában pedig IBD-U maradt a diagnózis a 7 éves követési idő alatt (20). Az IBD-U általában fiatal életkorban jelentkezik, agresszív betegség-fenotípust mutat, súlyos kolitisszel, rapid progresszióval.

## 2.3. A gyermekkori IBD diagnosztikája

Gyermekkori IBD-ben a diagnózis - felnőttekkel megegyezően - a klinikai, endoszkópos, képalkotó, laboratóriumi és szövettani adatok együttes értékelésén alapul, melyet nem ritkán csak hosszabb megfigyelési idő után mondhatunk ki. Továbbá a diagnózis felállításakor a betegség aktivitásának (PCDAI, PUCAI), súlyosságának (inaktív, enyhe, középsúlyos, súlyos), lokalizációjának (CD: L1-L4, UC: E1-E3) és a szövődmények esetleges jelenlétének a tisztázása is mindenképpen szükséges.

### 2.3.1. Az IBD klinikai jellemzői

***Klinikai kép CD-ben***

Egy nagy esetszámú felmérésben az IBD-s gyermekek 84%-nál (623/739 beteg) észleltek valamilyen klinikai tünetet a diagnózis felállításakor (21). CD-ben a leggyakoribb panasz a hasfájás (72%). A fájdalom lokalizációja, krónikus jellege és súlyossága segíthet az IBD és a funkcionális hasfájás elkülönítésében. Csak a betegek 25%-nál van jelen a hasfájás, a hasmenés és fogyás klasszikus triádja. A CD-s gyermekek kb. 10%-nál észlelnek perianális fisztulát vagy abscesszust a diagnózis felállításakor (22). Növekedési zavar gyermekkori CD-ben gyakran igazolható, akár gasztrointesztinális tünetek nélkül is fennállhat (23). Ez kétszer gyakoribb CD-ben, mint UC-ben, csakúgy, mint a kései pubertás. A növekedési elmaradás oka multifaktoriális. A gyulladásos citokinek (pl. IL-1beta, IL-6), a gyulladás miatt megnövekedett alapanyagcsere, a rosszabb évágy, csökkent energiabevitel és az elhúzódó kortikoszteroid kezelés minden 5. IBD-s gyermekben szignifikánsan csökkenti a felnőttkori végmagasságot (23). Sok CD-s gyermeknél jelentkezhetnek diverz panaszok, mint rossz közérzet, letargia vagy anorexia. Előfordulhat, hogy extraintesztinális manifesztáció (leggyakrabban ízületi panaszok, eritéma nodózum) hívja fel a figyelmet a betegségre (24). Az IBD-ben észlelhető ízületi gyulladások különböznek a juvenilis idiopátiás artritisztől (JIA); nem erozív jellegűek, nem okoznak deformitást, a JIA-ra jellemző szerológiai markerek negatívak. Fontos tudni, hogy az extraintesztinális manifesztációk megelőzhetik az intesztinális tünetek fellépését. A sztomatitisz aftóza a CD egyik korai jele lehet, akár hasmenés, véres széklet nélkül is. Krónikus sztomatitisz esetén az endoszkópia mellett a bukkális nyálkahártya hisztológiai vizsgálata is bizonyíthatja a granulomatózus gyulladás jelenlétét, hiszen a CD a szájüregtől a végbélnyílásig bárhol felléphet. A perineum vizsgálata

bőrfüggelékre (skin tag), fisszúrára, fisztulára, abszcesszusra deríthet fényt. Nem nélkülözhető a súly-hossz percentilek vizsgálata.

Bár rendkívül ritka, itt kell megemlíteni a csecsemőkorban induló IBD-t, amely ekkor nagyon gyakran allergiás, eozinofil kolitisz képében jelentkezik (25). A csecsemőkorban induló IBD rendkívül ritka. Ebben az életkorban a hematokézia jóval gyakoribb oka az eozinofil kolitisz. Ez utóbbi csecsemők általában jól gyarapodnak, székletükben kórokozó nem kimutatható, fisszúra nem jellemző. A klinikai lefolyás, az ismételt endoszkópia és a hosszú távú nyomon követés vezethet a helyes diagnózishoz.

***Klinikai kép UC-ben***

UC-s gyermekekben a véres székürítés (84%), a hasmenés (74%) és a hasi fájdalom (62%) a leggyakoribb klinikai tünetek. Amennyiben a hasi panaszok kifejezettek, rendszerint az egész kolon gyulladt (pankolitisz, E3). A disztális kolon érintettsége miatt jellemző a fájdalmas székelés kifejezett székelési inger érzése mellett, ugyanakkor nem ürül számottevő mennyiségű széklet (tenezmus). Erre a formára jellemző, hogy a hasi panaszok a székeléssel egy időben jelentkeznek. Gyakori az éjszakai székürítés. Ellentétben a CD-vel, véres székürítés nélküli hasmenés ritka. A súlyvesztés kevésbé gyakori UC-ben (31%), mint CD-ben (58%). A leggyakrabban leírt extraintesztinális manifesztáció az artropátia (10%). A fizikális vizsgálat az UC-s gyermekekben gyakran nem mutat eltérést. Az esetek egy részében sápadtság, enyhe bal alhasi nyomásérzékenység utalhatnak a betegségre.

### 2.3.2. **Laboratóriumi és szerológiai vizsgálatok**

***Rutin laboratóriumi vizsgálatok***

Az infektív eredetű enteritisz (Campylobacter, E. coli, Salmonella, Shigella, Yersinia) kizárására a rutinjellegű széklet bakteriális tenyésztés mellett Clostridium difficile kimutatás szükséges. A CD-t azokkal a fertőzésekkel tévesztik össze leggyakrabban, melyek a distalis vékonybelet érintik, mint a gyakorinak minősíthető Yersinia enterocolitica illetve a ritkán előforduló tuberkulózis.

A vírusfertőzések közül kiemelendő a CMV infekció, mely a gasztrointesztinális traktus bármely területén okozhat CD-re jellemző transzmurális gyulladást (szájüregi aftózus fekélyek, gasztroduodenitisz, jejunitisz, ileitisz, kolitisz). CMV infekcióban éles szélű, mély és általában többszörös fekélyek láthatók. A CMV fertőzés főleg immunkomprimált, tartós

immunszuppresszív terápiában részesülő betegekben fordul elő, de immunkompetens betegekben is jelentkezhet, különösen fiatalabb életkorban. A diagnózis felállítását a szerológiai és PCR vizsgálat segítheti, de klinikai szempontból a hisztopatológia (hematoxilin-eozin festéssel a cytomegaliás sejtek és vírus zárványok kimutathatók) a leginformatívabb (26).

Ezen infekciók és a tuberkulózis kizárása infliximab kezelés előtt is szükséges, mivel a gyógyszert fokozott fertőzésveszéllyel, különösen tuberkulózis kialakulásával hozták összefüggésbe (27). Ugyanakkor az infekció kimutatása önmagában nem zárja ki az IBD lehetőségét, mert előfordulhat, mint társfertőzés vagy a fellángolást elősegítő tényező.

A rutin laboratóriumi vizsgálatok emelkedett gyulladásos értékeket (We, CRP, trombocita) és hiányállapotokat (szérum vas, összfehérje, albumin, elektrolitok) jelezhetnek. Előfordul, hogy az emelkedett obstrukciós enzimértékek értékek hívják fel a figyelmet a primer szklerotizáló kolangitiszre (PSC) és a társuló IBD lehetőségére (28,29). Súlyosabb formában a csontanyagcsere zavarai kimutathatóak (csökkent csontdenzitás, kalcium, ALP, parathormon eltérései). Szűrővizsgálatra öt laboratóriumi érték (hemoglobin, trombocita, CRP, süllyedés és albumin) a leginformatívabb. Ezek közül az anaemia és a trombocitózis önmagában 90%-os szenzitivitással jelezheti az IBD-t (30). Egy a közelmúltban megjelent tanulmány szerint a CRP érték jól korrelált a CD-s gyermekek betegségaktivitásával (31). Továbbá a CRP magasabbnak bizonyult ileokolikus betegségben (L3), mint kolon érintettség (L2) esetén. A laboratóriumi eltérések azonban nem mindig vannak jelen, különösen UC-ben hiányozhatnak. Egy kanadai felmérésben, melyben 526 IBD-s gyermek 4 laboratóriumi értékét (hemoglobin, trombocita, süllyedés és albumin) vizsgálták, enyhe CD-ben a betegek 21%-ban, míg enyhe UC-ben az esetek 54%-ban mind a négy érték normális volt. Középsúlyos-súlyos UC-ben és CD-ben csupán 4%-ban volt normális a négy paraméter (32). Ebben a vizsgálatban CD-ben nem találtak összefüggést a labor értékek és a betegség kiterjedése között, de UC-ben a betegség súlyossága összefüggést mutatott a betegség kiterjedésével és a kóros labor paraméterekkel. Legalább egy kóros laboratóriumi paraméter és a vér egyidejű jelenléte a székletben 98%-os szenzitivitást mutatott IBD-re.

***Székletmarkerek***

A székletmarkerek használata egy non-invazív módszert jelent a diagnosztikában. A közelmúltban több tanulmány is foglalkozott az új típusú székletmarkerek gyakorlati hasznáról IBD-s gyermekekben. Habár ezek a neutrofil leukocitákból származó markerek (laktoferrin, elasztáz, lizozim, mieloperoxidáz, kalprotektin és S100 protein) magas

szenzitivitással jelzik a gasztrointesztinális gyulladást, nem specifikusak IBD-re. Elsősorban a funkcionális és gyulladásos gasztrointesztinális kórképek elkülönítésére, valamint a terápiás beavatkozások monitorizálására alkalmasak. Néhány közleményben azonban a diagnosztikus szerepüket is vizsgálták IBD-ben. A kalprotektin és a laktoferrin tekinthető a legígéretesebb markereknek. Egy skót tanulmányban az IBD-s gyermekek 96%-ban találták emelkedettnek a széklet kalprotektin szintet a diagnózis felállításakor. Emellett az egyéb laboratóriumi eltérések kevésbé bizonyultak megbízhatónak: trombocitózis 63%-ban, emelkedett süllyedés 71%-ban, emelkedett CRP 50%-ban volt jelen. Továbbá minden gyermeknél legalább 1 labor érték/és vagy a kalprotektin szint kóros volt (33). Egy másik vizsgálatban két non-invazív vizsgálat (széklet kalprotektin és antimikrobiális antitest szerológia) kombinált alkalmazása CD-ben 100%-os, UC-ben pedig 89%-os szenzitivitást mutatott, bár a vizsgálatok specificitása alacsonynak bizonyult (34). Több vizsgálatban a széklet kalprotektin jól korrelált az endoszkópos és hisztológiai aktivitással UC-ben és CD-ben is (35,36). A kalprotektin gyorsteszt diagnosztikus megbízhatóságát is megfelelőnek találták (37). Jelenleg a széleskörű elérhetőség hiánya és a magas költségek miatt még nem épült be a rutin hazai diagnosztikába.

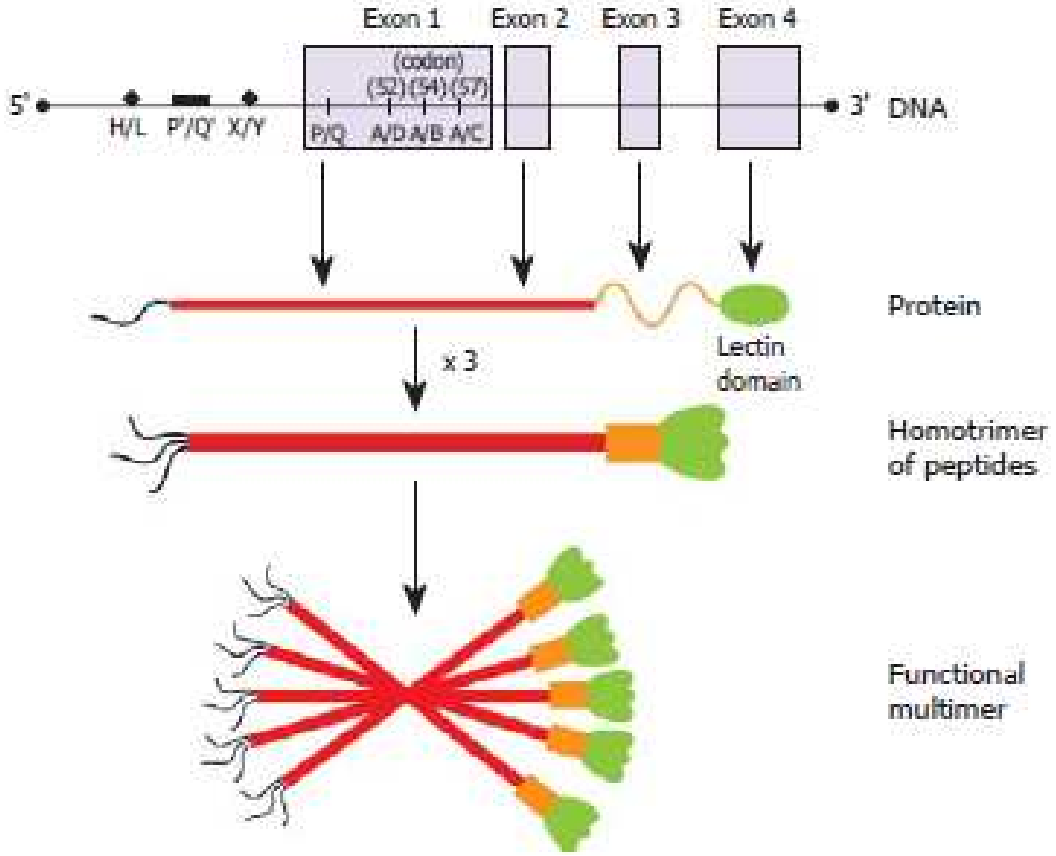
***Mannóz-kötő lektin (MBL)***

Az MBL szolubilis szérum fehérje, a fertőző ágensekkel szemben az első védelmi vonalat jelentő veleszületett immunitás fontos komponense. Az MBL mintázatfelismerő molekula, azaz a patogénekre jellemző molekuláris mintázat felismerése révén, antitest nélkül képes a komplement rendszer lektin útjának aktiválására. A különböző mikroorganizmusok (baktériumok, vírusok, gombák és protozonok) sejtfelszínén specifikusan előforduló mannóz és N-acetilglükózamin szénhidrát alkotóelemekhez hozzákötődve (direkt opszonizáció) elősegíti azok eliminációját a fagocita sejtek által (38).

Az MBL elsődlegesen a májban szintetizálódik majd a véráramba szekretálódik. Emellett Seyfath és mtsai az MBL2 gén extrahepatikus transzkripcióját is kimutatták a vékonybélben (39). Ezzel ellentétben egy napjainkban megjelent tanulmány nem talált jelentős MBL2 gén expressziót az intesztinális szövetekben (40). Továbbá az MBL molekula az apoptotikus és nekrotikus sejtekhez kötődve elősegíti azok eliminációját a makrofágok által (41,42). Mostanság az MBL egy új szerepe is felismerésre került, TLR-koreceptorként a direkt intracelluláris jelfelismerésben működik közre (43).

Az MBL2 gén 1-es exonjának három eltérő pontmutációja (az 52, 54, 57-es kodonban) van a legnagyobb hatással az MBL plazma koncentrációjára és funkcionális aktivitására, de a promoter régió polimorfizmusai (H/L, Y/X) is fontosak (**1. ábra**) (44,45). Különböző

egyénekben az MBL szérum szint 5-10000 ng/ml között változhat, de az MBL szint minden személyben genetikailag meghatározott, gyakorlatilag stabil az élet folyamán. Születéskor az MBL szint kb. 2/3-a a felnőttkorinak, ami a későbbiekben emelkedik, majd egy kisebb csökkenés mutatható ki idősebb korban (43,46).



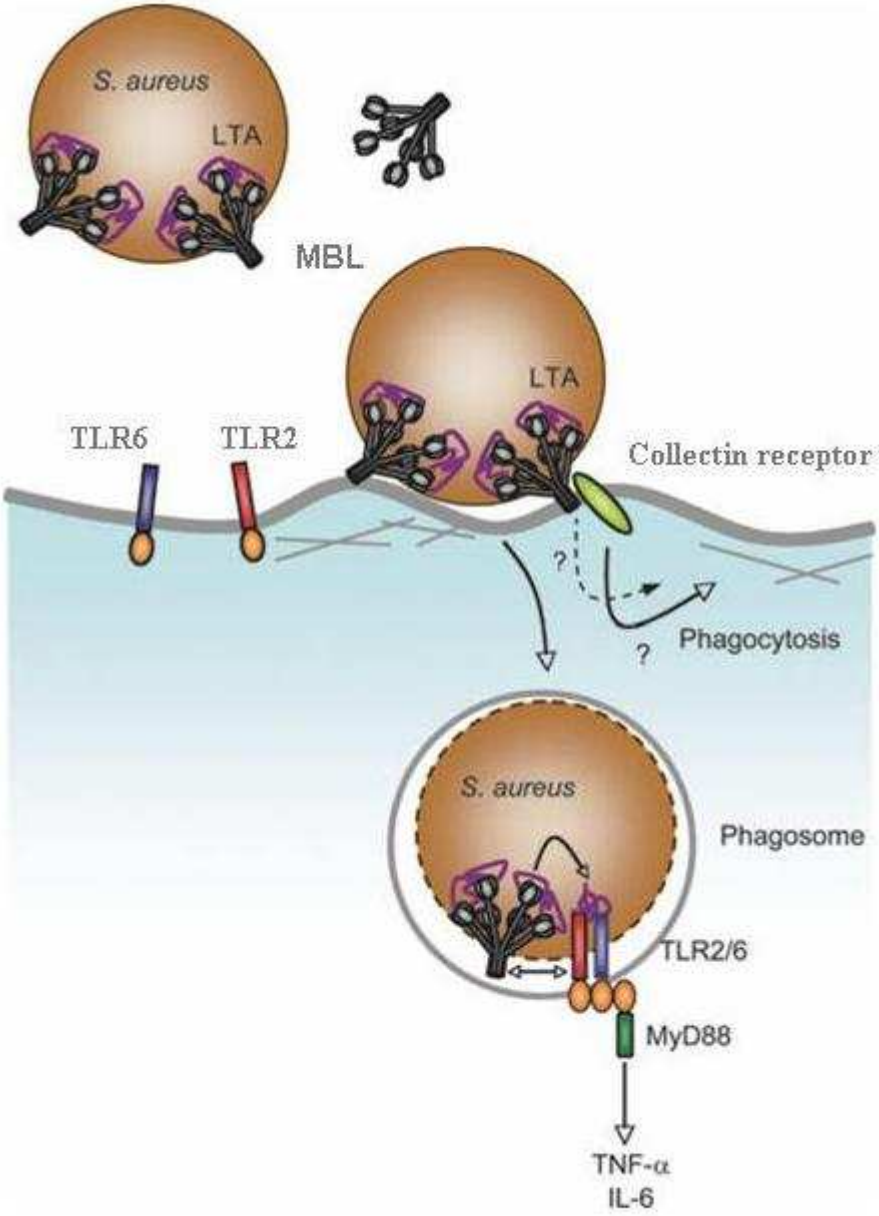

**1. ábra**: Az MBL gén és MBL molekula szerkezete (Worthley et al. World J Gastroenterol 2006)

***(A)*** *Az MBL gén exonjai az MBL fehérjeláncot kódoló régiókkal. Az N terminális vég mellett a kollagén kötő domén helyezkedik el, amit egy úgynevezett nyak követ, a C terminális végen pedig a szénhidrát felismerő domén (CRD) található.* ***(B)*** *Az MBL alegységet 3 egyszerű fehérje lánc alkotja.* ***(C)*** *Több (2-6) alegység (subunit) összekapcsolódása révén alakul ki az MBL multimer molekula.*

Az átlagpopulációban az MBL deficiencia (<100 ng/ml) előfordulási gyakorisága 8-10 % között van, míg az alacsony MBL szint (<500 ng/ml) prevalenciája a 40%-ot is elérheti (47,48). Az MBL deficiencia összefüggést mutat az infekciókkal szembeni fogékonysággal, illetve az infekciók súlyosságával, különösen gyermekekben és immunkomprimált betegekben (49-51). Továbbá az MBL hiány szerepet játszhat a különböző autoimmun betegségek (pld. IBD és cöliákia) kialakulásában (52,53).

Az MBL szerepe IBD-ben egyelőre ellentmondásos. Rector és mtsai az MBL variánsok (mutáció az 52, 54 és 57 kodonban) ritkább előfordulását mutatták ki felnőtt UC-s betegekben a CD-s és kontroll egyénekkel összehasonlítva (54). Ezzel ellentétben Sivaram és mtsai az 54-es kodon szignifikánsan gyakoribb mutációit és ehhez társulva alacsonyabb MBL szinteket figyeltek meg az UC-s betegekben a kontrollokhoz képest (55). Más felnőtt betegeket vizsgáló tanulmányok nem találtak szignifikáns különbséget az MBL gén mutációi és az MBL deficiencia előfordulásában vagy az MBL szérum szintekben az IBD-s betegek illetve a kontroll személyek között (56-58). Mindössze egy lengyel felmérést végeztek gyermekkori IBD-ben, amelyben az MBL2 variánsok előfordulása - mint az MBL deficienciáért felelős tényező - szignifikánsan gyakoribb volt a CD-s, mint a kontroll vagy UC-s gyermekekben. Azonban ebbe a vizsgálatba csak kis számú beteget vontak be (CD:30, UC:26) (59).

Az MBL molekula fontos közreműködője a veleszületett immunvédekezésnek, mint mintázatfelismerő receptor beindítja a gyulladáskeltő kaszkádot. Új ismeret, hogy az MBL a TLR-hez hasonlóan intracelluláris szignációs szerepet tölt be, így feltételezhető, hogy szerepet játszik az IBD patomechanizmusában. Egy mostanában megjelent közlemény azt bizonyította, hogy az MBL a TLR2-vel és TLR6-tal együttműködve a Gram-pozitív baktériumok felszínén található lipoteikolsav (LTA) alkotórészhez kötődve fokozza a nukleáris fakor (NF)-κβ aktivációt és a citokin választ, mely elősegítheti ezen baktériumok fagocitózisát (**2. ábra**) (60). Továbbá Papp és mtsai összefüggést mutattak ki az MBL deficiencia és a TLR4 variáns genotípus között IBD-ben. Azonban nincs világos magyarázata annak, hogy miért a TL4 variáns genotípus előfordulása alacsonyabb (alulreprezentált) az MBL deficiens IBD-s betegek között (58). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az MBL a TLR-ok jelrendszerén keresztül befolyásolni képes a veleszületett immunválaszt.




***2. ábra*:** Az MBL molekula és Toll-like receptorok (TLR) kölcsönhatása (Ip et al. Immun Rev 2009)

*Az MBL molekula felismeri a Staphylococcus aureus felszínén található lipoteikolsav (LTA) alkotórészt és hozzákötődik. Ezután az MBL a makrofágok felszínén található kollektin receptorokhoz köt és elősegíti a baktérium fagocitózisát. A fagoszómán belül az MBL a LTA és TLR2/6 komplex által modifikálja a mieloid differenciálódási 88. gént (MyD88), és ezáltal fokozza a proinflammatorikus citokin választ.*

***Szérum antitestek IBD-ben***

Az IBD patomechanizmusának a kutatása vezetett el a CD-s és UC-s betegek vérében specifikusan jelenlevő antitestek felfedezéséhez (61). Több antitestet is leírtak IBD-ben. Leggyakrabban a perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitesteket (pANCA) és a Saccharomyces cerevisiae elleni antitesteket (ASCA) vizsgálták. Az újabban felfedezett pankreász ellenes (PAB) és kehelysejt ellenes autoantitestekről [antibodies against goblet cells (GAB)] még viszonylag kevés adat áll rendelkezésre.

*Pankreász ellenes antitestek (PAB)*

A korábbi tanulmányok alapján a PAB specificitása CD-ben magas (92-95%), de szenzitivitása csak 27-39%. UC-ben még alacsonyabbnak (0-5%) találták a PAB antitestek előfordulását (62,63). A PAB emelkedett prevalenciáját találták az IBD-s betegek első fokú rokonaiban, mely az antitest genetikai eredetét veti fel (64). Két napjainban identifikált proteoglikán a (CUZD1 és GP2) – célantigénként (rekombináns pankreász antigén 1 és 2: rPAg1 és rPAg2) történő – alkalmazása egy új módszert jelent az IBD szerológiai diagnózisában. Két különböző pankreász acinus sejt elleni mintázatot írtak le: retikulogranuláris (1-es típus) és cseppszerű (2-es típus) fluoreszcenciát. Az rPAg1 (CUZD1) elleni antitestek retikulogranuláris, míg az rPAg2 (GP2) elleni antitestek cseppszerű mintázatot eredményeznek (65,66). A transzfektált sejtek alkalmazásával a teszt megbízhatóbb eredményt ad. A PAB antitestek és a CD fenotípusa közötti kapcsolatot ellentmondásosnak találták a felnőtt IBD-s betegeket vizsgáló publikációkban (63,64,67,68). Egy belga tanulmányban a PAB antitestek jelenléte negatívan korrelált a szűkülettel járó CD-vel (64). Ezzel ellentétben más európai közleményekben magasabb PAB prevalenciát figyeltek meg szűkülettel járó és penetráló fenotípus esetén (63,68,69). Továbbá Lakatos és mtsai összefüggést figyeltek meg a PAB pozitivitás és a perianális betegség valamint az extraintesztinális szövődmények (artritisz, szem- és bőrmanifesztációk) fennállása esetén (63).

*Kehelysejt ellenes antitestek (GAB)*

A GAB antitestek jelenlétét 28-30 %-os prevalenciával írták le UC-ben és 20%-ban figyelték meg az IBD-s betegek első fokú rokonaiban (62,70). Néhány tanulmányban azonban ettől eltérő, ritkább előfordulásról számolnak be (63,71). Ezek a különbözőségek valószínűleg az eltérő kimutatási módszerből fakadnak (ELISA illetve immunfluoreszcens módszer). A kehelysejtek mucint termelnek, melynek multiplex funkciója van; egyrészt viszkózus

anyagként van jelen, másrészt nem specifikus védelmet nyújt a különböző mikrobák megkötésével és így szerepet játszik a normál bakteriális flóra fenntartásában (72). Az antitestek jelentősége azonban nem teljesen ismert. Az eddigi tanulmányok nem tudtak összefüggést kimutatni a GAB antitestek jelenléte és a klinikai tünetek, a gyógyszeres kezelés, a sebészi beavatkozás szükségessége valamint az extraintesztinális manifesztációk között (63). Ezidáig a PAB, rPAB és GAB antitestek vizsgálatáról nem állt rendelkezésre nagyobb esetszámú tanulmány gyermekkori IBD-ben, továbbá a specificitás és szenzitivitás adatok ellentmondásosak felnőttkori IBD-ben.

*Saccharomyces cerevisiae elleni antitest (ASCA) és perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest (pANCA)*

A két legintenzívebben vizsgált szerológiai marker az ASCA és pANCA antitest (3,73). A pANCA leggyakrabban UC-ben, az ASCA pedig CD-ben van jelen. A korábbi tanulmányok a pANCA szenzitivitását és specificitását 57-83%, illetve 65-93% közöttinek találták az UC-s gyermekekben (74-77), míg az ASCA szenzitivitása és specificitása 44-76%, illetve 88-95% közötti volt retrospektíven a CD-s gyermekekben (74,76,78). A pANCA ugyanakkor a CD-s gyermekek 25%-ban is kimutatható. PANCA-pozitivitás egyéb kolitiszekben (pl. kollagén vagy eozinofil kolitisz) is észlelhető. Az ASCA jelenlétét pedig más autoimmun és gasztrointesztinális betegségekben (pl. cöliákia, mukoviszcidózis) is leírták. Ezek a szerológiai markerek IBD irányú szűrővizsgálatra alacsony szenzitivitásuk miatt nem alkalmasak. A vizsgálatok kombinációja segíthet a CD és CU differenciáldiagnosztikájában, amennyiben a hagyományos vizsgálati módszerekkel a diagnózis nem egyértelmű. Fontos hangsúlyozni, hogy sem az ASCA, sem pedig a pANCA negativitás nem zárja ki az IBD jelenlétét, ugyanakkor az antitestek jelenléte sem jelent egyértelműen IBD-t. Az IBD-vel kapcsolatos szerológiai markerek ugyanakkor összefüggést mutathatnak a betegség fenotípusával (rétegződés, „stratification”) és lefolyásával, ezáltal fontos, non-invazív prognosztikai szerepük lehet.

Tanulmányok bizonyítják, hogy az ASCA antitestek jelenléte összefüggést mutat a fiatalabb életkorral a betegség kezdetekor (79), az ileális érintettséggel (74,80), a penetráló és sztenotizáló betegséggel (80,81) valamint a sebészi beavatkozások emelkedett rizikójával (74,80,81) nemcsak felnőttkori, hanem gyermekkori CD-ben is. Ugyanakkor fiatalabb életkorban az antitestek általában ritkábban kimutathatóak, ezáltal kevésbé szenzitívek.

### 2.3.3. Képalkotó diagnosztika

Általánosságban elmondható, hogy a képalkotó eljárások a betegség kiterjedését, lokalizációját és a betegség súlyosságát segíthetnek megállapítani. Hasznosak lehetnek a szövődmények (szűkület, fisztula) kimutatásában. A vékonybél radiológiai vizsgálata különösen fontos azoknál a gyermekeknél, akiknél a kolonoszkópia során az ileális intubáció nem volt sikeres, illetve nem definiálható IBD diagnózisa áll fenn. Egy 2008-as ajánlás szerint (82) az IBD diagnosztikájában a vékonybél vizsgálat ideális kombinációja gyermekkorban az ultrahangot követő MR-enterográfia lenne, kiegészítve kapszuláris endoszkópiával (KE). A hagyományos vékonybélpasszázs-vizsgálatot limitáltan, kapszuláris endoszkópia előtt, esetleg műtéti tervezéshez végezzük. A követés elsődleges módszere az ultrahang, alkalmas a szövődmények vizsgálatára is. A CT, illetve CT-enterográfia csak sürgős esetekben, obstrukció tisztázására használandó. A perirektális regió vizsgálatára az MR az első választandó módszer.

### *2.3.4.* Endoszkópos és szövettani jellemzők

Továbbra is az endoszkópos és a hisztológiai vizsgálat képezi az IBD diagnózisának „gold standard”-ját. Minden IBD gyanús gyermek kezdeti kivizsgálásakor felső endoszkópia és ileo-kolonoszkópia elvégzése szükséges. A kolonoszkópiánál mindig meg kell kísérelni a terminális ileum intubációját. Szövettani mintavétel minden régióból, az endoszkópos elváltozást mutató és nem mutató területekről egyaránt szükséges.

***Kolonoszkópos kép CD-ben***

A legkorábban látható endoszkópos elváltozás az aftoid fekély a normál megjelenésű vastagbél vagy ileum nyálkahártyáján. A betegség előrehaladtával megjelennek az ép szélű, mély, hosszanti fekélyek és az utcakő-rajzolat. Fisszúra, fisztula, striktúra és sztenózis lehet jelen. Izolált ileum gyulladás a kolon érintettsége nélkül a CD-s gyermekek 10-20%-ában fordulhat elő. Gyakori az ileocökális billentyűn látható fekély. A szegmentális érintettség és a rektum megkíméltsége szintén CD mellett szól.

***Kolonoszkópos kép UC-ben***

UC-ben a típusos endoszkópos kép a diffúz eritéma, a sérülékeny és granuláris mukóza, amelynek elmosódott az érhálózata. A vastagbél nyálkahártyáján gyakran kis felületes fekélyek láthatóak a gyulladt nyálkahártyán (különbség CD-ben: ép szélű fekélyek). Egy 590 felnőtt UC-s beteget vizsgáló tanulmányban pankolitisz mellett 22%-ban találtak „backwash ileitis”-t, míg ez bal oldali kolitiszben nem fordult elő (83). A prevalencia gyermekekben is hasonló. „Backwash ileitis”-nek nevezzük a terminalis ileum enyhe gyulladását, amely az UC pankolitiszének ráterjedését, visszamosását („backwash”) jelenti a terminalis ileumra. „Backwash ileitis”-ben az ileocökális billentyű normális endoszkópos képet mutat, az ileumban nincs sztenózis, fekély vagy utcakő-rajzolat. Az ileumban észlelhető erythema és granularitás diffúz, általában csak néhány cm-re (<10cm) terjed túl az ileocökális billentyűn. A klasszikus nézetek szerint UC-ben a rektum mindig érintett. Néhány tanulmány azonban rektális megkíméltségről („rectal sparing”) számol be UC-s gyermekekben. Egy bostoni munkacsoport az újonnan diagnosztizált UC-s gyermekek 21%-nál foltos (két gyulladt kolon szakasz között endoszkóposan és hisztológiailag is normál kép) krónikus mikroszkópos gyulladást, 23%-nál relatív (a rektum gyulladása kevésbé súlyos, mint a proximális kolon szakaszé) és 3%-nál abszolút rektális megkíméltséget (endoszkóposan és hisztológiailag is normál kép) írt le (84). Érdekesség, hogy hasonló elváltozást nem észleltek felnőtteknél. Az endoszkópos „rectal sparing” nem mutatott összefüggést a klinikai tünetekkel. Azonban a rektális megkíméltség UC-ben agresszívebb betegséglefolyást jelezhet és kevésbé reagálhat a gyógyszeres kezelésre. Néhány közlemény felhívja a figyelmet arra, hogy nem zárható ki az, hogy ezek a betegek valójában Crohn-kolitiszben szenvednek. Más tanulmányok szerint a vastagbél-gyulladás kevésbé súlyos lehet gyermekekben, mint felnőttekben, és ez vezethet a foltosság, valamint a relatív vagy abszolút rektális megkíméltség megjelenéséhez. A leggyakoribb differenciáldiagnosztikai problémát a vastagbélben látható nem specifikus endoszkópos kép (erózió, fekély), és a nem típusos lokalizáció (pankolitisz rektális megkíméltséggel vagy ileum érintettséggel) jelenti.

***A felső endoszkópia jelentősége IBD-ben***

A CD a béltraktus bármely részén előfordulhat. Az UC a vastagbél megbetegedése, de olykor az enyhe gyulladás a terminális ileumot is érintheti („backwash ileitis”). Az utóbbi időben azonban több közlemény is beszámolt arról, hogy UC-ben szenvedő gyermekekben és

felnőttekben is jelen lehetnek a felső gasztrointesztinális traktust érintő endoszkópos és hisztológiai eltérések (85-90).

Az irodalmi adatok szerint kezdetben az UC és a CD vastagbélre lokalizált formája az esetek mintegy 15-20%-ában nem különböztethető meg egymástól gyermekekben, és 5-15%-ban felnőtt betegekben (87,91). A definitív diagnózis felállítását segítheti a felső endoszkópia. A 2005-ben publikált „Portói kritériumok” szerint a felső endoszkópiás vizsgálatot minden IBD-re gyanús gyermeknél el kell végezni (kivéve: egyértelműen disztális UC) (92), bár ennek validálása ezideig nem történt meg. A felső endoszkópos vizsgálatok során a gasztrointesztinális traktus különböző régióiból (nyelőcső, gyomor, duodenum) rutinszerűen szövettani mintavétel indokolt (92,93). Hisztológiai mintavétel az endoszkópos elváltozást mutató és nem mutató területekről egyaránt szükséges.

Felnőtt CD-s betegekben egy a közelmúltban végzett multicentrikus, nagy esetszámú baltimoori felmérésben 8,8 %-ban mutattak ki makroszkópos özofago-gasztroduodenális elváltozásokat (94), két dán populáció alapú vizsgálatban pedig 7, illetve 8%-ban írtak le felső gasztrointesztinális (terminális ileumig terjedő) érintettséget a betegek kivizsgálása során (95,96).

Az európai és észak-amerikai tanulmányok többsége és egy ausztrál közlemény is ennél gyakoribb felső gasztrointesztinális érintettségről számolnak be CD-s gyermekekben. Tünetektől függetlenül, rutinszerűen végzett özofago-gasztoduodenoszkópia (OGD) során 40-64%-ban találtak makroszkópos eltérést (85-89). Mikroszkópos elváltozást ennél is magasabb arányban, több mint 70%-ban figyeltek meg (85,86). Azonban Heyman és mtsai alacsonyabb prevalencia értékeket publikáltak. Ebben az USA-ban végzett multicentrikus felmérésben a CD-s gyermekekben a gasztroduodenális érintettség mértéke az életkorral emelkedett, 0-5 év között 5%, 6-12 év között 10%, 13-17 év között 13% volt (97). Továbbá Ammoury és Pfefferkorn izolált nyelőcső érintettséget a CD-s gyermekek 20%-ban figyeltek meg (98).

Nincs hazai adat a felső gasztrointesztinális érintettség előfordulási gyakoriságáról gyermekkori IBD-ben. Emellett a nemzetközi irodalomban nem áll rendelkezésre nagy esetszámú prospektív vizsgálat a felső endoszkópia diagnosztikus értékéről („diagnostic yield”), illetve nincs adat az endoszkópos kép és a laboratóriumi paraméterek, valamint az endoszkópos kép és a betegségaktivitás összefüggéséről a gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekekben.

***Kapszula endoszkópia***

Vékonybél betegségek gyanúja esetén az egyik legszenzitívebb, non-invazív diagnosztikus módszer a kapszula endoszkópia (KE). Az ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) a KE alkalmazását gyermekekben CD gyanúja esetén elsősorban azon esetekben ajánlja, amikor a konvencionális endoszkópos és radiológiai vizsgálómódszerekkel a diagnózist nem sikerül felállítani (99). A kapszula mérete (26x11 mm) miatt két tényező jelenthet problémát gyermekeknél: a kapszula lenyelése (9-10 év felett általában könnyen megy) és a kapszula átjutása a pyloruson (17 kg felett lehetséges). Kisebb gyermekeknél általános anesztéziában többféle endoszkópos technikával (pl. „capsule delivery device") vezethető le a kapszula a duodenumba, ahonnan már könnyen tovább tud haladni. A legfiatalabb gyermek, akinél KE-t végeztek 18 hónapos volt. Alkalmazását az ismert vagy gyanított bélszűkület kontraindikálja. Az éles vizsgálat előtt a valódi kapszulával azonos méretű, de elakadás esetén feloldódó teszt-kapszulát lehet alkalmazni („patency capsule") – ha ez épségben kiürül a végbélnyíláson, akkor a valódi kapszulát szinte kockázat nélkül lehet használni. CD gyanú miatt vizsgált felnőtt betegekben a KE 61-77%-os diagnosztikus érzékenységét igazolták. Gyermekek körében viszonylag kis esetszámú felméréseket végeztek olyan esetekben, amikor a CD klinikai és laboratóriumi gyanújelei (hasi fájdalom, hasmenés, fogyás, anémia) képezték a vizsgálat indikációját. Ezen betegeknél a gasztroszkópia, kolonoszkópia és vékonybél passzázs vizsgálatok voltak. KE-val a betegek 58-60%-nál találtak CD-re jellemző eltérést a vékonybélben (100,101). A KE Crohn-betegség gyanúja mellett IBD-U esetén is jó hatásfokkal alkalmazható. Egy tanulmány szerint KE-val az IBD-U-s betegek 40 %-nál találtak vékonybél léziókat. Mivel a KE a vékonybél korai gyulladásos elváltozásait szenzitíven képes vizualizálni, fontos szerepe lehet a korai diagnózis felállításában.

***Mikroszkópos eltérések IBD-ben***

CD-re jellemző eltérés a bélfal minden rétegére kiterjedő transzmurális gyulladás, mely gyakran foltos, fokális. A nemzetközi irodalmi adatok alapján a granuloma előfordulása gyermekkori CD-ben 20-65%, bár ez nagymértékben függ a biopsziás minták számától és a biopsziákból a patológus által készített metszetek mennyiségétől is. Egy philadelphiai tanulmány szerint a granuloma jelenléte nemcsak az ASCA pozitivitással korrelál, hanem a perianális betegség és a gasztritisz jelenlétével, a hypoalbuminaemiával, valamint az infliximab kezelés szükségességével is (91). Granuloma ugyanakkor egyéb kórképekben is előfordulhat. Fokális aktív kolitisz legvalószínűbb CD-ben, de infekciós kolitiszekben is

kimutatható. Az abszolút rektális megkíméltség, azaz az endoszkóposan és hisztológiailag is normális rektum szintén leginkább CD mellett szól, bár az UC-t sem zárja ki (102).

UC-ben a gyulladás a mukózára korlátozódik. A klasszikus UC-t az acut (neutrofilek a mukózában és a kriptákban, kriptitisz, kripta tályog) és krónikus (kripta atrófia, kripta szerkezet torzulás, emelkedett számú lamina propria plazmasejt) gyulladás együttes hisztológiai képe jellemzi. A gyermek betegek hisztológiai mintáiban azonban a krónikus gyulladás kevésbé hangsúlyos. Ennek az egyik lehetséges magyarázata a tünetek rövidebb fennállása a diagnózis felállításáig, illetve egy másik teória szerint gyermekekben hosszabb időre lehet szükség a klasszikus krónikus kolitisz kialakulásához. A kripta tályog előfordulási gyakorisága UC-ben 30-50%, CD-ben 5-15%. „Backwash ileitis”-ben a mikroszkópikus gyulladás általában csak enyhe fokú. Foltos kolitisz és relatív rektum megkíméltség leggyakrabban az újonnan diagnosztizált UC-s gyermekekben figyelhető meg, de kezelt kolitiszben is előfordulhat. Mindemellett a vastagbél CD UC-hoz hasonló hisztológiai képet adhat a szubmukózus gyulladás és granuloma jelenléte, illetve proximálisabb betegségkiterjedés nélkül. Így a definitív diagnózis felállítása gyakran a hisztológiai adatok ismeretében sem lehetséges.

## 3. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink során a gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekekben kívántuk felmérni a felső gasztrointesztinális érintettség előfordulási gyakoriságát és a felső endoszkópia valódi diagnosztikus értékét („diagnostic yield”). Emellett értékeltük az endoszkópos és hisztológiai eltérések valamint az aktivitási indexek és laboratóriumi paraméterek közötti összefüggést. Továbbá vizsgáltuk az IBD-s gyermekek diagnosztikájában szerepet játszható különböző szerológiai markerek (MBL, PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA) diagnosztikus értékét illetve diagnosztikus alkalmazhatóságát és elemeztük ezek kapcsolatát a fenotípussal, aktivitási index-szel, gyógyszeres kezeléssel, extraintesztinalis tünetekkel valamint a NOD2 mutációkkal. Fontosabb célkitűzéseink a következők voltak:

**1.1.** Az endoszkópos és hisztológiai léziók, valamint ezek összefüggésének a vizsgálata a betegség aktivitással és a laboratóriumi paraméterekkel a felső endoszkópiával vizsgált IBD-s betegekben.
**1.2.** A felső endoszkópia valódi diagnosztikus értékének („diagnostic yield”) a meghatározása a releváns makroszkópos eltérések és a granuloma alapján CD-ben.
**1.3.** A betegséglokalizáció, a betegség aktivitás és a laboratóriumi paraméterek vizsgálata a felső endoszkópiával vizsgált CD-s betegekben.

**2.1.** Az MBL szintek és az MBL deficiencia előfordulásának a meghatározása, valamint ezek összefüggésének a vizsgálata a szerológiai markerekkel az IBD-s betegekben.
**2.2**. Az MBL szintek, a klinikai fenotípus, a CRP és az aktuális betegségaktivitás közötti összefüggés vizsgálata IBD-ben.
**2.3.** Az MBL szintek és a NOD2/CARD15 genotípus közötti összefüggés vizsgálata CD-ben.

**3.1**. A PAB, rPAB és GAB antitestek diagnosztikus pontosságának és a szerotípus-fenotípus összefüggésnek a kiértékelése.
**3.2**. Az ASCA és pANCA antitestek diagnosztikus pontosságának és a szerotípus-fenotípus összefüggésnek a kiértékelése.
**3.3.** NOD2/CARD15 genotípus, a szérum autoantitestek és a fenotípus összefüggésének a vizsgálata CD-ben.

# 4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

## 4.1.Betegek kiválasztása

### 4.1.1. A felső endoszkópia diagnosztikus értékének a meghatározásához

A 2007-2009 közötti időszakban a HUPIR adatbázisa alapján felső endoszkópiát 237 (56%) betegnél [fiú/lány arány:125/112, átlagos életkor: 13,2 év (tartomány: 1,2-18 év)] végeztek, 176 gyermeknél CD, 48 gyermeknél UC és 13 gyermeknél IBD-U volt a diagnózis. A hazai Gyermek IBD Regiszter (HUPIR) prospektív adatbázisához 27 gyermekgasztroenterológiai intézmény szolgáltatta az adatokat, biztosítva az országos lefedettséget. A regisztrációhoz a résztvevő intézményekben minden újonnan kórismézett 18 év alatti IBD-ben szenvedő gyermekről egy 76 paraméterre kérdező adatlap kerül kitöltésre. Minden újonnan diagnosztizált beteg adatait értékeltük, de nem tudtuk követni azoknak a számát, akiket nem regisztáltak.

Az összegyűjtött adatok között szerepelt a kor, a nem, a testsúly, a testmagasság, a prezentációs tünetek, a kísérő betegségek, az extraintesztinális manifesztációk, a familiaritás, a perianális érintettség, a lokalizáció és a betegségaktivitás az IBD diagnózisának a felállításakor. Továbbá adatokat kaptunk a diagnosztikus vizsgálatok eredményeiről (beleértve az endoszkópiát, radiológiai és hisztológiai vizsgálatokat), a laboratóriumi paraméterekről, a sebészi beavatkozásokról és a kezdeti kezelésről.

### 4.1.2. A mannóz-kötő lektin meghatározáshoz

A vizsgálatba 107 gyermekkori kezdetű CD-s [fiú/lány arány:64/43, átlagos életkor: 14,1 év (tartomány: 5,3-20 év)] és 52 UC-s [fiú/lány arány:22/30, átlagos életkor: 14,0 év (tartomány: 6-19,7 év)] beteget vontunk be. A kontroll csoport 95 korban és nemi megoszlásban a betegektől nem különböző gyermekből állt.

### 4.1.3. PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA antitestek meghatározásához

A vizsgálatba 103 gyermekkori kezdetű CD-s [fiú/lány arány:63/40, átlagos életkor:13,9 év (tartomány:5,3-19,6 év)], 49 UC-s [fiú/lány arány:22/27, átlagos életkor:12,5 év (tartomány:6-19,7 év)] beteget vontunk be. A vizsgálatba bevont IBD-s betegek fontosabb klinikai adatait a **4. táblázat** tartalmazza. A kontroll csoport 104 korban és nemi megoszlásban a betegektől nem különböző gyermekből állt. A 4.1.2. és 4.1.3. vizsgálathoz

tartozó kontrollokat igen enyhe gasztrointesztinalis panaszok, hasfájás és étvágytalanság miatt vizsgáltuk. Valamennyi beteg panasza funkcionális volt, a laboratóriumi vizsgálatok nem mutattak eltérést, beleértve a CRP és vérkép vizsgálatot valamint a transzglutamináz elleni és az endomizium elleni antitest meghatározást is. Továbbá a kontrollok családi anamnézisében nem szerepelt autoimmun betegség (pl. cöliákia vagy gyulladásos bélbetegség).

**4. táblázat:** A szerológiai vizsgálatba bevont IBD-s betegek fontosabb klinikai adatai

| | CD<br>n=103 | UC<br>n=49 |
|---|---|---|
| Fiú/lány | 63/40 (61/39%) | 22/27 (45/55%) |
| Életkor (év) | 13,9 (range: 5,3-19,6) | 12, (range: 6-19,7) |
| Betegségtartam (év) | 1,5 (range: 0,5-11) | 2,3 (range: 0,5-13,4) |
| Lokalizáció | | |
| | Ileum (L1): 17/103 (16,5%) | Proktitisz (E1): 4/49 (7,1%) |
| | Kolon (L2): 30/103 (29,1%) | Bal oldali kolitisz (E2): 15/49 (35,8%) |
| | Ileokolon (L3): 56/103 (54,4%) | Extenzív kolitisz (E3): 33/49 (57,1%) |
| | Felső GI (+L4): 24/103 (23,3%) | |
| Viselkedés | | |
| | Gyulladásos (B1): 63/103 (61,2%) | |
| | Sztenotizáló (B2): 18/103 (17,5%) | |
| | Penetráló (B3): 27/103 (26,2%) | |
| Perianális betegség | 21/103 (20,4%) | |

CD: Crohn betegség, UC: kolitisz ulceróza, Felső GI: felső gasztrointesztinális

### 4.1.4. A NOD2/CARD15 mutációk meghatározásához

A vizsgálatba 44 gyermekkori kezdetű CD-s [fiú/lány arány:19/25, átlagos életkor:13,3 év (tartomány:5,3-18 év)] beteget vontunk be.

*A 4.1.2-4.1.4 vizsgálatoknál*

A betegek adatainak rögzítését a gondozó gasztroenterológus szakorvos végezte előre elkészített kérdőív kitöltésével, mely tartalmazta a beteg nemét, az aktuális és a kórismézéskori életkort, az extraintesztinális tünetek jelentkezését (artritisz, szemészeti szövődmények, bőrelváltozások: eritéma nodózum, pioderma gangrenózum; májszövődmények, a relapszusok gyakoriságát (gyakori relapszus>1/év), a gyógyszeres kezelés hatékonyságát (szteroid és/vagy immunszuppresszív szerek alkalmazásának szükségessége, szteroid-rezisztencia, az infliximab kezelésre adott rövid távú választ, a sebészi beavatkozások szükségességét (reszekciós műtétek) és a családi IBD előfordulását. Továbbá a perianális szövődmény jelentkezését is rögzítettük. UC esetén a betegségkiterjedést

a követési idő alatt észlelt legnagyobb kiterjedés alapján határoztuk meg. A tanulmányba történő bevonás feltétele volt, hogy a diagnózis felállításától legalább 1 év elteljen.

A vérminták levétele prospektíven történt az MBL valamint a PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA antitestek, a vérkép és a CRP valamint a NOD2/CARD15 mutációk meghatározásra. A vérvételkor a betegeknél részletes fizikális vizsgálat és betegség aktivitási index meghatározás történt. A vérmintákat az anonimitás fenntartása céljából kódszámmal látták el, majd a szérum szeparációját követően -80 °C-on tárolták a további analízisig.

*Valamennyi vizsgálatunknál*

Az IBD diagnózisának a megállapítása a klinikai, radiológiai, endoszkópos, laboratóriumi és szövettani leleteken alapult. A betegség aktivitását Crohn-betegeknél a PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index), kolitisz ulcerozás betegeknél a PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) alapján értékeltük (18,19). A súlyos betegséget >30, a mérsékelten súlyost 11-30 közötti, az inaktív betegséget pedig ≤10 aktivitási index esetén állapítottuk meg.

Az IBD klinikai osztályozását a montreáli kritériumok alapján állapítottuk meg (terminális ileum [L1], kolon [L2], ileokolikus [L3], felső gasztrointesztinális [L4], érintettség; gyulladásos [nem sztenotizáló, nem penetráló [B1], sztenotizáló[B2], vagy penetráló [B3] betegségforma). A kiterjedést csak azoknál a betegeknél osztályoztuk, akiknél volt felső endoszkópia és kolonoszkópia is, mely során a terminalis ileum vizsgálata megtörtént, vagy kiegészítő vizsgálatot - hasi CT-t, MRI-t vagy kontrasztos passzázs vizsgálatot - végeztek.

A vizsgálatok az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával történtek. Minden szülőt megkapta a szükséges tájékoztatást a tanulmány lényegéről és aláírta a beleegyező nyilatkozatot.

## 4.2. Módszerek

### 4.2.1. A felső endoszkópia diagnosztikus értékének a meghatározása

A betegeknél rögzítésre került az endoszkópos (normális, abnormális) és a hisztológiai (normális, abnormális, granuloma) lelet, illetve a képalkotó vizsgálatok (normális, abnormális) által kimutatott eltérés a felső gasztointesztinális traktus minden régiójában (nyelőcső, gyomor, duodenum, jejunum). Az adatlapon megkérdeztük a regisztráló orvosokat,

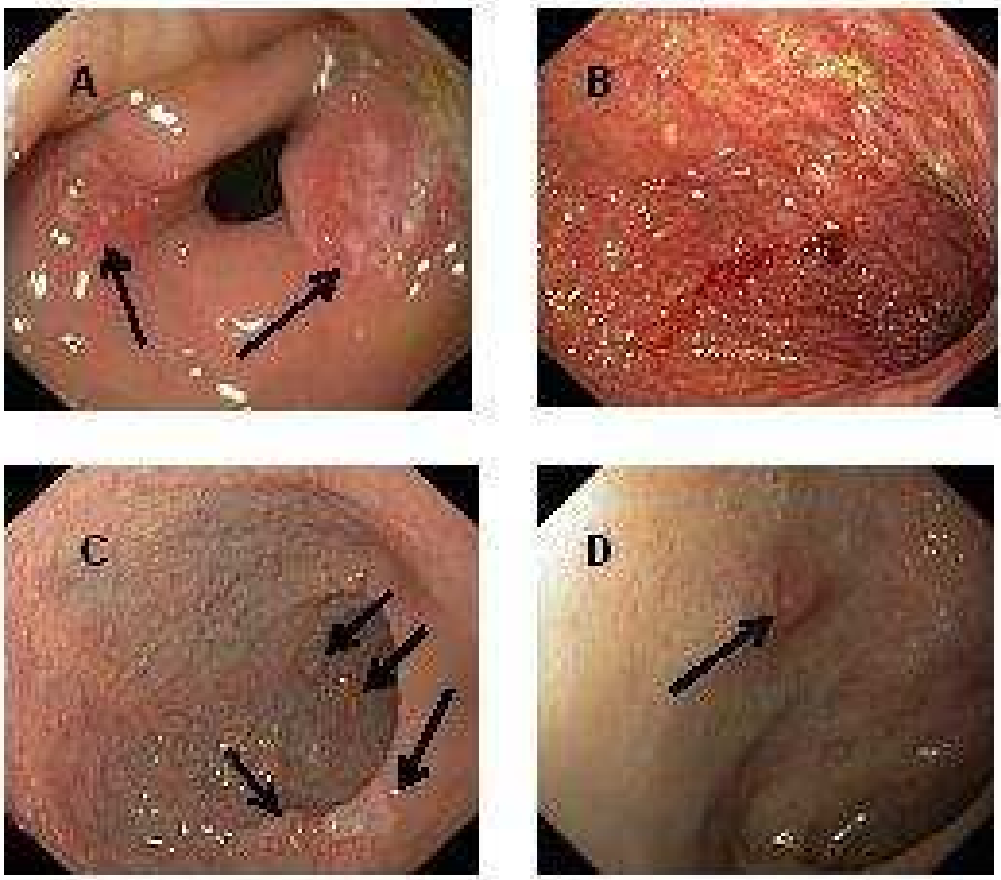
hogy segített-e a felső endoszkópia a diagnózis felállításában. A kérdőíven az észlelt endoszkópos vagy hisztológiai eltérés pontos leírására is lehetőség volt. A válaszok közül CD-ben diagnosztikus segítségnek fogadtuk el az erózió, ulcus, afta, utcakőrajzolat endoszkópos képet és a granuloma hisztológiai diagnózist (**3. ábra**). Amennyiben a makroszkópos eltérések közül az eritémát (fokális vagy diffúz), a hisztológiai elváltozások közül a krónikus gyulladás, fokális antrum gasztritisz és boholyatrófia jelenlétét jelölték meg mint diagnosztikus segítséget, ezt az értékelésnél nem vettük figyelembe, mivel ezeket nem tekintettük CD-re specifikus elváltozásoknak. A felső endoszkópia diagnosztikus értékét a felső gasztrointesztinális traktusban észlelt releváns makroszkópos eltérések (erózió, fekély és afta) valamint a granuloma jelenléte alapján értékeltük azon vastagbél lokalizációjú CD-s betegekben, akiknél nem állt fenn terminális ileum érintettség és nem észleltünk a vastagbélben CD-re specifikus elváltozást.

A felső endoszkópia diagnosztikus értékét („diagnostic yield”) a felső gasztrointesztinális traktusban észlelt releváns makroszkópos eltérések (erózió, fekély és afta) és a granuloma jelenléte alapján értékeltük azon CD-s betegekben, akiknél csak vastagbél lokalizációjú (L2) betegség állt fenn. A kolon granulómás betegeket nem vettük figyelembe, mivel ezen esetekben az OGD nem nyújtott diagnosztikus segítséget.

A portói kritériumoknak megfelelően a diagnózis megállapítása a klinikai képen, a fizikális vizsgálaton, az endoszkópos, képalkotó és szövettani leleteken alapult. Azonban a felső endoszkópiát és a képalkotó vizsgálatokat (vékonybél kontrasztos passzázs vagy MR) nem minden betegnél végezték el rutinszerűen. Minden beteget újra megvizsgáltunk 3 és 12 hónappal a diagnózis felállítását követően; a gondozó orvos megerősítette a diagnózist és leírta az adott időpontban alkalmazott kezelést.

A betegség kiterjedését a montreali kritériumok alapján állapítottuk meg (17). Ennek megfelelően vizsgálatunkban a felső gasztrointesztinális érintettség a terminális ileumtól proximalisan megfigyelhető betegségkiterjedést jelenti. A kiterjedést csak azoknál a betegeknél osztályoztuk, akiknél komplett bél vizsgálat történt; vékony- és vastagbél vizsgálat CD-ben és teljes vastagbél vizsgálat a cökumig UC-ben.

A regisztrált betegek adatait elemeztük a diagnózis, a felső endoszkópia során észlelt endoszkópos és hisztológiai kép, a képalkotók által kimutatott eltérések, a betegséglokalizáció valamint a betegségaktivitás alapján.




**3. ábra**: Felső endoszkópiánál észlelt makroszkópos léziók Crohn-betegségben. *A betegek gyógyszert nem szedtek, Helicobacter infekció nem állt, így ezek a léziók feltehetően Crohn-betegség következtében alakultak ki. (A) Fekélyek (nyilak) az antrum prepylorikus regiójában. (B) Súlyos fekély és gyulladás az egész gyomor régióban. (C) Duodenális fekélyek (nyilak) a bulbus régióban. (D) Aftás léziók CD korai jeleként (nyíl) a duodenum bulbus régiójában. (Kovács et al. J Crohns Colitis 2012)*

### 4.2.2.Mannóz-kötő lektin meghatározás

Az MBL meghatározáshoz ELISA technikát használtunk Minchinton leírása szerint (103). A mikrotiter lemezeket (Greiner Bio-One, Mosonmagyaróvar) egy éjszakára 4 °C-on 1 μg/ml monoklonális egér antihuman MBL antitesttel (klón131-1 [Mab 131-1]; BioPorto Diagnostics A/S, Gentofte, Dánia) fedték Tris-pufferelt fiziológiás sóoldatban (TBS). A szérumokat 3 higításban (1:5, 1:25, 1:125) 90 percig 37 °C-on nedves kamrában inkubálták az

MBL standard sorozat higításokkal együtt (BioPorto Diagnostics A/S). A standard fiola 1000 abszorbancia egység (AU) MBL-t tartalmazott, mely a gyári leírás szerint 3200 ng/ml oligomerizált MBL-nek felelt meg. Háromszori átmosás után, a biotinált (kovalens kötéssel kapcsolodó) Mab131-1-t 1:6000 arányban higították TBS/0,05% Tween és 0,25 μM EDTA (TBS-T-EDTA) oldattal 7,5 pH-n, majd 90 percre 37°C-on nedves kamrába került és a következő mosási lépés következett. Az avidin-biotinált peroxidáz komplexet (Vectastain, Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA) 1:1000 arányban higították és 30 percre nedves kamrába került. A színreakció tetrametil-benzidin dihidrochloriddal (TMB, Sigma Aldrich, Schnelldorf, Németország) fejlődött ki, 2 M kénsav ($H_2SO_4$) hozzáadásával állították le, és 450 nm-en Infinite 200 microtiter lemez olvasót használva olvasták le (Tecan, Austria GmbH, Salzburg, Austria). Az eredmények kiszámítása Magellan software program alkalmazásával a Marquardt görbe illeszkedését nézve történt. A detektálás alsó határa 4,86 ng/ml volt.

Az MBL meghatározás a Debreceni Egyetem Klinikai Kutató Centrumában történt vak módon, a betegek diagnózisának vagy más klinikai információknak az ismerete nélkül.

### 4.2.3. PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA antitestek meghatározása

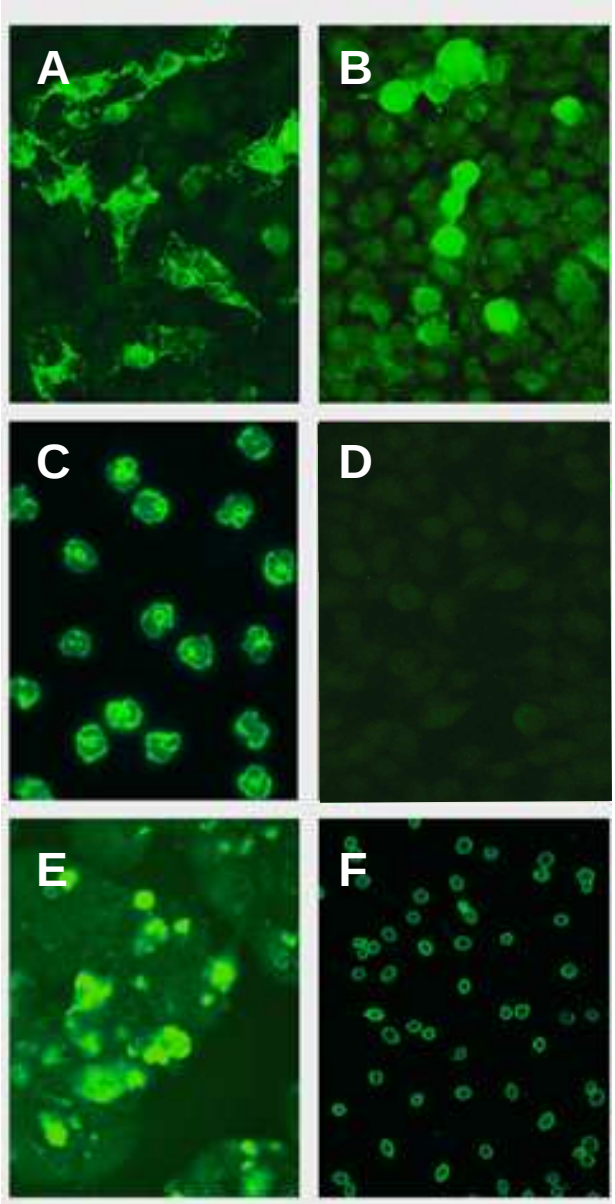
A PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA antitestek meghatározása a kereskedelmi forgalomban elérhető indirekt immunfluoreszcens (IIF) módszerrel (EUROIMMUN, Lübeck, Németország) történt a gyári leírásnak megfelelően. A különböző biológiai szubsztráttal fedett üveglemezeket mm nagyságú részekre vágták, így egy szérum reakcióját (benne a lehetséges antitestekkel) a különböző antigént jelentő szövetekkel illetve sejtekkel (PAB: majom pankreász, rPAg1 [CUZD1] és rPAg2 [GP2]: humán transzfektált sejtek, non-transzfektált sejtek: kontroll, GAB: humán intesztinális kehelysejt kultúra, ASCA: Saccharomyces cerevisiae gomba folt, ANCA: etanol-fixált és formalin-fixált humán granulociták) egymás mellett, ugyanabban a reakció-mezőben tudták vizsgálni. A szérumokat 1:10 higítású foszfáttal pufferolt só/Tween oldatban inkubálták 30 percig. Mosás után a lemezeken lekötött antitesteket fluoreszceinnel konjugált kecskéből származó anti-humán IgG vagy IgA-val léptették reakcióba és a keletkező mintázatot fluoreszcens mikroszkóp segítségével értékelték (EUROIMMUN LED, EUROStar Bluelight, EUROIMMUN AG, Lübeck, Németország). A specifikus fluoreszcens mintázatot mutató szérumokat a következőképpen osztályozták:

1) Két különböző pankreász acinus sejt elleni mintázatot írtak le: retikulogranuláris (1-es típus) és cseppszerű (2-es típus) fluoreszcenciát. Az rPAg1 (CUZD1) elleni antitestek retikulogranularis, míg az rPAg2 (GP2) elleni antitestek cseppszerű mintázatot eredményeztek.

2) GAB pozitivitás esetén elmosódott határú felhős fluoreszcencia ábrázolódott az intesztinális kehelysejteken.

3) Az ASCA antitestek jelenlétekor a reakció mező teljes egészében fluoreszkált a pékélesztőn.

4) Az etanol-fixált granulociták alkalmazásával 2 fő ANCA mintázat volt detektálható: granuláris fluoreszcencia, mely a sejtmagot szabadon hagyva egyenletesen oszlott el az egész citoplazmában (citoplazmatikus típus, cANCA) vagy sejtmag körüli fluoreszcencia (perinukleáris típus, pANCA). Formalin-fixált granulocitákat használtak a tipikus pANCA és az atípusos pANCA további elkülönítésére: a formalin-rezisztens (típusos) pANCA etanol- és formalin-fixált granulocitákkal is reakcióba lépett, míg a formalin-szenzitív (atípusos) pANCA csak az etanol-fixált granulocitákkal reagált, a formalin-fixáltakkal nem. Minden pozitív mintát végpontig titráltak.



**4. ábra**: A különböző specifikus immunfluoreszcens mintázatok. *(A) A rekombináns pankreász antigén 1 [rPAg1 (CUZD1)] elleni antitestek retikulogranuláris, (B) míg a rekombináns pankreász antigén 2 [rPAg2 (GP2)] elleni antitestek cseppszerű mintázatot eredményeztek. (C) Etanol-fixált granulociták alkalmazásával detektált sejtmag körüli fluoreszcencia [perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest (pANCA)]. (D) Kontroll minta: specifikus mintázat nem látható. (E) Kehelysejt elleni antitest (GAB) pozitivitás esetén elmosódott határú felhős fluoreszcencia ábrázolódott az intesztinális kehelysejteken (F) A Saccharomyces cerevisiae elleni antitestek (ASCA) jelenlétekor a reakció mező teljes egészében fluoreszkált a pékélesztőn. (EUROIMMUN, Lübeck, Németország www.euroimmu.de)*

### 4.2.4.NOD2/CARD15 mutációk meghatározása

A genetikai vizsgálathoz a DNS-t teljes vérből izolálták. A NOD2/CARD15 gén 3 különböző mutációját (Arg702Trp, Gly908Arg, Leu1007fs) polimeráz láncreakció/restrikciós fragmens hossz polimorfizmus vizsgálat (PCR-RFLP) segítségével határozták meg a korábban leírtaknak megfelelően (104). A NOD2/CARD15 variánsokat nagyteljesítményű denaturáló folyadékkromatográfiával detektálták és direkt szekvenálással bizonyították. A genotípus vizsgálata az Országos Haematológiai és Immunológiai Intézetben történt.

## 4.3. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéshez Graph Pad Prism 5 programot használtunk (GraphPad, San Diego CA, USA). A betegséglokalizáció szerinti endoszkópos és hisztológiai eltéréseket, valamint az MBL deficiencia és a szérum autoantitestek jelenlétét $\chi^2$-teszt és Fisher-exact-teszt segítségével értékeltük a CD és UC csoportok, valamint az IBD-s betegek alcsoportjai között. A betegség aktivitási indexek és az egyes laboratóriumi paraméterek közötti korrelációt Spearman-féle nonparametrikus teszttel elemeztük. Az aktivitási indexek, a laboratóriumi paraméterek és az életkorra vonatkozó eltérések összehasonlítása az egyes IBD alcsoportok között Mann-Whitney teszttel történt. A $p<0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Logisztikus regresszió analízist alkalmaztunk a klinikai fenotípus és a szerológiai profil összefüggésének a komplex kiértékeléséhez.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1.1. Endoszkópos és hisztológiai léziók, valamint azok összefüggése a betegség aktivitással és a laboratóriumi paraméterekkel a felső endoszkópiával vizsgált IBD-s betegekben

2007. január 1.-2009. december 31. között 420 IBD-s beteget regisztráltunk. A CD-s betegek száma jelentősen meghaladta a UC-ben szenvedő betegek számát 265 (63%) vs. 130 (31%, p<0,0001). Az összes IBD-s beteg 54%-a volt fiú és 46%-a lány. A diagnózis megállapításakor az átlagéletkor 13,2 évnek bizonyult (tartomány: 1,2-18 év). Felső endoszkópiát 237 (56%) betegnél végeztek (112 lány, 125 fiú, átlagéletkor: 13,25 év, tartomány: 1,2-18 év). A betegek demográfiai adatait és az endoszkópos eltérések előfordulási gyakoriságát az **5. táblázat** ismerteti.

Makroszkópos léziót 64%-ban figyeltünk meg CD-ben és 40%-ban UC-ben (CD vs. UC p=0,003). Az endoszkópos elváltozásokat leggyakrabban (CD: 51%, UC: 33%) a gyomorban lehetett vizualizálni. A CD-s betegeknek közel a felében multiplex (gasztroduodenális és özofago-gasztroduodenális) betegséglokalizáció állt fenn. Hisztológiai eltérés 71%-ban fordult elő CD-ben és 48%-ban UC-ben (CD vs. UC p=0,0035). Leggyakoribbnak szintén a gasztrikus érintettség (CD: 53% illetve UC: 40%) bizonyult. A patológiás endoszkópos kép mellett huszonhárom betegben (9%) nem történt szövettani mintavétel. Harmincöt IBD-s (26 CD, 7 UC, 2 IC) gyermekben (15%) normál endoszkópos kép mellett igazolódott hisztológiai abnormalitás, köztük 3 betegben granuloma is kimutatható volt. Granulomát összesen 12 CD-s gyermekben (7%) verifikáltunk a felső gasztrointesztinális traktusban, ebből 8 esetben (5%) izoláltan csak itt volt jelen. Az össz granuloma 19%-át (12/62) a felső gasztrointesztinális traktusban mutattuk ki és 13%-uk (8/62) csak izoláltan itt volt kimutatható. Azonban csak 1 (2%) kolitiszes betegben igazoltunk granulomát a felső gasztrointesztinális traktusban, mely a diagnózist IBD-U-ról CD-re változtatta.

Vizsgálatunk adatai alapján a C-reaktív protein (CRP) és trombocita (PLT) érték szignifikánsan magasabb [p(CRP)=0,022, p(PLT)=0,034], a serum vas (se Fe) érték pedig szignifikánsan alacsonyabb volt (p=0,0296) makroszkópos eltérést mutató CD-s betegekben a makroszkópos eltérést nem mutatókhoz viszonyítva. Azonban a PCDAI és hematokrit (Htc) érték nem különbözött a felső gasztrointesztinális makroszkópos léziók jelentléte vagy hiánya esetén CD-ben. Emellett a hisztológiai eltérések nem mutattak összefüggést sem a PCDAI,

sem a laboratóriumi értékekkel CD-ben. Továbbá sem a makroszkópos, sem a hisztológiai kép nem mutatott összefüggést a laboratóriumi értékekkel UC-ben.

**5. táblázat:** A 2007.01.01.-2009.12.31. között regisztrált IBD-s betegek demográfiai adatai, valamint a makroszkópos és hisztológiai eltérések előfordulási gyakorisága a felső gasztrointesztinális traktusban

| | **IBD** | **CD** | **UC** | **IBD-U** | **P érték CD vs. UC** |
|---|---|---|---|---|---|
| Betegszám | 420 | 265 (63%) | 130 (31%) | 25 (6%) | <0.0001 |
| Átlagéletkor (tartomány) | 13,2 év (1,2-18 év) | 13,5 év (1,2-18 év) | 12,7 év (2,7-17,9 év) | 12,7 év (1,6-17,2 év) | 0,089 |
| Fiú /lány arány | 227/193 (54/46%) | 156/109 (59/41%) | 60/70 (46/54%) | 11/14 (44/56%) | 0,018 |
| | | | | | |
| OGD | 237 (56%) | 176 (66%) | 48 (37%) | 13 (52%) | <0,0001 |
| Makroszkópos elváltozások | 140 (59%) | 113 (64%) | 19 (40%) | 8 (62%) | 0,003 |
| Nyelőcső | | 38 (22%) | 2 (4%) | 1 (8%) | 0,0048 |
| Gyomor | | 89 (51%) | 16 (33%) | 5 (38%) | 0,035 |
| Duodenum | | 72 (41%) | 6 (13%) | 4 (31%) | 0,0002 |
| Hisztológiai elváltozások | 155 (65%) | 125 (71%) | 23 (48%) | 7 (54%) | 0,004 |
| Nyelőcső | | 52 (30%) | 7 (15%) | 2 (15%) | 0,042 |
| Gyomor | | 93 (53%) | 19 (40%) | 4 (31%) | 0,142 |
| Duodenum | | 84 (48%) | 14 (29%) | 4 (31%) | 0,023 |
| Granuloma | | 12 (7%) | | | |

IBD: gyulladásos bélbetegség, CD: Crohn-betegség, UC: kolitisz ulceróza, IBD-U: nem definiálható IBD, OGD: özofago-gasztroduodenoszkópia

### 5.1.2. A felső endoszkópia diagnosztikus értékének a meghatározása

Az OGD vizsgálatok diagnosztikus jelentőségét CD-s betegekben a **6. táblázat** szemlélteti. A felső endoszkópia valamennyi makroszkópos és/vagy hisztológiai eltérést figyelembe véve összesen 141 CD-s betegben (80%) mutatott eltérést. Szűkebb értelemben, csak a CD-re jellemző endoszkópos képet (erózió, ulcus, afta, utcakőrajzolat) és a granuloma jelenlétét vizsgálva az OGD 55 CD-s betegben (31%) nyújtott tényleges diagnosztikus segítséget. Azonban a CD-s betegek többségében (65%) ileum (izolált ileum vagy ileokolikus) érintettséget tudtunk igazolni. Amikor a fenti eltéréseket csak azon izolált kolitiszes (L2) CD-s gyermekek alcsoportjában értékeltük, akikben nem tudtunk kolon granulomát igazolni, az OGD 16 (9%) CD-s betegben segítette a végső diagnózis megalapozását (**5. ábra**). Azonban a 16-ból néhány esetben a CD-t diagnosztizálni tudtuk volna OGD nélkül is a jellemző kolon endoszkópos kép alapján. Fenti kritériumok alapján az

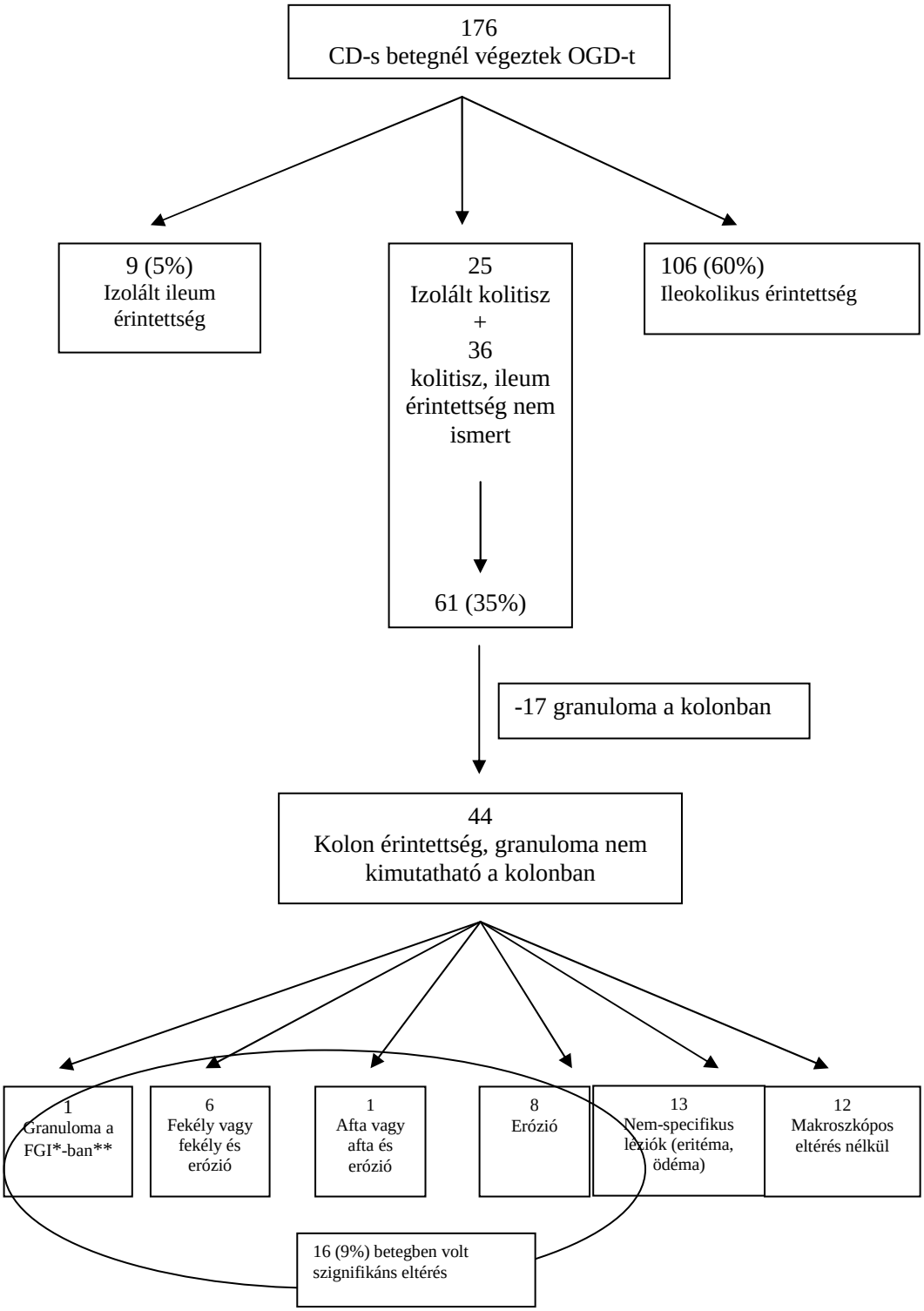
OGD diagnosztikus értékét („diagnostic yield”) 9%-nak (16/176) találtuk CD-ben, 26 %-nak (16/61) Crohn- kolitiszben, 36%-nak (16/44) a kolon granuloma nélküli Crohn-kolitiszben és 7%-nak (16/237) IBD-ben. A makroszkópos és mikroszkópos eltérések UC-ben aspecifikusak voltak és nem segítették a diagnózis felállítását (**6. ábra**).

**6. táblázat:** A felső endoszkópos vizsgálatok diagnosztikus jelentősége a regisztráló orvosok által leírt CD-re jellemző makroszkópos léziókat és a granuloma jelenlétet (szűk megítélés), valamint az összes makroszkópos és hisztológiai elváltozást (tág megítélés) figyelembe véve.

| **Felső endoszkópia CD-ben (n=176)** | | | |
|---|---|---|---|
| **Szűk megítélés** | | **Tág megítélés** | |
| Jellegzetes makroszkópos elváltozás, n (%) | 51 (29%) | Összes makroszkópos elváltozás | 113 (64% |
| Erózió | 24 (14%) | Hisztológia nem volt, de makroszkópos lézió fennállt | 16 (9%) |
| Ulkusz | 23 (13%) | | |
| Afta | 15 (9%) | | |
| Utcakőrajzolat | 1 (0,6%) | | |
| | | | |
| Granuloma | 4 (2%) össz 12 (7%)* | Összes hisztológiai elváltozás | 125 (71%) |
| | | | |
| **Összesen** | **55 (31%)** | | **141 (80%)** |

*****Granuloma jelenléte esetén a 12 betegből 8 betegben erózió, fekély, afta vagy utcakő-rajzolat volt kimutatható, 1 betegben enyhe gyulladásos jelek, 3 betegben negatív a makroszkópos kép

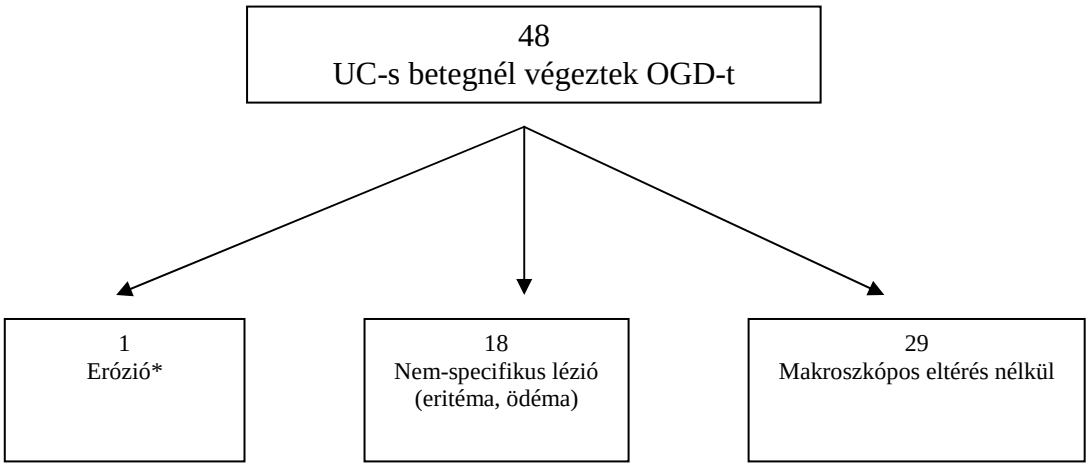
**5 ábra:** A felső endoszkópia diagnosztikus értéke CD-ben. *A felső gasztrointesztinális traktusban észlelt releváns makroszkópos eltérések (erózió, fekély, aftás léziók) és a granuloma jelenléte alapján azon izolált kolitiszes (L2) CD-s gyermekekre vonatkoztatva, akikben nem tudtunk kolon granulomát igazolni.*




+ 3 ismeretlen lézió,

*FGI: felső gasztrointesztinális traktus, **Makroszkópos jelek: fekély és erózió

**6. ábra:** A felső endoszkópiával észlelt makroszkópos eltérések az UC-s betegeben




*1 betegnél Helicobacter pylori infekciót igazoltunk (az urea kilégzési teszt és a hisztológia pozitív volt)

### 5.1.3. A betegséglokalizáció, a betegség aktivitás és a laboratóriumi paraméterek vizsgálata a felső endoszkópiával vizsgált CD-s betegekben

Összesen 143 CD-s gyermekeknél volt lehetőség a montreáli kritériumok alapján megállapított betegségkiterjedést vizsgálni (**7. táblázat**). Az összes CD-s beteget figyelembe véve 42%-ban, a felső gasztrointesztinális érintettséget mutató betegcsoporton belül 80%-ban, tehát a betegek több mint háromnegyedében a felső gasztrointestinális rendszer mellett a vékony- és vastagbél is érintett volt, ún „panentericus” fenotípus (L3+L4) volt megfigyelhető. A fiatalabb korcsoportokban (8 év alatt, illetve 8-14 év között) az L3+L4 érintettséget magasabbnak találtuk, mint a 14 év feletti betegeknél, bár a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Izolált felső gasztrointesztinális érintettséget egy betegnél sem tudtunk igazolni.

**7. táblázat**: A montreáli kritériumok alapján megállapított betegségkiterjedés a Magyar Gyermek IBD Regiszter 2007.01.01.-2009.12.31. között regisztrált CD-s betegeiben.

| **CD lokalizáció (n=142)** | | **8 év alatt (n=13)** | **8-14 év (n=60)** | **14 év felett (n=69)** |
|---|---|---|---|---|
| L1 | 5 (3%) | - | 3 (5%) | 2 (3%) |
| L2 | 14 (10%) | 2 (15%) | 2 (3%) | 10 (14%) |
| L3 | 49 (34%) | 3 (23%) | 21 (35%) | 25 (36%) |
| L1+L4 | 4 (3%) | - | 3 (5%) | 1 (1%) |
| L2+L4 | 11 (8%) | 1 (8%) | 4 (7%) | 6 (9%) |
| L3+L4 | 59 (42%) | 7 (54%) | 27 (45%) | 25 (36%) |

L1: ileum, L2: kolon, L3: ileokolikus, L4: izolált felső gasztrointesztinális érintettség
A kiterjedést csak azoknál a betegeknél osztályoztuk, akiknél felső endoszkópia és ileo-kolonoszkópia is történt, vagy a kolonoszkópia mellett kiegészítő vékonybél vizsgálatot - hasi CT-t, MRI-t vagy kontrasztos passzázst – végeztek

Felső gasztrointesztinális elváltozások esetén 85 CD-s betegnél állt rendelkezésre aktivitási index. E betegek többségénél mérsékelt vagy súlyos betegségaktivitást észleltünk. Az átlag PCDAI értéket a CD-s betegekben 33,0 (tartomány: 7,5-67,5) pontnak találtuk. Nem láttunk statisztikailag szignifikáns különbséget a felső gasztrointesztinális érintettséget mutató, illetve nem mutató CD-s betegek átlag aktivitási index értékében (**8. táblázat**). A lokalizáció és betegségaktivitás összefüggését vizsgálva a felső gasztrointesztinális érintettséget mutató csoporton belül (n=41) viszont magasabbnak észleltük az átlag aktivitási index értékeket L3+L4 lokalizáció esetén. Ez az eltérés azonban nem érte a statisztikailag szignifikáns szintet.

A PCDAI érték pozitívan korrelált a CRP (n=103, R: 0.46, p<0,0001), a hematokrit (R: 0.34, p<0,0001), a trombocita (R: 0.37, p=0,0001) és az alacsony szérum vas (R:-0.26, p=0,0092) szinttel CD-ben. Azonban a PUCAI érték nem mutatott szignifikáns összefüggést ezekkel a paraméterekkel (CRP, Htc, PLT, se Fe) UC-ben.

**8. táblázat:**A felső endoszkópiával vizsgált Crohn-betegek betegségaktivitása

| | **PCDAI** | |
|---|---|---|
| | **UGI+* (n=85)** | **UGI-** (n=19)** |
| Enyhe (n) | 4 | - |
| Középsúlyos (n) | 41 | 9 |
| Súlyos (n) | 40 | 10 |
| Átlag aktivitási index | 33,0 (7,5-67,5) | 33,0 (15-52,5) |
| P érték (UGI+ vs. UGI-) | 0,8298 | |

Nem észlelünk statisztikailag szignifikáns eltérést.
PCDAI: gyermekkori Crohn betegség aktivitási index, UGI+: felső gasztrointesztinális érintettség fennáll, UGI-: felső gasztrointesztinális érintettség nem áll fenn, *Felső gasztrointesztinális elváltozások esetén ismert aktivitás: CD: 85/136, **A felső gasztrointesztinális elváltozást nem mutató betegekben az ismert aktivitás: CD:19/40

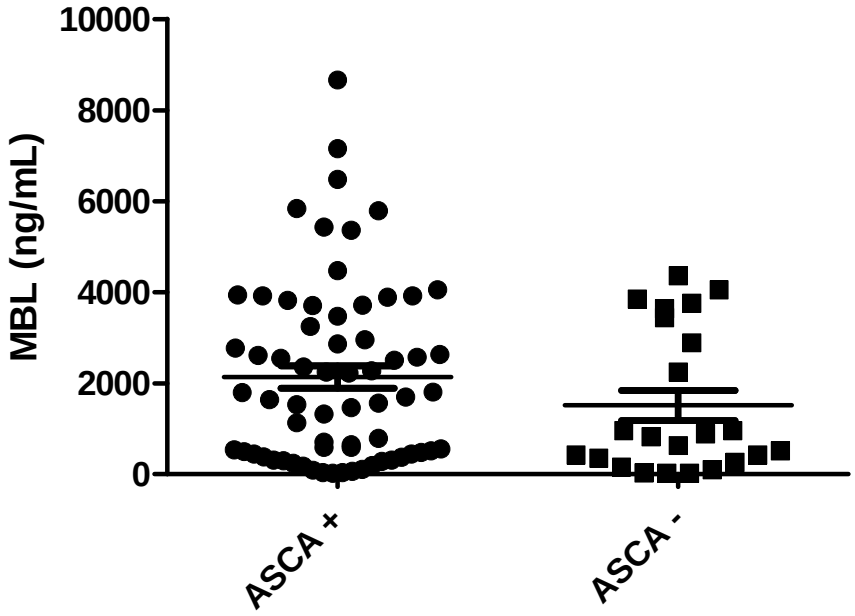
### 5.2.1. Az MBL szintek és az MBL deficiencia előfordulása az IBD-s betegekben, valamint ezek összefüggése a szerológiai markerekkel

Alacsony MBL szintet (< 500ng/ml) 107-ből 34 (31,8%) CD-s, 52-ből 18 (34,6%) UC-s és 95-ből 13 (13,7%) kontroll gyermekben találtunk. MBL deficienciát (< 100 ng/ml) 10 (9,4%) CD-s, 6 (11,5%) UC-s és 9 (9,5%) kontroll gyermekben észleltünk (**9. táblázat**). Szignifikánsan alacsonyabb átlag MBL szinteket észleltünk mind a CD-s, mind az UC-s betegekben a kontrollokhoz képest (CD, p=0,04, UC, p=0,004, IBD, p=0,007). Továbbá az alacsony szérum MBL szint (< 500 ng/ml) előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt mind a CD-s, mind az UC-s betegekben, mint a kontroll csoportban (CD, p=0,002, UC, p=0,006, IBD, p=0,001). Az MBL deficiencia előfordulását (< 100 ng/ml) azonban hasonlónak találtuk az IBD-s és a kontroll csoportban. Nem észleltünk szignifikáns különbséget az MBL deficiencia és az alacsony MBL szint prevalenciájában, illetve az átlag MBL szintekben a CD-s és UC-s betegek között. Ezenfelül nem találtunk szignifikáns kapcsolatot az alacsony MBL szint vagy az MBL deficiencia és az ASCA illetve a pANCA antitestek között sem CD-ben, sem UC-ben (**7-8. ábra**).

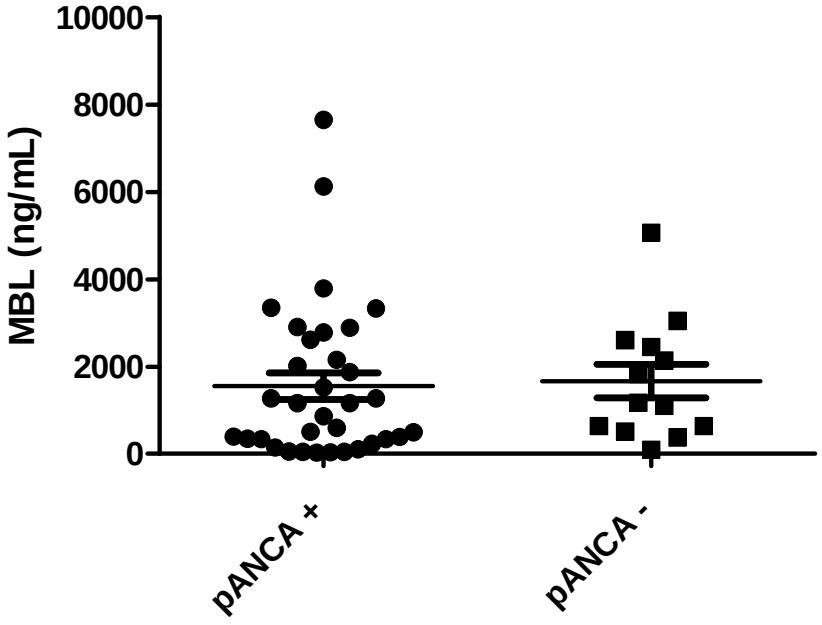
**9. táblázat:** A mannóz-kötő lektin (MBL) szintek Crohn-betegségben (CD), kolitisz ulcerozában (UC) és a kontroll csoportban

| | Átlag MBL szintek ng/ml (IQR)* | MBL deficiencia (< 100 ng/ml), n (%) | Alacsony MBL szint (< 500 ng/ml), n (%) |
|---|---|---|---|
| CD (n=107) | 1591 (416,9-2958) | 10 (9,4%) | 34 (31,8%) |
| UC (n=52) | 1133 (383,2-2447) | 6 (11,5%) | 18 (34,6%) |
| Kontroll (n=95) | 2304 (931-3186) | 9 (9,5%) | 13 (13,7%) |

* IQR (inter-quartile range ): az első és harmadik kvartilis közötti tartomány




**7. ábra**: Az MBL és ASCA antitestek között nem találtunk szignifikáns összefüggést Crohn betegségben (CD) 89 szérum minta vizsgálata alapján [ASCA pozitív CD-s betegek (ASCA+) n=66, ASCA negatív CD-s betegek (ASCA-) n=23, Mann-Whitney test, p=0,19].




**8. ábra**: Az MBL és pANCA antitestek között nem találtunk szignifikáns összefüggést kolitisz ulcerozában (UC) 47 szérum minta vizsgálata alapján. [pANCA pozitív UC-s betegek (pANCA+) n=34, pANCA negatív UC-s betegek (pANCA-) n=13, Mann-Whitney test, p=0,41]

### 5.2.2. Az MBL szintek, a klinikai fenotípus, a CRP és az aktuális betegségaktivitás közötti összefüggés IBD-ben

A CD-s és UC-s betegek klinikai fenotípusát a különböző MBL szint kategóriák szerint a **10. és 11. táblázat** tartalmazza. CD-ben az alacsony MBL szint (< 500 ng/ml) összefüggést mutatott az izolált teminális ileum érintettséggel [(p=0,01), **9. ábra**], az MBL deficiencia (< 100 ng/ml) pedig a fiú nemmel (p=0,004). A szérum MBL szint és az MBL deficiencia nem mutatott kapcsolatot a gyógyszeres kezeléssel, a sebészi beavatkozás szükségességével vagy az extraintesztinális manifesztációkkal sem CD-ben, sem UC-ben. Továbbá az MBL szint nem mutatott összefüggést a CRP-vel és az aktuális PCDAI értékkel CD-ben, illetve a CRP-vel és a PUCAI értékkel UC-ben. Viszont a CRP pozitívan korrellált a PCDAI értékkel CD-ben (n=86, R: 0.617, p<0,0001), ellenben nem mutatott szignifikáns összefüggést a PUCAI értékkel UC-ben.

**10. táblázat:** A Crohn-beteg (n=107) gyermekek klinikai fenotípusa, szerológiai státusza és NOD2/CARD15 genotípusa a különböző mannóz-kötő lektin (MBL) szint kategóriák szerint

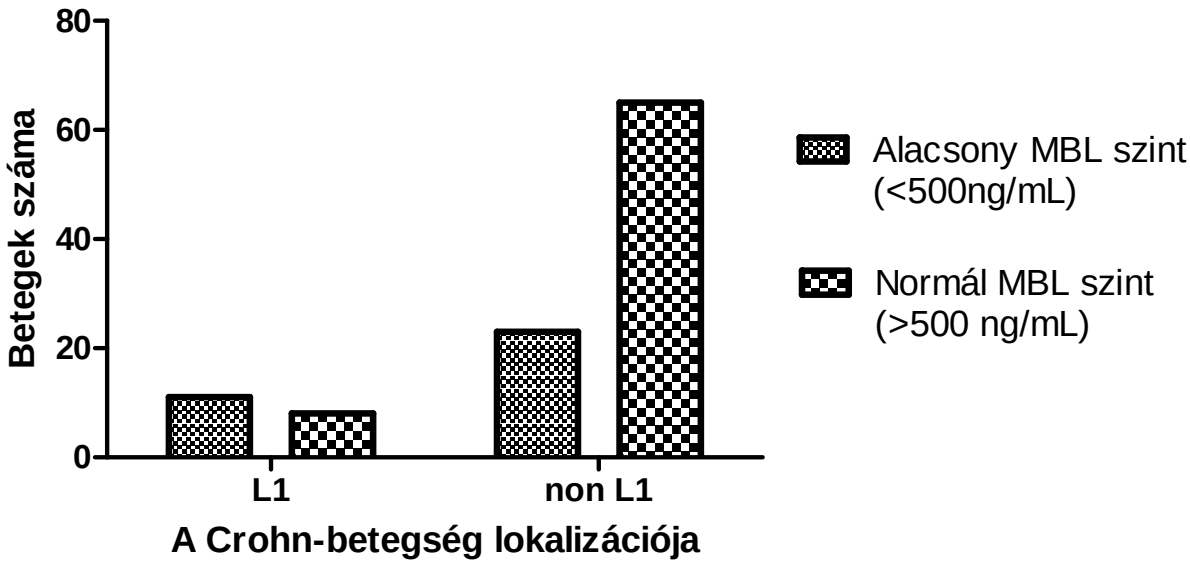
| | MBL deficiencia(<100 ng/ml) n=10 | Alacsony MBL szint (<500 ng/ml) n=34 | Kompetens MBL szint (>500 ng/ml) n=73 | Össz beteg n=107 |
|---|---|---|---|---|
| Fiú/lány | 9/1 (90/10%) | 24/10(70/30%) | 40/33(54/46%) | 64/43(60/40%) |
| Életkor év, (tartomány) | 13,5 (8,7-19,2) | 13,8 (5,8-20) | 14,2 (5,3-19,6) | 14,1 (5,3-20) |
| Életkor években diagnózis felállításakor (tartomány) | 12,1 (5,5-16,2) | 12,4 (5,5-17,6) | 12,8 (2-18) | 12,7 (2-18) |
| Betegségtartam, év (tartomány) | 1,4 (0-3,2) | 1,3 (0-7) | 1,4 (0-9) | 1,4 (0-9) |
| Lokalizáció (n=74) | n=6 | n=24 | n=50 | |
| Ileum (L1) | 1/6 (16,6%) | 9(37,5%) | 7 (14%) | 16(21,6%) |
| Kolon (L2) | 1/6 (16,6%) | 5 (20,8%) | 9 (18%) | 14(18,9%) |
| Ileokolon (L3) | 3/6 (50%) | 10 (41,6%) | 34 (68%) | 44(59,4%) |
| Felső GI (+L4) | 1/6 (16,6%) | 3 (12,5%) | 14 (28%) | 17(23%) |
| Viselkedés (n=91) | n=9 | n=30 | n=61 | |
| Nem sztenotizáló, nem penetráló (B1) | 5/9 (55,5%) | 19(63%) | 35 (57,3%) | 54 (59,3%) |
| Sztenotizáló (B2) | 1/9 (11,1%) | 5(16,6%) | 9 (14,7%) | 14 (15,3%) |
| Penetráló (B3) | 3/9 (33,3%) | 7(23,3%) | 21(34,4%) | 28 (30,7%) |
| Perianális betegség | 2/9 (22,2%) | 5/30 (16,6%) | 17/61 (27,8%) | 22/91 (24,1 %) |
| Gyakori relapszus | 3/8 (37,5%) | 13/29 (44,8%) | 20/56 (35,7%) | 33/85 (38,8 %) |
| Artritisz | 2/9 (22,2%) | 3/30 (10%) | 13/59 (22%) | 16/89 (18%) |
| Okuláris manifesztáció | 0/9 (0%) | 0/30 (0%) | 1/59 (1,7%) | 1/89 (1,1%) |
| Kután manifesztáció | 1/8 (12,5%) | 4/30 (13,3%) | 8/59 (13,6%) | 12/89 (13,5%) |
| PSC* | 1/9 (11,1%) | 3/30 (10%) | 8/59 (13,6%) | 11/89 (12,3%) |
| Szteroid adás/refrakter | 5/9 (55,5%)//1/7 (14,2%) | 25/30 (83,3%)// 5/28 (17,8%) | 56/61 (91,8%// 13/59 (22%) | 81/91 (89%)// 18/87 (20,7%) |
| Azatioprin használat | 6/9 (66,6%) | 24/30 (80%) | 46/59 (78%) | 69/88 (78,4%) |
| Sebészi /multiplex sebészi beavatkozás | 2/9 (22,2%)//0/9 (0%) | 2/30 (6,6%)// 0/30 (0%) | 4/59 (6,8%)// 1/59 (1,7%) | 6/89 (6,7%)// 1/89 (1,1%) |
| Infliximab adás (n=22) | 1/9 (4,5%) | 6/30 (20%) | 16/59(27,1%) | 22/107(20,6%) |
| ASCA (IgA vagy IgG) pozitivitás (n=89) | 5/9 (55,5%) | 18/27 (66,6%) | 48/62 (77,4%) | 66/89 (74,1%) |
| NOD2/CARD15 hordozó (n=44) | 2/3 (66,6%) | 5/15 (33,3%) | 6/29 (20,6%) | 11 (25%) |

*PSC: primer szklerotizáló kolangitisz

**11. táblázat:** A kolitisz ulcerozás (n=52) gyermekek klinikai fenotípusa és szerológiai státusza a különböző mannóz-kötő lektin (MBL) szint kategóriák szerint

| | MBL deficiencia (<100 ng/ml) n=6 | Alacsony MBL szint (<500 ng/ml) n=18 | Kompetens MBL szint (>500 ng/ml) n=34 | Össz beteg n=52 |
|---|---|---|---|---|
| Fiú/lány | 3/3 (50/50%) | 9/9(50/50%) | 13/21(38/62%) | 22/30(42/58%) |
| Életkor év, (tartomány) | 13,6 (10-17,5) | 14,4 (8,5-19) | 13,7 (6-19,7) | 14,0 (6-19,7) |
| Életkor a diagnózis felállításakor, év (taromány) | 10,3 (2-15,7) | 11,6 (1,2-17,8) | 11,6 (4,6-18) | 11,6 (1,2-18) |
| Betegségtartam, év (tartomány) | 3,4 (0-8) | 2,7 (0-13,4) | 2,1 (0-7) | 2,3 (0-13,4) |
| Lokalizáció (n=40) | n=6 | n=14 | n=26 | |
| Proktitisz (E1) | - | - | 5 (19,2%) | 5 (12,5%) |
| Bal oldali kolitisz (E2) | 3 (50%) | 4 (29%) | 10 (38,5%) | 14 (35%) |
| Extenzív kolitisz (E3) | 3 (50%) | 10 (71%) | 11 (42,3%) | 21 (52,5%) |
| Gyakori relapszus | 3/6 (50%) | 10/29 (34,4%) | 7/15 (46,6%) | 17/44 (38,6%) |
| Artritisz | 1/6 (16,6%) | 1/17 (5,9%) | 2/29 (6,9%) | 3/46 (6,5%) |
| Okuláris manifesztáció | 1/6 (16,6%) | 1/17 (5,9%) | 0/29 (0%) | 1/46 (2,2%) |
| Kután manifesztáció | 1/6 (16.6%) | 2/17 (11.8%) | 0/29 (0%) | 2/46 (4.3%) |
| PSC* | 2/6 (33,3%) | 4/17 (23,5%) | 5/29 (17,2%) | 9/46 (19,6%) |
| Szteroid használat/refrakter | 5/6 (83,3%)//1/6 (16,6%) | 12/17 (70,6%)/ 3/17 (17,6%) | 24/29 (82,7%)/ 3/29 (10,3%) | 38/46 (82,6%)/ 6/46 (13%) |
| Azatioprin adás | 3/3 (50%) | 6/16 (37,5%) | 15/29 (51,7%) | 23/45 (51,1%) |
| Kolectomia | - | - | - | - |
| pANCA (IgA or IgG) pozitivitás | 5/6 (83,3%) | 14/16 (87,5%) | 20/31 (64,5%) | 34/47 (72,3%) |

*PSC: primer szklerotizáló kolangitisz




**9.ábra:** Összefüggés az alacsony mannóz-kötő lektin (MBL) szintek (< 500 ng/ml) és az izolált terminális ileum (L1) érintettség között Crohn betegekben [n=107, alacsony MBL szint, L1: izolált terminális ileum érintettség, n=11, non L1: kolon és ileokolon érintettség, n=23, normál MBL szint, L1: n=8, non L1: n=65), Fisher exact teszt, OR: 3,9, CI: 1,3-10,8, p=0,01].

### 5.2.3. Az MBL szintek és a NOD2/CARD15 genotípus közötti összefüggés vizsgálata CD-ben

A NOD2/CARD15 genotípus 44 CD-s betegnél volt ismert. Nem észleltünk összefüggést az MBL deficiencia és a NOD2 variánsok között. A NOD2/CARD15 mutációk előfordulása statisztikailag nem különbözött a magas (> 500 ng/ml, 20,6%) vagy az alacsony (< 500 ng/ml, 33,3%) MBL szinttel rendelkező CD-s betegek között.

### 5.3.1. A PAB, rPAB és GAB antitestek diagnosztikus pontossága és összefüggésük az IBD fenotípusával

A PAB, rPAB és GAB antitestek diagnosztikus pontosságát a **12. táblázat** mutatja be. A PAB és rPAB antitestek (IgA vagy IgG) jelenléte szignifikánsan magasabb volt CD-ben (34% és 35,9%) és UC-ben (20,4% és 24,5%) a kontrollokhoz képest (0%, 0%, p<0,0001). A PAB és/vagy ASCA/pANCA kombinált alkalmazása fokozta a szerológiai markerek szenzitivitását CD-ben (87,4%) és UC-ben (79,6%) is. A specificitás 89,3% és 93,2% volt

retrospektíven. A pozitív prediktív értéket (PPV) 89,1%-nak a negatív prediktív értéket (NPV) pedig 87,6%-nak találtuk CD-ben a kombinált markerek alkalmazása esetén (UC, PPV:93,2%, NPV:82,2%). Szoros összefüggést figyeltünk meg a retikulogranularis pankreász IIF mintázat és a CUZD1 transzfektált sejtek reaktivitása között (CD:26 eset, UC:8 eset) valamint a cseppszerű pancreász IIF mintázat és a GP2 reaktivitást között (CD:24 eset, UC:3 eset). 1 szérum pozitív CUZD1 és 3 szérum (CD:1, UC:2) pozitív GP2 reakciót adott, de nem mutatott reakciót a pankreász szövetekkel.

A GAB antitestek előfordulását szignifikánsan magasabbnak észleltük UC-ben a CD-s és kontroll csoporthoz viszonyítva (UC:12,2%, CD:1,9%, kontroll:1,9%, p<0,02).

Nem tudtunk összefüggést kimutatni a PAB, rPAB és GAB antitestek jelenléte valamint a klinikai tünetek, a gyógyszeres kezelés vagy a sebészi terápia szükségessége között sem CD-ben, sem UC-ben. A PAB és rPAB pozitivitás ugyan magasabb volt ileokolikus (60% és 59,4%) és kolon (28,6% és 27%) érintettség esetén, mint az izolált ileális betegségben (11,4% és 13,5%) CD-ben, de a különbség nem érte el a szignifikancia határát (**13. táblázat**).

**12. táblázat.** A különböző szerológiai markerek diagnosztikus értéke a gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekekben

| | | Szenzitivitás (%) | Specificitás (%) | PPV (% ) | NPV (%) | P érték |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CD vs. kontroll n=103 | ASCA | 72,8 | 95,2 | 93,8 | 77,8 | <0,0001 |
| | PAB | 34,0 | 100 | 100 | 60,2 | <0,0001 |
| | rPAB | 35,9 | 100 | 100 | 60,9 | <0,0001 |
| | pANCA | 33,0 | 94,2 | 85,1 | 58,4 | <0,0001 |
| | GAB | 1,9 | 98,1 | 50,0 | 50,0 | 1,0000 |
| | PAB és/vagy ASCA és/vagy pANCA | 87,4 | 89,3 | 89,1 | 87,6 | <0,0001 |
| | | | | | | |
| UC vs. kontroll n=49 | pANCA | 77,5 | 94,2 | 93,0 | 80,9 | <0,0001 |
| | GAB | 12,2 | 98,1 | 86,5 | 52,8 | 0,0196 |
| | PAB | 20,4 | 100 | 100 | 55,6 | <0,0001 |
| | rPAB | 24,5 | 100 | 100 | 57,0 | <0,0001 |
| | ASCA | 26,5 | 95,2 | 84,7 | 56,4 | 0,0014 |
| | ASCA* | 16,3 | 95,2 | 77,3 | 53,2 | 0,4419 |
| | PAB és/vagy pANCA | 79,6 | 94,2 | 93,2 | 82,2 | <0,0001 |

CD: Crohn-betegség, UC: kolitisz ulceróza, *Az ASCA antitest diagnosztikus értéke a májérintettség nélküli UC-s betegekben

**13. táblázat.** A PAB és rPAB pozitivitás (%) a betegség lokalizációjával és viselkedésével Crohn-beteg gyermekekben

| | PAB+ (%) n=35 | PAB- (%) n=68 | rPAB+ (%) n=37 | rPAB- (%) n=66 |
|---|---|---|---|---|
| Lokalizáció | | | | |
| Ileum (L1) | 4 (11,4%) | 13 (19,1%) | 5 (13,5%) | 12 (18,2%) |
| Kolon (L2) | 10 (28,6%) | 20 (29,4%) | 10 (27%) | 20 (30,3%) |
| Ileokolon (L3) | 21 (60%) | 35 (51,5%) | 22 (59,4%) | 34 (51,5%) |
| Felső GI (+L4) | 8 (22,9%) | 16 (23,5%) | 9 (24,%) | 15 (22,7%) |
| Viselkedés | | | | |
| Gyulladásos (B1) | 22 (62,9%) | 41 (60,3%) | 23 (62,1%) | 40 (60,6%) |
| Sztenotizáló (B2) | 7 (20%) | 11 (16,2%) | 7 (18,9%) | 11 (16,6%) |
| Penetráló (B3) | 6 (17,1%) | 21 (31%) | 7 (18,9%) | 206 (30,3%) |

Nem észleltünk statisztikailag szignifikáns különbséget

### 5.3.2. Az ASCA és pANCA antitestek diagnosztikus pontossága és összefüggésük az IBD fenotípusával

A 103 CD-s betegből 72,8% volt ASCA pozitív (IgA és/vagy IgG pozitivitás). Az ASCA antitestek jelenléte szignifikánsan magasabb volt CD-ben (72,8%), mint az UC-s (26,5%) és kontroll gyermekekben (4,85%). Az ASCA pozitivitás összefüggést mutatott a szövődményes betegséggel [sztenotizáló (p=0,02) és/vagy penetráló viselkedés (p=0,0003)] valamint a perianális érintettséggel (p=0,01) CD-ben. Nem tudtunk kapcsolatot igazolni az ASCA antitestek jelenléte és a CD lokalizációja (**14. táblázat**), a gyógyszeres kezelés, a sebészi beavatkozás szükségessége és az extraintesztinális manifesztációk között. Az ASCA antitest válaszok száma (0, 1 vagy 2) pozitív összefüggést mutatott a sztenotizáló (B2), a penetráló (B3) és perianális betegség, valamint az ileokolikus érintettség (L3) előfordulási gyakoriságával, míg inverz korrelációt a tisztán gyulladásos (B1) betegséggel (**15. táblázat**).

ASCA pozitivitást 13 UC-s betegben (26,5%) detektátunk, közülük 7 betegnél PSC állt fenn.

A pANCA antitestek előfordulása 77,5% volt UC-ben és 33% CD-ben. A pANCA jelenléte nem mutatott kapcsolatot az IBD fenotípusával, a gyógyszeres kezeléssel vagy az extraintesztinális tünetekkel sem CD-ben, sem UC-ben.

**14. táblázat:** Az ASCA pozitivitás a Crohn-betegekben (n=103) a betegség lokalizációjával, viselkedésével és a sebészi beavatkozás szükségességével összefüggésben

| | ASCA+ n=75 | ASCA- n=28 | P value | OR | 95% Cl |
|---|---|---|---|---|---|
| Lokalizáció | | | | | |
| Ileum (L1) | 12 (16%) | 5 (17,9%) | 0,77[a] | 0,87 | 0,27-2,7 |
| Kolon (L2) | 19 (25,3%) | 11 (39,3%) | 0,22[b] | 1,91 | 0,76-4,78 |
| Ileokolon (L3) | 44 (58,6%) | 12 (42,8%) | 0,18[c] | 1,89 | 0,78-4,55 |
| Felső GI (L4) | 20 (26,6%) | 4 (14,3%) | 0,29[d] | 0,29 | 0,67-7,07 |
| Viselkedés | | | | | |
| Gyulladásos (B1) | 38 (50,6%) | 25 (89,3%) | 0,0003[e] | 0,12 | 0,03-0,44 |
| Sztenotizáló (B2) | 16 (21,3%) | 2 (7,1%) | 0,02[f] | 5,2 | 1,11-24,91 |
| Penetráló (B3) | 26 (34,6%) | 1 (3,6%) | 0,0003[g] | 17,1 | 2,17-134,3 |
| Perianális betegség | 20 (26,6%) | 1 (3,6%) | 0,01 | 9,8 | 1,25-77,1 |
| Sebészi beavatkozás | 9 (12%) | 1 (3,6%) | 0,27 | 3,7 | 0,45-3147 |

[a]L1 vs.L2+L3, [b]L2 vs.L1+L3, [c]L3 vs.L1+L2, [d]L4 vs.non L4, [d]B1 vs.B2 and/or B3, [f]B2 vs. B1, [g]B3 vs. B1

**15. táblázat**. A Crohn-betegek fontosabb klinikai jellemzői az ASCA antitestválaszok számával összefüggésben

| | Szerológiai marker (ASCA) pozitivitás | | | Statisztikai analízis | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Klinikai fenotípus (n=103) | 0 (n=28) | 1 (n=13) | 2 (n=62) | P érték (0 vs.2) | OR (0 vs.2) | 95% Cl (0 vs.2) |
| Ileum (L1) | 5 (17,2%) | 2 (15,4%) | 10 (16,1%) | 1,0 | 1,13 | 0,34-3,68 |
| Kolon (L2) | 11 (37,9%) | 2 (15,4%) | 17 (27,4%) | 0,33 | 1,71 | 0,66-4,39 |
| Ileokolon (L3) | 12 (41,3%) | 9 (69,2%) | 35 (56,4%) | 0,02 | 0,35 | 0,15-0,83 |
| Gyulladásos (B1) | 25 (89,3%) | 9 (69,2%) | 29 (46,8%) | 0,0001 | 9,4 | 2,59-34,7 |
| Sztenotizáló (B2) | 2 (7,1%) | 3 (23%) | 13 (21%) | 0,03 | 0,17 | 0,03-0,86 |
| Penetráló (B3) | 1 (3,6%) | 3 (23,1%) | 23 (37.1%) | 0,0002 | 0,05 | 0,006-0,4 |
| Perianális szövődmény | 1 (3,6%) | 4 (30,8%) | 16 (25,8%) | 0,01 | 0,10 | 0,01-0,84 |
| Sebészi beavatkozás | 1 (3,6%) | 1 (7,7%) | 8 (12,9%) | 0,26 | 0,25 | 0,03-2,1 |

0: sem IgA sem IgG antitest nem mutatható ki, 1: IgA vagy IgG antitest van jelen, 2: IgA és IgG antitest is kimutatható

### 5.3.3. NOD2/CARD15 genotípus, a szérum autoantitestek és a fenotípus összefüggése CD-ben

A NOD2/CARD15 genotípus 43 CD-s betegben volt ismert. A NOD2/CARD15 gén mutációit 13 (30,2%) CD-s betegben lehetett kimutatni. Nem tudtunk összefüggést kimutatni a vizsgált antitestek jelenléte és a NOD2/CARD15 variánsok között. A NOD2 gén mutációi összefüggést mutattak a szteroid refrakter betegséggel (p=0,048) és az infliximab kezeléssel (p=0,035) CD-ben. Ugyanakkor a CD-s gyermekekben nem találtunk kapcsolatot a NOD2 variánsok és a betegség kórismézéskori életkora és a CD fenotípusa között.

# 6. MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatainkban a felső endoszkópia és a szerológiai vizsgálatok jelentőségét értékeltük a gyermekkori gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekeknél. Mindenekelőtt fontosnak tartottuk tisztázni, hogy mennyire gyakoriak a felső endoszkópia során észlelt eltérések és ezek mennyire segítik elő a diagnózis felállítását. Emellett vizsgáltuk a szerológia markerek: MBL, PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA diagnosztikus alkalmazhatóságát. Ezen adatokra vonatkozó nagyszámú beteganyagon alapuló vizsgálat még nem állt rendelkezésre a nemzetközi irodalomban gyermekkori IBD-ben.

## 6.1. Felső endoszkópiás vizsgálatok

A Magyar Gyermek-IBD Regiszter 2007. január 1.-2009. december 31. közötti adatai alapján a felső gasztrointesztinális rendszerben a CD-s gyermekek 2/3-ában (64%) makroszkópos léziót és közel háromnegyedükben mikroszkópos gyulladást igazoltunk. Továbbá a CD-s betegek 9%-ában észleltünk olyan jellemző eltéréseket (fekély, erózió, afta és granuloma), melyek elősegítették a diagnózis felállítását („diagnostic yield”). Az UC-s betegeknek csaknem a felében enyhébb fokú makroszkópos és/vagy mikroszkópos patológiát regisztráltunk, de az UC-s betegekben ezek az elváltozások aspecifikusak voltak, és nem nyújtottak diagnosztikus segítséget.

Eredményeink **összehasonlítását a nemzetközi adatokkal** nehezíti, hogy az IBD pontos definícióját illetően a konszenzus még hiányzik, nincsenek egységes diagnosztikus kritériumok és klasszifikáció (17,105,106). A jelen montreáli klasszifikációs rendszer a korábbi bécsi osztályozással szemben nemcsak az izolált, hanem az egyéb lokalizációkhoz társuló felső gasztrointesztinális érintettséget is figyelembe veszi CD-ben. Ugyanakkor a fogalom használatát tekintve nem egységes az irodalom és a felső gasztrointesztinális érintettség definícióját illetően is hiányzik a konszenzus. Mostanság a párizsi klasszifikációt vezették be, amely javította pl. a felső gasztrointesztinális érintettség megítélését (L4a: Treitz szalagtól proximális érintettség, L4b: Treitz szalagtól disztális érintettség és az ileum disztális 1/3-ától proximális érintettség) gyermekkori IBD-ben (107). Tekintettel vizsgálatunk prospektív természetére, jelen tanulmányban a montreáli klasszifikációt alkalmaztuk.

Több korábbi közlemény gyakori **felső gasztrointesztinális érintettségről** számolt be az IBD-s gyermekekben. *Makroszkópos eltéréseket* a CD–s betegek 40-64%-ában, míg az UC-s gyermekek 13-50%-ában figyeltek meg. *Hisztológiai eltéréseket* még gyakrabban detektáltak; 70-90%-ban CD-ben és kb 50%-ban UC-ben (85-89). Ezekben a tanulmányokban minden gyermekből rutinszerűen 3-5 helyről (nyelőcső, gyomor korpusz, antrum, duodenum bulbus, duodenum leszálló szár) valamint a kóros eltérést mutató nyálkahártya-területekről vettek biopsziás mintát az IBD-re gyanús gyermekek kezdeti kivizsgálásakor. Egy USA-ban végzett prospektív tanulmányban ezen közleményekkel szemben jóval kisebb mértékű felső gasztrointesztinális érintettséget publikáltak a PediIBD (Pediatric Inflammatory Bowel Disease Consortium) regiszter adatai alapján, melyben 6 regionális IBD centrum betegeit vizsgálták. Ebben a felmérésben 0-5 év között 5%, 6-12 év között 10%, 13-17 év között 13% gasztroduodenális érintettséget észleltek a 798 CD-s gyermek adatainak elemzésekor. A közleményből azonban nem derül ki, hogy a felső endoszkópiát rutinszerűen vagy csak a felső gasztrointesztinális rendszer betegségére utaló tünetek esetén végeztek-e el, továbbá a felmérés nem nyújt információt a felső endoszkópiás vizsgálatok számáról és a hisztológiai vizsgálatokról sem (97).

Fentiek alapján eredményeink összhangban vannak a nemzetközi adatokkal, mindössze az említett USA multicentrikus, prospektív tanulmányban Heyman és mtsai számoltak be adatainktól eltérő, alacsonyabb felső gasztrointesztinális érintettségről (97), melyet az ezen tanulmányban használt eltérő diagnosztikus kritériumok magyarázhatnak.

Vizsgálataink megerősítik, hogy **a felső gasztrointesztinális traktus endoszkópos és hisztológiai eltérései gyermekkori UC-ben** is megfigyelhetőek. 1997-ben Kaufman 5 olyan kolitiszes gyermekről számolt be, akiknél a kezdeti diagnózis a felső gasztrointesztinális érintettség, krónikus aktív gasztritisz alapján CD volt. A későbbiekben a klinikai nyomonkövetés alapján ezek a gyermekek valójában kolitisz ulcerozásnak bizonyultak (108). Azóta több közleményben is beszámoltak felső gasztrointesztinális érintettségéről UC-ben, de az észlelt elváltozások sokszor aspecifikusak, és jelenthetik akár a gasztrointesztinális traktusban mindig is jelenlevő fiziológiás gyulladás fokozottabb jelenlétét is. A felső gasztrointesztinális rendszer ennél markánsabb gyulladásának az oka nem tisztázott a betegségben. A háttérben eddig nem ismert, a betegséghez társuló immunológiai faktorok hatását feltételezik. Az elváltozásokat a betegséggel összefüggésben álló, ismeretlen faktorokra adott szekunder immunválasszal magyarázzák (109).

**Gasztroduodenális hisztológiai eltérések CD-ben és UC-ben** is előfordulhatnak. UC-ben a hisztológiai elváltozások a felső gasztrointesztinális traktusban aspecifikusak és kevésbé súlyosak, mint CD-ben (85,88,110). A nem specifikus, enyhe-középsúlyos gasztritisz előfordulásában nem észleltek szignifikáns különbséget a két betegcsoportban. Fokális aktív gasztritisz („focally enhanced gastritis”) szintén mindkét betegségben előfordulhat, bár CD-ben gyakrabban megfigyelhető. A tanulmányok a fokális aktív gasztritisz prevalenciáját 43-76%-nak találták CD-ben és 12-20%-nak UC-ben (111-113). Vizsgálatunkban a hisztológiai vizsgálatok részletes elemzésére nem volt lehetőség minden betegnél jelen kérdőív alapján, mivel azon csak a normális vagy abnormális szövettani képet vagy granuloma jelenlétét kellett dokumentálni a regisztráló orvosnak. A rendelkezésre álló leletek alapján CD-ben súlyosabb fokú krónikus gasztritisz és duodenitisz, fokális antrum gasztritisz, UC-ben enyhébb, szuperficiális gasztritisz és duodenitisz volt a jellemző hisztológiai kép.
Harmincöt IBD-s gyermekben (15%) találtunk hisztológiai eltérést (köztük 3 gyermeknél granulomát is), endoszkóposan normálisnak látszó nyálkahártya esetén. Ez megerősíti annak a jelentőségét, hogy biopsziás mintát kell venni a felső gasztrointesztinális traktus minden régiójából, akkor is, ha az endoszkópos kép normális (86,92,114).

A regiszter adatai alapján az össz **granuloma** 19%-át igazoltuk a felső gasztrointesztinális traktusban, és 13%-ban izoláltan csak itt volt kimutatható. Azonban csak 1 (2%) kolitiszes betegben verifikáltunk granulomát a felső gasztrointesztinális traktus, akinél ezáltal a diagnózis IBD-U-ról CD-re változott. A nemzetközi irodalmi adatok alapján a granuloma előfordulása a felső gasztrointesztinális rendszerben gyermekkori CD-ben 24-42%. Azonban ez nagymértékben függ a biopsziás minták számától és a biopsziákból a patológus által készített metszetek mennyiségétől is (88,91,112). A biopsziás minták és metszetek számát egy philadelphiai közleményben is hangsúlyozzák, melyben izoláltan, csak a felső gasztrointesztinális traktusból 13,4 %-ban mutattak ki granulomát a CD-s gyermekekben (91). A tanulmányok szerint a granulomatózus gyulladás a felső gasztrointesztinális traktus bármely részén jelen lehet, de leggyakoribb a gyomorban. A gyomor granulomatózus gyulladását az IBD mellett egyéb kórállapotok is előidézhetik, leggyakrabban Helicobacter pylori (H. pylori) infekció, ritkán különböző fertőző betegségek, a gyomor adenokarcinómája és szarkoidózis (115,116). IBD gyanúja esetén a granulomatózus gyulladás ezen okainak kizárása szükséges, különös tekintettel a H. pylori infekcióra. H. pylori jelenléte ugyanakkor nem zárja ki az IBD diagnózisát.

Saját vizsgálatunkban a granuloma előfordulását alacsonyabbnak találtuk. Ez azzal magyarázható, hogy nem minden betegben és nem minden régióból történt szövettani mintavétel.

Az irodalmi adatok alapján a felső gasztrointesztinális traktus endoszkópos és hisztológiai eltérései (pl. aftoid típusú nyálkahártya-lézió vagy granuloma) az esetek 25%-ában megerősítheti a CD diagnózisát (87,117). Castellaneta és mtsai prospektív vizsgálatukban 20%-nak (n=11/54) találták az OGD jelentőségét a felső gasztrointesztinális traktusban igazolt granuloma alapján, azonban ebben a tanulmányban 4 betegben (7,4%) ileokolikus lokalizáció állt fenn, mely a CD diagnózisának a kimondását a granuloma jelenléte nélkül is lehetővé tette volna (87). Jelen tanulmányunkban CD-re jellemző specifikus eltérést (erózió, fekély, afta, granuloma) a CD-s gyermekek 1/3-ában (31%) észleltünk, azonban a **felső endoszkópia diagnosztikus értéke** 9%-ra csökkent, amikor csak az izolált kolitiszes eseteket vettük figyelembe.

Tanulmányunkban vizsgáltuk a **CD-s gyermekek betegségkiterjedését** is. Skót és magyar szerzők is a „panentericus” fenotípus (L3+L4: felső gasztrointesztinális és ileokolikus érintettség) gyakoribb előfordulását írták le CD-s gyermekekben a CD-s felnőttekkel összehasonlítva (43% vs 3 % és 45% vs. 28%) (118,119). Populációs adatok alapján dán szerzők szintén szignifikánsan gyakoribbnak találták a proximális, illetve nagyobb betegségkiterjedést CD-s gyermekekben, mint felnőttekben (96). Jelen tanulmányunkban a CD-s gyermekek betegségkiterjedését tekintve az irodalmi adatokkal egyezően a „panentericus” fenotípus dominanciáját (42%) találtuk. Továbbá a fiatalabb korcsoportokban az L3+L4 érintettség magasabbnak mutatkozott. Izolált felső gasztrointesztinális érintettséget egy betegnél sem tudtunk igazolni. Az irodalmi adatok is ritka, 5% alatti előfordulást említenek (93).

Jelen tanulmányunkban vizsgáltuk **a betegségaktivitás és laboratóriumi paraméterek összefüggését** is. Tilakaratne és mtsai eredményivel egyezően jelen tanulmányunkban a CRP érték pozitívan korrelált a PCDAI értékkel a CD-s gyermekekben (31). Aktív betegségben a CRP értékek szignifikánsan magasabbak voltak, mint inaktív betegségben. Ezzel ellentétben egy napjainkban megjelent finn tanulmányban a CRP érékek nem különböztek szignifikánsan az IBD aktív vagy inaktív szakában (CD [n=27] or UC [n=33]) (120). Azonban a fent említett ausztrál tanulmányban (n=63, 100 szérum mintával) és

saját vizsgálatunkban is (n=103) a CD-s betegek száma magasabb volt, mint a finn közleményben (n=27). Továbbá jelen tanulmányunkban összefüggést figyeltünk meg a PCDAI érték és 3 laboratóriumi paraméter (PLT, Htc és Se Fe) között a CD-s gyermekekben. Saját eredményenkhez hasonlóan Henriksen és mtsai is azt találták, hogy CD-ben kifejezettebb a CRP válasz, mint UC-ben (121).

Emellett kapcsolatot figyeltünk meg a több **laboratóriumi paraméter**, így a CRP, a PLT valamint a Se Fe értékek **és az endoszkópos eltérések között CD-ben**. Eredményeinkkel egyezően Solem és mtsai is azt észlelték, hogy az emelkedett CRP érték összefüggést mutat a klinikai betegségaktivitással és az endoszkópos eltérésekkel CD-ben (122).

Eredményeink értékelése során azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy jelen **tanulmányunk**nak voltak **korlátai**. Egyrészt, a portói kritériumok szerint a felső endoszkópia minden IBD gyanús gyermek kezdeti kivizsgálásakor ajánlott. Azonban vizsgálatunkban csak a betegek 56%-ban (n=237) végeztek felső endoszkópiát. Ez az arány nem túl magas, azonban a vizsgálati populáció és a különböző centrumok egy egész országot reprezentálnak és valóságszerűen tükrözik a mindennapi gyakorlatot. Magyarországon 9 IBD centrumban végzik a felső endoszkópiát protokollszerűen. Ezen centrumok alcsoport analízise azt mutatta, hogy felső endoszkópiát a betegek 88%-ban (140/164 beteg) végeztek a tanulmány ideje alatt. Ezen fenti centrumokban specifikus felső gasztrointesztinális eltérést (fekély, afta, és erózió) a betegek 35,5%-ban (38/107 beteg) detektáltak, mely azt jelzi, hogy nem volt szignifikáns kiválasztásból eredő hiba. Emellett az felső gasztrointesztinális (L4) érintettség arányát hasonlónak találták ezen centrumokban. Meg kell jegyezni azonban, hogy a portói kritériumok, az IBD diagnózisának egy logikai megközelítését jelenti, de még sohasem validálták. Azokban a betegekben, akiknél izolált vastagbél érintettség és duodenális fekély van jelen: CD valószínű, de a fekély különböző okait (pl. H. pylori) ki kell zárni. Ez a jelenség összefüggést mutat tanulmányunk másik korlátjával. Jelen tanulmányunkban a H. pylorit ugyan szisztematikusan vizsgáltuk a gyomor biopsziás mintákban, ugyanakkor a szövettani vizsgálat szenzitivitása alacsony. Az urea kilégzési teszt szenzitivitása magasabb, de ezt a vizsgálómódszert nem minden betegnél alkalmaztuk. Emellett a makroszkópos és mikroszkópos eltérések részletes leírása nem állt rendelkezésre minden betegnél.

Összefoglalásként elmondható, hogy a felső gasztrointesztinális érintettség gyakori előfordulását találtuk a CD-s és UC-s gyermekekben, de az UC-ben megfigyelt eltérések aspecifikusak voltak. Specifikus eltéréseket (fekély, erózió, afta és granuloma) a CD-s gyermekek 1/3-ában észleltünk, azonban az OGD csak a CD-s gyermekek 9%-ban segítette a végső diagnózis felállítását. Tekintettel arra, hogy a felső endoszkópia kapcsán szövődmény ritkán jelentkezik, a gyermekkori IBD diagnosztikus algoritmusában felső endoszkópia elvégzése ajánlott.

### 6.2. A mannóz-kötő lektin vizsgálata

Munkánk az eddigi legnagyobb esetszámú vizsgálat, amely az MBL deficiencia előfordulását és a szérum MBL szinteket vizsgálta gyermekkori IBD-ben. Jelen tanulmányban alacsonyabb átlag MBL szinteket és az alacsony MBL szint (< 500 ng/ml) gyakoribb előfordulását találtuk mind CD-ben, mind UC-ben a kontroll csoporttal összahasonlítva. Továbbá az alacsony MBL szint összefüggést mutatott az izolált terminális ileum érintettséggel, illetve az MBL deficiencia (<100 ng/ml) a fiú nemmel a CD-s betegekben.

Az **MBL szerepe IBD-ben** egyelőre ellentmondásos. Szoros kapcsolat mutatható ki az MBL2 polimorfizmusok és az MBL szérum szintek között, azonban az MBL2 genetikájának ismerete alapján nem lehet a szérum MBL koncentrációt előre megjósolni (123). Rector és mtsai szignifikánsan ritkábbnak írták le az MBL variánsok gyakoriságát (mutáció az 52, 54 és 57–es kodonban) sporadikus UC-s betekekben (36/124, 29%) a CD-s (93/216, 43,1%) és kontoll egyénekkel összehasonlítva (126/308, 40,9%), mely a funkcionális MBL mutációk protektív hatását vetette fel UC-ben (54). Ezzel ellentétben Sivaram és mtsai az 54-es kodon szignifikánsan gyakoribb mutációit és ehhez társulva alacsonyabb MBL szinteket figyeltek meg az UC-s betegekben a kontrollokhoz képest (55). Más tanulmányokban az MBL deficiencia gyakorisága és az átlag MBL szintek a felnőtt CD-s (57,58,124) és UC betegekben (56,58,124) hasonlóak voltak, mint a kontrollokban. Csak egy kis esetszámú lengyel vizsgálatot végeztek gyermekkori IBD-ben, amelyben az MBL2 variánsok előfordulása (az MBL deficienciáért felelős tényezőként) szignifikánsan gyakoribb volt a CD-s, mint a kontroll vagy UC-s gyermekekben (59).

**Eredményeink** az MBL deficiencia gyakoriságát illetően az IBD-s, illetve a kontroll gyermekekben hasonlóak, mint a korábbi adatok (57,58). Azonban ellentétben a fenti

felnőttekre vonatkozó közleményekkel, *az alacsony MBL szint prevalenciáját gyakoribbnak, az átlag MBL szinteket pedig alacsonyabbnak találtuk* az IBD-s gyermekekben a kontroll csoporttal összehasonlítva. Nem találtunk megfelelő magyarázatot a gyermekkori IBD-ben megfigyelt alacsony MBL szint előfordulásra és átlag MBL szintekre. Különböző genetikai és immunológiai factorok lehetnek felelősek a jelenségért (125). További szimultán gyermek és felnőtt IBD-s betegeket vizsgáló tanulmányok szükségesek a kérdés megválaszolásához.

Jelen közleményben nem találtunk **összefüggést az MBL deficiencia és a vizsgált szerológiai markerek** (ASCA és pANCA antitestek) **között** CD-ben vagy UC-ben. A korábbi tanulmányok kapcsolatot vetettek fel a genetikai predispozíció (NOD2/CARD15) és az ASCA antitestek jelenléte között CD-ben (3,126). Az MBL, mint a veleszületett immunitás komponense szerepet játszhat ebben a folyamatban. Az MBL molekula ugyanis képes a Saccharomyces cerevisiae megkötésére. Továbbá az MBL deficiencia hozzájárulhat az ASCA termeléshez a számos gyakori mikroorganizmus sejtfelszínén megtalálható mannózt expresszáló microbiális antigének károsodása következtében (127). A fokozott mannóz expozíció specifikus immunválaszt és ASCA termelést stimulálhat (127). Azonban a genetikailag determinált MBL deficiencia és az ASCA pozitivitás közötti összefüggést ellentmondásosnak találták a korábbi tanulmányokban (pozitív korreláció: 127-129, nincs összefüggés: 58,130).

Az **MBL szintek és a klinikai fenotípus összefüggésének** vonatkozásában jelen vizsgálatunkban az alacsony MBL szintek összefüggést mutattak a terminális ileum érintettséggel a gyermekkorban manifesztálódó CD-ben. Egy Seibold és mtsai által publikált közleményben az alacsony MBL szint és az azt eredményező genotípus - 2 beteg kivételével - vékonybél érintettséggel társult (127). Továbbá a korábbi tanulmányokban az MBL deficiencia összefüggést mutatott az ASCA pozitivitással (127-129) és a szövődményes (B2 és B3) betegség fenotípussal CD-ben (127). Ezzel ellentétben más közleményekben nem mutattak ki kapcsolatot az MBL deficiencia és az IBD fenotípusa között felnőtt betegekben (57,58).

Ezidáig az MBL szintek és a klinikai fenotípus közötti összefüggést nem vizsgálták gyermekkori IBD-ben. Jelen tanulmányban összefüggést találtunk az alacsony MBL szint és a terminális ileum érintettség között a gyermekkorban manifesztálódó CD-ben. Megfigyelésünket az MBL gén extrahepatikus transzkripciója magyarázhatja a vékonybélben,

melyet Seyfath és mtsai is kimutattak (39,131). Azonban egy újabb tanulmányban nem találták szignifikáns MBL2 gén expressziót az intesztinális szövetekben (40). Habár ezen közleményben Müller és mtsai azt figyelték meg, hogy az MBL deficiencia a mannózt expresszáló vékonybél patogénekre adott válaszként fokozott ASCA termelést és excesszív experimentális kolitiszt eredményezett az MBL deficiens egerekben (40). Elképzelhető, hogy az MBL2 polimorfizmusok, alacsonyabb MBL szintet eredményezve, a vékonybél bakteriális túlnövekedését („bacterial overgrowth") eredményezhetik. Így lehetséges, hogy az MBL mint védő faktor, a fagocitózis fokozása (132) vagy a microorganizmusok intesztinális sejtfelszínhez kapcsolása révén (133) szerepet játszik a vékonybél relatíve sterilitásának fenntartásában. Továbbá elképzelhető, hogy az MBL deficiencia gátolja az apoptotikus sejtek normál eltávolítását és clearence mechanizmusát, mely következményesen felfedheti a korábban rejtett saját antigéneket, csökkentheti a saját antigénekkel szembeni toleranciát és az autoimmun folyamatok felerősödését eredményezheti (41,42,53,134).

Munkánkban vizsgáltuk **az MBL szintek, a CRP értékek és aktivitási index értékek közötti összefüggést**. Papp és mtsai eredményeivel egyezően (Papp Hum Immunol 2010) jelen tanulmányukban az MBL szintek nem mutattak összefüggést a CRP és az aktuális betegségaktivitási index értékével sem CD-ben, sem UC-ben. A CRP a gyulladáskeltő stimulusra főleg a hepatocitákban termelődik. A CRP koncentrációja gyulladás közben gyorsan, akár 100-1000-szeresére is emelkedhet, szemben az MBL szint mérsékelt (2-3-szoros) és lassú (1-2 héttel a kiváltó esemény után jelentkező) növekedésével (120,135). Az IBD-s betegekben az emelkedett CRP szint inkább a betegségaktivitást jelzi, mint a gyulladáskeltő citokinek termeléséhez vezető bakteriális komplikációt (121).
Tilakaratne és mtsaival összhangban jelen tanulmányunkban a CRP pozitívan korrelált a PCDAI értékkel CD-ben (31). Továbbá eredményeinkkel egyezően Henriksen és mtsai CD-ben erősebb CRP választ figyeltek meg, mint UC-ben (121).

Végül az **MBL szintek és NOD2/CARD15 státusz közötti kapcsolatot** vizsgáltuk meg a CD-s betegekben. Papp és mtsai eredményeivel egyezően az alacsony MBL szint előfordulása nem mutatott kapcsolatot a NOD2/CARD15 gén fő mutációinak a jelenlétével (58).

Összefoglalva, vizsgálatunkban az IBD-s gyermekekben alacsonyabb MBL szintet találtunk a kontrollokhoz képest. Azonban a CD-s és UC-s betegek MBL szintje között nem

észleltünk különbséget. Továbbá az alacsony MBL szint összefüggést mutatott a terminális ileum érintettséggel CD-ben. Nem tudtunk kapcsolatot kimutatni az MBL szint és a szerológiai markerek, illetve a NOD2/CARD15 mutációk között.

### 6.3. A PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA antitestek vizsgálata

Ezidáig jelen munkánk a legnagyobb esetszámú vizsgálat a nemzetközi irodalomban, amely a PAB, rPAB és GAB antitestek diagnosztikus értékét, valamint a releváns fenotípus-szerotípus összefüggéseket vizsgálja gyermekkori gyulladásos bélbetegségben. Továbbá tanulmányunkban meghatároztuk a kombinált szerológiai markerek (ezen szerológiai markerek ASCA és pANCA antitestekkel kombinált) pontosságát.

Jelen közleményünkben a **PAB pozitivitás** CD-ben (34%) összhangban volt a megelőzően felnőtt IBD-s betegekben közölt adatokkal. Az **rPAB prevalenciája** kissé magasabb volt, mint a PAB-é (CD: 36,5 % vs. 34,3 %, UC: 24,5% vs. 20,4%). A PAB prevalenciáját 27-39%-nak találták felnőtt CD-s betegekben, ezzel szemben csak 0-5%-nak az UC-s betegekben (62,68,79). Stöcker és mtsai a PAB antitesteket csak a CD-s betegekben tudták kimutatni (62). Azonban saját eredményeinkkel egyezően (20,4%-os prevalencia) más tanulmányokban is detektálták ezen antitesteket UC-ben (63,64,69). A PAB antitestek specificitása CD és UC vonatkozásában magas, azonban szenzitivitásuk alacsony. Ugyanakkor a PAB és ASCA tesztek kombinált alkalmazása növeli a szerológiai markerek szenzitivitását CD-ben, melyet saját adataink is megerősítenek (ASCA+PAB: 79,6%). Az újabb tanulmányok kimutatták, hogy a GP2 az intesztinális epitel sejtek apikális felszínén expresszálódik és alapvető szerepet játszik a szervezet baktérium-specifikus mukozális immunválaszának a kiváltásában (136,137).

Ellentmondásosak az eredmények a **PAB antitestek és a CD fenotípusa közötti kapcsolat** vonatkozásában a felnőtt betegeket vizsgáló publikációkban. Egy belga tanulmányban negatív összefüggést figyeltek meg a PAB antitestek és a szűkülettel járó CD fenotípus között (64). Ezzel ellentétben más európai közleményekben a PAB gyakoribb előfordulását mutatták ki szűkülettel járó és penetráló fenotípus esetén (63,68,69). Továbbá Lakatos és mtsai összefüggést találtak a PAB pozitivitás és a perianális érintettség valamint az extraintesztinális manifesztációk között (63). Emellett egy francia vizsgálatban a PAB a korai

kezdetű betegséggel korrelált CD-ben (79). Jelen tanulmányunkban a PAB sem CD-ben, sem UC-ben nem mutatott kapcsolatot a klinikai tünetekkel, a gyógyszeres kezeléssel, a sebészi beavatkozás szükségességével és az extraintesztinális manifesztációkkal.

Különböző kolon antigén ellenes antitestek mutathatók ki az UC-s betegekben; mint pl. a **GAB**. A korábbi tanulmányokban a GAB antitesteket 28-30%-os prevalenciával detektálták UC-s betegekben (62,70). Más közleményben azonban ennél alacsonyabb előfordulásról számoltak be mindkét betegségben (63,71). Ezek az eltérések valószínűleg módszertani különbségekből erednek (ELISA vagy immunfluoreszcens módszer). A kehelysejtek mucint termelnek, mely multiplex funkcióval rendelkezik; egyrész viszkózus anyagként van jelen, másrészt a különböző mikrobák megkötésével nem specifikus védelmet nyújt és így szerepet játszik a normál bakteriális flóra fenntartásában. Ugyanakkor ezen antitestek jelentősége sem teljesen ismert.

Lakatos és Lawrence (63,71) eredményeivel egyezően jelen tanulmányban alacsonyabbnak találtuk a GAB antitestek előfordulását az UC-s betegekben (12,2%) a megelőző publikációkkal összehasonlítva (62,70). Az alacsonyabb GAB prevalencia egyik lehetséges magyarázata lehet a betegek fiatalabb életkora. A korábbi adatokkal összhangban (63) nem tudtunk összefüggést kimutatni a **GAB antitestek és a betegség fenotípusa,** a gyógyszeres kezelés, a sebészi beavatkozás szükségessége vagy az extraintesztinális manifesztációk között az UC-s betegekben. Következésképpen a GAB antitestek klinikai alkalmazhatósága a gyermekkori IBD diagnosztikájában csekély.

Munkánkban meghatároztuk az **ASCA és pANCA antitestek diagnosztikus pontosságát és összefüggésüket az IBD fenotípusával,** mivel erre vonatkozó nagyszámú beteganyagon alapuló vizsgálat még nem állt rendelkezésre gyermekkori IBD-ben a hazai irodalomban. Jelen tanulmányunkban az **ASCA prevalenciája CD-ben** (72,8%) hasonló volt az előzőekben publikált gyermekgyógyászati adatokhoz (44-76%) (7,74,75,138). Az egyes tanulmányok közötti különbözőségeket az eltérő vizsgálati módszerek és a vizsgált betegek eltérő fenotípusa magyarázhatja. Az ASCA antitestek jelentősége CD-ben ismeretlen, a fokozott intesztinális permeabilitás és a genetikai fogékonyság szerepe azonban meghatározónak tűnik (3). Ez utóbbit bizonyítja, hogy az ASCA pozitivitás gyakoriságát 20-25%-nak találták a CD-s betegek első fokú rokonaiban. Egészséges egyénekben ugyanakkor csak ritkán (0-5%) mutathatók ki az ASCA antitestek. Tanulmányok bizonyítják, hogy az ASCA antitestek jelenléte összefüggést mutat a fiatalabb életkorral a betegség kezdetekor, az

ileális érintettséggel, a penetráló és sztenotizáló betegséggel valamint a sebészi beavatkozások emelkedett rizikójával, nemcsak felnőttkori, hanem gyermekkori CD-ben is (3,74,139). A korábbi adatokkal egyezően kapcsolatot figyeltünk meg az ASCA pozitivitás és a szövődményes (penetráló és sztenotizáló) betegség, valamint perianális érintettség között (78,79,81,139). Továbbá azon betegeinkben, akikben nagyobb számú ASCA antitest válasz volt jelen a szövődményes viselkedést és a perianalis komplikációk jelenlétét nagyobb gyakorisággal észleltük, mely összefüggést más közleményekben is leírták (79,139).

Az **ASCA pozitivitás és a betegséglokalizáció** összefüggését vizsgáló tanulmányok ellentmondásosak. Egy francia és egy nyugat-virginiai publikációval egyezően (78,79), két amerikai közleménnyel pedig ellentétben (74,80), nem találtunk összefüggést az ASCA pozitivitás és betegség lokalizációja között. Továbbá a korábbi tanulmányok pozitív összefüggést mutattak az ASCA státusz és a sebészi beavatkozások szükségessége között (74,81). Zhodulev és mtsai adatai szerint az ASCA pozitív CD-s gyermekek nagyobb valószínűséggel igényeltek ileocökális rezekciót (ASCA pozitív:36% vs. ASCA negatív:13%) a diagnózis felállításától számított 46 illetve 37 hónapon belül (74). Jelen tanulmányunkban azonban nem volt szignifikáns a különbség a sebészi beavatkozás szükségességét tekintve az ASCA pozitív (12%) és negatív (3,6%) betegek között. Ennek az lehet az oka, hogy vizsgálatunkban az átlagos követési idő rövidebb volt (18 hónap), mint az említett közleményben.

Az **ASCA pozitivitást az UC-s betegeinkben** magasabbnak észleltük a korábbi közlemények eredményeivel összehasonlítva, valószínűleg a PSC-s betegek magas aránya miatt. Egy olasz tanulmányban magas prevalenciával (44%) detektáltak ASCA antitesteket PSC-ben szenvedő betegekben (140). Vizsgálatunkban az ASCA antitestek jelenléte a nem PSC-s UC-s betegekben más publikációk eredményeihez hasonló volt (76,141).

A **pANCA prevalenciáját** a korábban publikált eredményekkel egyezőnek találtuk UC-ban és CD-ben is (UC: 77,5%, CD: 33%). (74-76). Bár a pANCA elsősorban UC specifikus marker, a CD-s betegek kb. 25%-ban is kimutatható (142). Néhány publikáció felvetette, hogy a pANCA expresszió szignifikánsan magasabb vastagbél CD-ben (UC-szerű CD fenotípus) (11,142,143), mások azonban nem tudták megerősíteni ezt (144). Jelen tanulmányban nem tudtunk kapcsolatot kimutatni a pANCA pozitivitás és a CD lokalizációja között.

Jelen tanulmányunkban értékeltük **a kombinált markerek diagnosztikus pontosságát** is. A korábbi adatokkal egyezően (71) a PAB specificitását 100%-nak, szenzitivitását azonban alacsonynak (CD: 34%, UC: 20,4%) találtuk. A szenzitivitás a marker kombinációk alkalmazásával emelkedett (pl. PAB és ASCA/PANCA CD-ben: 87,4%, illetve PAB és PANCA UC-ben: 79,6%). Emellett a kombinált markerek specificitása is magas maradt, ezt CD-ben 89,3%-nak, UC-ben 94,2%-nak detektáltuk.

A CD-s gyermekekben összefüggést figyeltek meg a NOD2 variánsok és a szűkülettel járó betegség valamint a korai sebészi beavatkozás szükségessége között (8,145). Jelen közleményben **nem tudtunk összefüggést kimutatni a NOD2/CARD15 mutációk és vizsgált szerológiai markerek valamint a CD lokalizációja vagy viselkedése között.** Ugyanakkor jelen tanulmányunkban Roesler és mtsai (10) eredményeivel egyezően **a NOD2 mutációk szignifikáns kapcsolatot mutattak az agresszív terápia (a szteroid refrakter betegséggel és az infliximab kezelés) szükségességével CD-ben.**

Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy a pankreász (PAB, rPAB) és GAB antitestek specifikusak ugyan IBD-re, de alkalmazásuk alacsony szenzitivitásuk miatt diagnosztikus célból nem javasolt, emellett a klinikai fenotípussal nem mutatnak összefüggést. A szerológiai markerek kombinált alkalmazása a szenzitivitást fokozza, ezért használatuk a gyermekkori IBD diagnosztikus algoritmusában előnyös lehet.

# 7. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Vizsgálataink alapján a felső gasztrointesztinális érintettség gyakori előfordulása igazolható a CD-s és UC-s gyermekekben, de az UC-ben megfigyelt eltérések aspecifikusak. A felső endoszkópia (fekély, erózió, afta, granulóma) a CD-s betegek harmadában segíti a diagnózis felállítását. Ez az arány tovább csökken, amennyiben a terminális ileum érintettséggel járó eseteket nem vesszük figyelembe, hiszen ekkor a felső endoszkópiának nincs diagnosztikus „hozama". Döntő szerepet ennél kisebb arányban, minden tizedik Crohn-beteg gyermeknél játszik („diagnostic yield"). Ezen izolált kolitiszes esetekben a felső endoszkópiánál látott szerpiginózus fekélyek és aftózus léziók, valamint a granuloma hisztológiai jelenléte CD definitív diagnózisát jelenthetik. Emiatt a gyermekkori IBD diagnosztikus algoritmusában felső endoszkópia elvégzése ajánlott.

2. A CD-s gyermekek csaknem felében a felső gasztrointestinális rendszer mellett a vékony- és vastagbél is érintett, ún „panentericus" fenotípus (L3+L4) figyelhető meg. Ez az adat azt mutatja, hogy a CD-s gyermekekben gyakori a kiterjedt (extenzív) betegséglokalizáció, mely a terápia megválasztását és a betegség prognózisát is befolyásolhatja.

3. A CRP és trombocita érték szignifikánsan magasabb, a szérum vas érték pedig szignifikánsan alacsonyabb a felső gasztrointesztinális makroszkópos eltérést mutató CD-s betegekben a makroszkópos eltérést nem mutatókhoz viszonyítva. Vizsgálataink igazolják, hogy a laboratóriumi értékek szoros összefüggést mutatnak az endoszkópos képpel CD-ben és fenti laboratóriumi eltérések fennállása esetén nagyobb valószínűséggel lehet jelen makroszkópos patológia a felső gasztrointesztinális traktusban a CD-s gyermekekben.

4. Az MBL szérumkoncentrációk szignifikánsan alacsonyabbak és az alacsony MBL szinttel (< 500 ng/ml) rendelkezők aránya is nagyobb az IBD-s gyermekekben a kontrollokhoz képest, CD-ben és UC-ben egyaránt. CD-ben az alacsony MBL szint prevalenciája (< 500 ng/ml) szignifikánsan gyakoribb izolált teminális ileum érintettség esetén az egyéb lokalizációkhoz képest. Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy az alacsony MBL szint összefüggést mutat a gyermekkorban manifesztálódó IBD-vel és az izolált terminális ileum érintettséggel CD-ben, továbbá mint járulékos tényező szerepet játszhat a gyermekkori IBD patogenezisében.

5. A PAB, rPAB ésGAB antitestek specifikusak ugyan IBD-re, de szenzitivitásuk alacsony, a klinikai fenotípussal pedig nem mutatnak kapcsolatot. A vizsgálatok alacsony

szenzitivitása azt jelzi, hogy ezen markerek külön-külön nem használhatók az IBD diagnosztikájában. Az antitestek kombinált alkalmazása (PAB és/vagy ASCA/pANCA) a szenzitivitást fokozza, ami lehetővé teszi, hogy válogatott esetekben, differenciáldiagnosztikai probléma esetén kiegészítő diagnosztikus vizsgálatként kerüljenek alkalmazásra.

6. Munkánk során azt találtuk, hogy az ASCA antitestek jelenléte összefüggést mutat a szövődményes (sztenotizáló és penetráló) betegség lefolyással valamint a perianális betegséggel CD-ben. Fenti adataink is alátámasztják, hogy az ASCA pozitivitás a szövődményes, agresszívebb lefolyású CD markere lehet.

7. A NOD2/CARD15 mutációk jelenléte szignifikáns kapcsolatot mutatott az agresszív terápia (a szteroid refrakter betegség és az infliximab kezelés) szükségességével CD-ben. Ezen adatok alapján a NOD2 variánsoknak a kezelésre adott válasz előrejelzésében lehet klinikai szerepe.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánkban a felső endoszkópia és a szerológiai vizsgálatok jelentőségét értékeltük a gyermekkori gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekeknél. Mindenekelőtt fontosnak tartottuk tisztázni, hogy mennyire gyakoriak a felső endoszkópia során észlelt eltérések és ezek mennyire segítik elő a diagnózis felállítását. Emellett vizsgáltuk a szerológia markerek: MBL, PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA diagnosztikus alkalmazhatóságát és összefüggésüket a klinikai fenotípussal valamint a NOD2 mutációkkal. Ezen adatokra vonatkozó nagyszámú beteganyagon alapuló vizsgálat még nem állt rendelkezésre a nemzetközi irodalomban gyermekkori IBD-ben.

A felső gasztrointesztinális érintettség gyakori előfordulását találtuk a CD-s és UC-s gyermekekben is, de az UC-s betegekben ezek az elváltozások aspecifikusak voltak és nem segítették a diagnózis felállítását. Az endoszkópos kép 64%-ban mutatott makroszkópos léziót CD-ben, és 40%-ban UC-ben. Specifikus eltéréseket (fekély, erózió, afta és granuloma) a CD-s gyermekek 1/3-ában észleltünk, azonban a felső endoszkópia csak a CD-s gyermekek tizedében segítette a végső diagnózis felállítását („diagnostic yield”, 9%).

Az IBD-s gyermekekben szignifikánsan alacsonyabb MBL szérumkoncentrációkat találtunk a kontrollokhoz képest, CD-ben és UC-ben egyaránt. Az alacsony MBL (<500 ng/ml) szint prevalenciája szintén gyakoribb volt CD-ben és UC-ben a kontrollokhoz viszonyítva. A CD-s és UC-s betegek MBL szintje között nem észleltünk különbséget. Továbbá az alacsony MBL szint összefüggést mutatott a terminális ileum érintettséggel és az MBL deficiencia (<100 ng/ml) a fiú nemmel a CD-s betegekben. Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy az alacsony MBL szint összefüggést mutat a gyermekkorban manifesztálódó IBD-vel és az izolált terminális ileum érintettséggel CD-ben, továbbá mint járulékos tényező szerepet játszhat a gyermekkori IBD patogenezisében.

A PAB és rPAB antitestek jelenléte szignifikánsan gyakoribb volt CD-ben (34,3% és 35,9%) és UC-ben (20,4% és 24,5%) a kontrollokhoz képest (0%). A GAB antitestek előfordulását szignifikánsan magasabbnak észleltük UC-ben (12,2%) a CD-s (1,9%) és kontroll csoporthoz (1,9%) viszonyítva. A PAB, rPAB ésGAB antitestek specifikusak ugyan IBD-re, de szenzitivitásuk alacsony. A PAB és/vagy ASCA/pANCA kombinált alkalmazása fokozta a szerológiai markerek szenzitivitását CD-ben (87,4%) és UC-ben (79,6%) is, ezért a marker kombinációk alkalmazása az IBD diagnosztikájában, főleg differenciáldiagnosztikai probléma esetén kiegészítő diagnosztikus vizsgálatként előnyös lehet.

## 9. SUMMARY

In our study we assessed the significance of upper endoscopy and different serological markers in diagnostic procedure of children with inflammatory bowel disease. We determined the prevalence of upper gastrointestinal involvement and the diagnostic role of upper endoscopy. Furthermore, we investigated the the clinical utility of different serological markers for diagnostic purposes in pediatric IBD. Up until now, these data have not been examined in a large cohort of pediatric IBD.

We found frequent UGI involvement in paediatric patients with CD and UC, but abnormalities observed in UC were unspecific. Macroscopic lesions on EGD were noted in 64% of patients with CD and 40% of children with UC. One third of CD patients showed significant lesions at upper endoscopy (ulcer, erosion, aphthous lesions, and granuloma), however one patient out of ten had real diagnostic help from EGD (diagnostic yield, 9%).

We noted significantly lower median MBL levels in IBD patients (both with CD and UC) compared to controls (CD, p=0.04, UC, p=0.004, IBD, p=0.007). Furthermore, prevalence of low MBL level (< 500 ng/mL) was significantly higher in both CD and UC groups than in controls (CD, p=0.002, UC, p=0.006, IBD, p=0.001). No significant difference was found in the prevalence of MBL deficiency and low MBL level as well as in median MBL levels between UC and CD patients. Furthermore, low MBL level was associated with isolated ileal involvement (p=0.01) and MBL deficiency (<100 ng/mL) with male gender (p=0.004) in patients with CD. Our results suggest that low MBL associated with paediatric-onset IBD and ileal CD may be considered an additional marker of the IBD pathogenesis.

According to our results, the presence of PAB and rPAB was significantly higher in CD (34% and 35.9%) and in UC (20.4% and 24.5%) compared to pediatric control cohort (0% and 0%, p<0.0001). In addition, GAB positivity was significantly increased in patients with UC in comparison to CD and controls, respectively (UC, 12.2%, CD, 1.9%, controls, 1.9%, p=0.02). Pancreatic autoantibodies and GAB were specific for IBD but the sensitivity was low. The combination of PAB and/or ASCA/pANCA improved the sensitivity of serological markers in CD (87.4%) and in UC (79.6%); specificities were 89.3% and 93.2%, respectively. Combinations of these antibodies have shown increased sensitivity, therefore, it may be recommended in the diagnostic procedure of IBD.

## 10. IRODALOMJEGYZÉK


1. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Nature 2007;448:427-34.
2. Packey CD, Sartor RB. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. J Int Med 2008;263:597-606.
3. Papp M, Altorjay I, Dotan N, Palatka K, Foldi I, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Norman GL, Szamosi T, Papp J; Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behaviour, risk for surgery, and NOD2/CARD 15 genotype in a Hungarian IBD cohort. Am J Gastroenterol 2008;103:665-81.
4. Biank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1430-8.
5. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001;411:599-603.
6. Kugathasan S, Loizides A, Babusukumar U, McGuire E, Wang T, Hooper P, Nebel J, Kofman G, Noel R, Broeckel U, Tolia V. Comperative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and White children with Crohn’s disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:631-638.
7. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, Quiros A, Silber G, Wahbeh G, Katzir L, Vasiliauskas E, Bahar R, Otley A, Mack D, Evans J, Rosh J, Hemker MO, Leleiko N, Crandall W, Langton C, Landers C, Taylor KD, Targan SR, Rotter JI, Markowitz J, Hyams J; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance; Pediatric IBD Collaborative Research Group; Wisconsin Pediatric IBD Alliance. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn’s disease in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;10:1105-11.
8. Kugathasan S, Collins N, Maresso K, Hoffmann RG, Stephens M, Werlin SL, Rudolph C, Broeckel U. CARD15 gene mutations and risk for early surgery in pediatric-onset Crohn’s disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:1003-1009.

9. Niess JH, Klaus J, Stephani J, Pflüger C, Degenkolb N, Spaniol U, Mayer B, Lahr G, von Boyen GB. NOD2 polymorphism predicts response to treatment in Crohn's disease--first steps to a personalized therapy. Dig Dis Sci 2012;57:879-86.
10. Roesler J, Thürigen A, Sun L, Koch R, Winkler U, Laass MW, Gahr M, Rösen-Wolff A, Henker J. Influence of CARD15 mutations on disease activity and responses to therapy in 65 pediatric Crohn patients from Saxony, Germany. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:27-32.
11. Arnott ID, Landers CJ, Nimmo EJ, Drummond HE, Smith BK, Targan SR, Satsangi J. Sero-reactivity to microbial components in Crohn’s disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. Am J Gastroenterol 2004;99:2376-2384.
12. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. Gut 2002;51:21-5.
13. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiogy of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis 2011;17:423-39.
14. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50:27-31.
15. Sauer CS, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel diseases: Highlighting pediatric differences in IBD. Gastroenterol Clin N Am 2009;38:611-628.
16. Shaoul R, Karban A, Reif S, Weiss B, Shamir R, Tamir A, Davidovich O, Halevi J, Silver EL, Levine A. Disease behavior in children with Crohn's disease: the effect of disease duration, ethnicity, genotype, and phenotype. Dig Dis Sci 2009;54:142-50.
17. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. 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. A5-A36.
18. Kundhal PS, Critch JN, Zachos M, Otley AR, Stephens D, Griffiths AM. Pediatric Crohn Disease Activity Index: responsive to short-term change. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:83–9.

19. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM. Development, validation, and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A prospective multicenter study. Gastroenterology 2007;133:423-432.
20. Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. Inflamm Bowel Dis 2006;12:258-62.
21. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arch Dis Child 2003;88:995-1000.
22. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, Lerer T, Bousvaros A, Carvalho R, Crandall W, Evans J, Griffiths A, Kay M, Kugathasan S, LeLeiko N, Mack D, Mamula P, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfefferkorn M, Rosh J, Hyams JS. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:383-7.
23. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:839-49.
24. Müller KE, a Magyar Gyermek IBD Regiszter részvevői, Veres G. Az extraintesztinális manifesztáció gyakorisága a gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermeknél a Magyar Gyermek IBD Regiszter 2008-as adatai alapján. Gyermekgyógyászat 2010;61:15-21.
25. Cseh A, Molnár K, Pintér P, Szalay B, Szebeni B, Treszl A, Arató A, Vásárhelyi B, Veres G. Regulatory T cells and T helper subsets in breast-fed infants with hematochezia caused by allergic colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51:675-7.
26. Ghidini B, Bellaiche M, Berrebi D, Viala J, Hugot JP, Mougenot JF, Munck A, Peuchmaur M, Cezard JP. Cytomegalovirus colitis in children with inflammatory bowel disease Gut 2006;55:582-583.
27. Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. Drugs 2007;67:1703-23.
28. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, Pfefferkorn MD, Griffiths AM, Otley AR, Bousvaros A, Kugathasan S, Rosh JR, Keljo D, Carvalho RS, Tomer G, Mamula P, Kay MH, Kerzner B, Oliva-Hemker M, Langton CR, Crandall W. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel

disease and their relation to disease type and severity. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:140-5.

29. Miloh T, Arnon R, Shneider B, Suchy F, Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:239-45.
30. J Cabrera-Abreu, P Davies, Z Matek, M Murphy. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. Arch Dis Child 2004;89:69-71.
31. Tilakaratne S, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. C-reactive protein and disease activity in children with Crohn's disease. Dig Dis Sci 2010;55:131-136.
32. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Kugathasan S, Otley A, Pfefferkorn M, Rosh J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Rothbaum R, Wyllie R, delRosario JF, Keljo D, Lerer T, Hyams J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. Pediatrics 2007;119:1113-9.
33. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, Rogers P, Drummond HE, Wilson DC, Gillett PM. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:756-9.
34. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, Ashorn M, Välineva T, Wei B, Braun J, Rantala I, Luukkaala T, Iltanen S. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:199-205
35. Diamanti A, Colistro F, Basso MS, Papadatou B, Francalanci P, Bracci F, Muraca M, Knafelz D, De Angelis P, Castro M. Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1229-35.
36. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012 Feb 16. doi: 10.1002/ibd.22917
37. Kolho KL, Turner D, Veereman-Wauters G, Sladek M, de Ridder L, Shaoul R, Paerregaard A, Dias JA, Koletzko S, Nuti F, Bujanover Y, Staiano A, Bochenek K,

Finnby L, Levine A, Veres G. Rapid Test For Fecal Calprotectin Levels In Children With Crohn's Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012 Mar 8 [Epub ahead of print]

38. Brouwer N, Dolman KM, van Houdt M, Sta M, Roos D, Kuijpers TW. Mannose-binding lectin (MBL) facilitates opsonophagocytosis of yeasts but not of bacteria despite MBL binding. J Immunol 2008;180:4124-32.
39. Seyfarth J, Garred P, Madsen HO. Extra-hepatic transcription of the human mannose-binding lectin gene (mbl2) and the MBL-associated serine protease 1-3 genes. Mol Immunol 2006;43:962-71.
40. Müller S, Schaffer T, Flogerzi B, Seibold-Schmid B, Schnider J, Takahashi K, Darfeuille-Michaud A, Vazeille E, Schoepfer AM, Seibold F. Mannan-binding lectin deficiency results in unusual antibody production and excessive experimental colitis in response to mannose-expressing mild gut pathogens. Gut 2010;59:1493-500.
41. Nauta AJ, Raaschou-Jensen N, Roos A, Daha MR, Madsen HO, Borrias-Essers MC, Ryder LP, Koch C, Garred P. Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. Eur J Immunol 2003;33:2853-63.
42. Ogden CA, deCathelineau A, Hoffmann PR, Bratton D, Ghebrehiwet B, Fadok VA, Henson PM. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin an CD19 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. J Exp Med 2001;194:781-95.
43. Ip WK, Takahashi K, Moore KJ, Stuart LM, Ezekowitz RA. Mannose-binding lectin enhances Toll-like receptors 2 and 6 signaling from phagosome. J Exp Med 2008;205:169-181.
44. Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C. Mannose-binding lectin deficiency-revisited. Mol Immunol 2003;40:73-84.
45. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. Genes Immun 2006;7:85-94.
46. Ytting H, Christensen IJ, Thiel S, Jensenius JC, Svendsen MN, Nielsen L, Lottenburger T, Nielsen HJ. Biological variation in circulating levels of mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 and the influence of age, gender and physical exercise. Scand J Immunol 2007;66:458-464.
47. Wortley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-binding lectin:biology and clinical implications. Intern Med J 2005;35:548-555.

48. Sorensen CM, Hansen TK, Steffensen R, Jensenius JC, Thiel S. Hormonal regulation of mannan –binding lectin synthesis in hepatocytes. Clin Exp Immunol 2006;145:173-82.
49. Koch A, Melbye M, Sørensen P, Homøe P, Madsen HO, Mølbak K, Hansen CH, Andersen LH, Hahn GW, Garred P. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. JAMA 2001; 285:1316-21.
50. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannose-binding lectin and severe infections after chemotherapy. Lancet 2001;358:637-8.
51. Kronborg G, Garred P. Mannose-binding lectin genotype as a risk factor for invasive pneumococcal infection. Lancet 2002; 360:1176.
52. Bowmann LH, Roep BO, Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. Hum Immunol 2006;67:247-56.
53. Boniotto M, Braida L, Baldas V, Not T, Ventura A, Vatta S, Radillo O, Tedesco F, Percopo S, Montico M, Amoroso A, Crovella S. Evidence of a correlation between mannose binding lectin and celiac disease: a model for other autoimmune diseases. J Mol Med 2005;83:308-15.
54. Rector A, Lemey P, Laffut W, Keyaerts E, Struyf F, Wollants E, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Ranst M. Mannan-binding lectin (MBL) gene polymorphisms in ulcerative colitis and Crohn's disease. Genes Immun 2001;2:323-328.
55. Sivaram G, Tiwari SK, Bardia A, Manoj G, Santhosh B, Saikant R, Aejaz H, Vishnupriya S, Khan AA, Habibullah C. Association of genetic variants of mannan-binding (MBL) lectin-2 gene, MBL levels and function in ulcerative colitis and Crohn's disease. Innate Immun 2011;17:526-31.
56. Wang FY, Arisawa T, Tahara T, Nagasaka M, Fujita H, Hirata I, Nakano H. The role of mannan-binding lectin (MBL) gene polymorphisms in ulcerative colitis. J Clin Biochem Nutr 2008;42:54-8.
57. Nielsen RG, Vind I, Munholm P. Genetic polymorphisms of mannan binding lectin (MBL), serum levels of MBL the MBL associated serine protease and H-ficolin in patients with Crohn's disease. Gut 2007;56:446-54.
58. Papp M, Lakatos PL, Harsfalvi J, Farkas G, Palatka K, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Nagy F, Veres G, Lakatos L, Kovacs A, Dinya T, Kocsis AK, Papp J; Hungarian IBD Study Group, Altorjay I. Mannose–binding lectin level and deficiency is not associated with inflammatory bowel diseases, disease phenotype, serology profile, and

NOD2/CARD15 genotype in a large Hungarian cohort. Hum Immunol 2010;71:407-413.

59. Bak-Romaniszyn L, Szala A, Sokolowska A, Mierzwa G, Czerwionka-Szaflarska M, Swierzko AS, Zeman K, Cedzynski M. Mannan–binding lectin deficiency in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2011;46:1275-1278.
60. Ip WK, Takahashi K, Ezekowitz RA, Stuart LM. Mannose-binding lectin and innate immunity. Immunol Rev 2009;230:9.21.
61. Dubinsky MC. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2010;16:2604-8.
62. Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stöcker K, Jantschek G, Scriba PC. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1987;22:41-52.
63. Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M; Hungarian IBD Study Group. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behaviour, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. Inflamm Bowel Dis 2009;15:365-74.
64. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefridis G, Claessens G, Pierik M, Vlietinck R, Aerts R, Rutgeerts P, Bossuyt X. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis.2004;10:771-7.
65. Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, Reinhold D, Büttner T, Jungblut PR, Porstmann T, Laass MW, Henker J, Büning C, Feist E, Conrad K. Identification of GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. Gut 2009;58:1620-8.
66. Roggenbuck D, Reinhold D, Wex T, Goihl A, von Arnim U, Malfertheiner P, Büttner T, Porstmann T, Porstmann S, Liedvogel B, Bogdanos DP, Laass MW, Conrad K. Autoantibodies to GP2, the major zymogen granule membran glycoprotein, are new markers in Crohn's disease. Clin Chim Acta 2011;412:718-24.
67. Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS, Roggenbuck D, Reinhold D, Forbes A, Laass MW, Conrad K. Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. Autoimmun Rev 2011;11:143-8.

68. Klebl FH, Bataille F, Huy C, Hofstädter F, Schölmerich J, Rogler G. Klebl FH, Bataille F, Huy C, et al. Association of antibodies to exocrine pankreas with subtypes of Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:73-7.
69. Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Karmiris K, Drygiannakis I, Makreas S, Kouroumalis EA. Pancreatic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2005;50:2330–4.
70. Hibi T, Ohara M, Kobayashi K, Brown WR, Toda K, Takaishi H, Hosoda Y, Hayashi A, Iwao Y, Watanabe M. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1994;35:224-230.
71. Lawrance IC, Hall A, Leong R, Pearce C, Murray K. A comparative study of globlet cell and pancreatic exocrine autoantibodies combined with ASCA and pANCA in Chinese and Causian patients with IBD. Inflamm Bowel Dis 2005;11:890-7.
72. Lundgren BA, Rorsman F, Portela-Gomes GM, Grimelius L, Ekdahl KN, Nilsson B, Ekwall O. Identification of complement C3 as an autoantigen in inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:429-36.
73. Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR, Seidman EG. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001;96:758-65.
74. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. Am J Gastroenterol 2004;99:2235-2241.
75. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Disease 2002;8:325-9.
76. Bartunková J, Kolárová I, Sedivá A, Hölzelová E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, anti- Saccharomyces cerevisiae antibodies, and specific IgE to food allergens in children with inflammatory bowel disease. Clin Immunol 2002;102:62-8.
77. Mainardi E, Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Rossi E, Incardona P, Falchetti D, Tonegatti L, Montanelli A, Barabino A, Coccia C, Gambini C. Diagnostic value of serological assays in pediatric inflammatory bowel disorders. Digestion 2007;75:210-4.

78. Elitsur Y, Lawrence Z, Tolaymat N. The diagnostic accuracy of serologic markers in children with IBD: The West Virginia experience. J Clin Gastroenterol 2005;39:670-3.
79. Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, Goetz J, Fabien N, Olsson N, Ballot E, Sarles J, Baudon JJ, Grimaud JC, Veyrac M, Chamouard P, Humbel RL. Update on Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, anti-nuclear associated anti-neutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunfluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: results of a multicenter study. World J Gastroenterol 2007;13:2312-8.
80. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, et al. Marker antibody expression stratifies Crohn’s disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. Gut 2000;47:487-496.
81. Amre DK, Lu SE, Costea F, Seidman EG. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. Am J Gastroenterol 2006 ;101:645-52.
82. Hiorns MP: Imaging of inflammatory bowel disease. How? Pediatr Radiol 2008;38 (Suppl 3): S512-S517.
83. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, Herfarth C, Heuschen G. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120;841-7.
84. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, Zholudev A, Friedman S, Wang HH, Leichtner AM, Odze RD. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. Am J Surg Pathol 2004;28:190-7.
85. Tobin JM, Sinha B, Ramini P, Saleh AR, Murphy MS. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:443-8.
86. Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD, Day AS. Role of esophagogastroduodonoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1696-700.
87. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, Walker-Smith JA, and Thomson M. Diagnostic role of upper endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 257-61.
88. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JN, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, Fitzgerald JF. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of

childhood inflammatory bowel disease a 7-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:636-40.

89. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arch Dis Child 2003;88:995-1000.
90. Hori K, Ikeuchi H, Nakano H, Uchino M, Tomita T, Ohda Y, Hida N, Matsumoto T, Fukuda Y, Miwa H. Gastroduodenitis associated with ulcerative colitis. J Gastroenterol 2008;43:193-201.
91. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:392-8.
92. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis–the Porto Criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:1-7.
93. Diffenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2006;12.3204-3212.
94. Nguyen GC, Torres EA, Requeiro M, Bromfield G, Bitton A, Stempak J, Dassopoulos T, Schumm P, Gregory FJ, Griffiths AM, Hanauer SB, Hanson J, Harris ML, Kane SV, Orkwis HK, Lahaie R, Oliva-Hemker M, Pare P, Wild GE, Rioux JD, Yang H, Duerr RH, Cho JH, Steinhart AH, Brant SR, Silverberg MS. Inflammatory bowel disease characteristics among Africans, Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. Am J Gastroenterol 2006;101:1012-1023.
95. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P; DCCD study group. Increasing in incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen city and county, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. Am J Gastroenterol 2006;101:1274-82.
96. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OQ, Munkholm P. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. Inflamm Bowel Disease 2007;13:481-9.
97. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel

disease (IBD) analysis of a pediatric IBD consortium registry. J Pediatr 2005;146:35-40.

98. Ammoury RF, Pfefferkorn MD. Significance of esophageal Crohn disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:291-294.

99. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus EV Jr, Eliakim R, Pennazio M, Bouhnik Y, Seidman E, Keuchel M, Albert JG, Ardizzone S, Bar-Meir S, Bisschops R, Despott EJ, Fortun PF, Heuschkel R, Kammermeier J, Leighton JA, Mantzaris GJ, Moussata D, Lo S, Paulsen V, Panés J, Radford-Smith G, Reinisch W, Rondonotti E, Sanders DS, Swoger JM, Yamamoto H, Travis S, Colombel JF, Van Gossum A; World Organisation of Digestive Endoscopy (OMED) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. Endoscopy 2009;41:618-637.

100. Argüelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, Sánchez A, Rodríguez-Téllez M, Pellicer FJ, Argüelles-Martín F, Herrerías JM. The value of capsule endoscopy in pediatric patient with a suspicion of Crohn’s disease. Endoscopy 2004;36:869-873.

101. Seidman EG, Sant’Anna AMG, Dirks MH. Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric age group. Gastrointest Endosc Clin. N Am 2004;14:207-217.

102. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, Griffiths AM, Jevon GP, Higuchi LM, Hyams JS, Kirschner BS, Kugathasan S, Baldassano RN. 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.

103. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. Scand J Immunol 2002;56:630-41.

104. Heliö T, Halme L, Lappalainen M, Fodstad H, Paavola-Sakki P, Turunen U, Färkkilä M, Krusius T, Kontula K. CARD15/NOD2 gene variants are associated with family occurring and complicated forms of Crohn’s disease. Gut 2003;52:558-62.

105. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestation of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. Curr Gastroenterol Rep 2007;9.475-478.

106. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease, controversies, consensus and implication. Gut 2006;55:749-753.

107. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1314-21.

108. Kaufman SS, Vanderhoof JA, Young R, Perry D, Raynor SC, Mack DR. Gastroenteric inflammation in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1997;921:209-12.

109. Berrebi D, Languepin J, Ferkdadji L, Foussat A, De Lagausie P, Paris R, Emilie D, Mougenot JF, Cezard JP, Navarro J, Peuchmaur M. Cytokines, chemokine receptors, and homing molecule distribution in the rectum and stomach of pediatric patients with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:300-8.

110. Antonioli DA. Pediatric inflammatory bowel disease. Pediatr Dev Pathology 2005;8:2-19.

111. Sharif F, McDermot M, Dillon M, Drumm B, Rowland M, Imrie C, Kelleher S, Harty S, Bourke B. Focally enhanced gastritis in children with Crohn disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2002;97:1415-20.

112. Parente F, Cucino C, Bollani S, Imbesi V, Maconi G, Bonetto S. Vago L, Bianchi Porro G. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel disease: prevalence immunohistochemical, characteristics and diagnostic role. Am J Gastroenterol 2000;95:705-11.

113. Xin W, Greenson JK. The clinical significance of focally enhanced gastritis. Am J Surg Pathol 2004;28:1347-51.

114. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010;4:63-101.

115. Maeng L, Lee A, Choi K, Kang CS, Kim KM. Granulomatous gastritis: a clinicopathologic analysis of 18 biopsy cases. Am J Surg Pathol 2004;28:941-945.

116. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2010;4:7-27.

117. Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. Arch Dis Child 2006;91:426-32.

118. Van Limbergen J, Russel RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smizh L, Gilett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;135:1114-22.

119. Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 2007-2008. J Crohns Colitis 2011;5:5-13.

120. Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T, Savilathi E, Kolho KE. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2010;16:2901-2906.

121. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut 2008;57:1518-1523.

122. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:707-712.

123. Swierzko AS, Szala A, Cedzynski M, Domzalska-Popadiuk I, Borkowska-Klos M, Jopek A, Szczapa J, Szemraj J, Atkinson AP, MacDonald SL, Turner ML, Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin genotypes and genotype-phenotype relationship in a large cohort of Polish neonates. Hum Immunol 2009;70:68-72.

124. Hoffmann C, Hoffmann P, Lun A, Büning C, Hiepe H, Scherer HU, et al. Is there a role for mannan-binding lectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease? Immunogenetics 2010;62:231-235.

125. Levine A. Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? Dig Dis Sci 2009;27:212-4.

126. Dassopoulos T, Frangakis C, Cruz-Correa M, Talor MV, Burek CL, Datta L, Nouvet F, Bayless TM, Brant SR. Antibodies to Saccharomyces cerevisiae in Crohn's disease: Higher titer are associated with a greater frequency of mutant NOD2/CARD15 alleles and with a higher probability of complicated disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:143-51.

127. Seibold F, Konrad A, Flogerzi B, Seibold-Schmid B, Arni S, Jüliger S, Kun JF. Genetic variants of the mannan-binding lectin are associated with immune reactivity to mannans in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;127:1076-84.

128. Seibold F, Boldt AB, Seibold-Schmid B, Schoepfer AM, Flogerzi B, Müller S, Kun JF. Association of deficiency for mannan-binding lectin with anti-mannan antibodies in Crohn's disease: A family study. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1077-82.

129. Schoepfer AM, Flogerzi B, Seibold-Schmid B, Schaffer T, Kun JF, Pittet V, Mueller S, Seibold F. Low mannan-binding lectin serum levels are associated with complicated Crohn's disease and reactivity to oligomannan (ASCA). Am J Gastroenterol 2009;104:2508-16.

130. Joossens S, Pierik M, Rector A, Vermeire S, Ranst MV, Rutgeerts P, Bossuyt X. Mannan binding lectin (MBL) gene polymorphisms are not associated with anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) in patients with Crohn's disease. Gut 2006;55:746.

131. Uemura K, Saka M, Nakagawa T, Kawasaki N, Thiel S, Jensenius JC, Kawasaki T. L-MBP is expressed in epithelial cells of mouse small intestine. J Immunol 2002;169:6945-6950.

132. Kuhlman M, Joiner K, Ezekowitz RA. 1989. The human mannose-binding protein functions as an opsonin. J Exp Med 1989;169:1733.

133. Zuo DM, Zhang LY, Lu X, Liu Y, Chen ZL. Protective role of mouse MBL-C on intestinal mucosa during Shigella flexneri invasion. Int Immunol 2009;21:1125-34.

134. Nakamura N, Nonaka M, Ma BY, Matsumoto S, Kawasaki N, Asano S, Kawasaki T. Characterization of the interaction between serum mannan-binding protein and nucleic acid ligands. J Leukoc Biol 2009;86:737-48.

135. Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency. Mol Immunol 2006;43:86-96.

136. Hölzl MA, Hofer J, Kovarik JJ, Roggenbuck D, Reinhold D, Goihl A, Gärtner M, Steinberger P, Zlabinger GJ. The zymogen granule protein 2 (GP2) binds to scavanger receptor expressed on endothelial cells1 (SREC-1). Cell Immunol 2011;267:88-93.

137. Ohno H, Hase K. Glycoprotein 2 (GP2): grabbing the FimH bacteria into M cells for mucosal immunity. Gut Microbes 2010;1:407-401.

138. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M, et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? Inflamm Bowel Dis 2009;15:714-9.

139. Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrior S, Wrobel I, Quiros A, Vasiliauskas EA, Grill B, Israel D, Bahar R, Christie D, Wahbeh G, Silber G, Dallazadeh S, Shah P, Thomas D, Kelts D, Hershberg RM, Elson CO, Targan SR, Taylor KD, Rotter JI, Yang H; Western Regional Pediatric IBD Research Alliance. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: Immune responses predict disease progression. Am J Gastroenterol 2006;101:360-367.

140. Muratori P, Muratori L, Guidi M, Maccariello S, Pappas G, Ferrari R, Gionchetti P, Campieri M, Bianchi FB. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and autoimmune liver diseases. Clin Exp Immunol 2003;132:473-476.

141. Demirsoy H, Ozdil K, Ersoy O, Kesici B, Karaca C, Alkim C, Akbayir N, Erdem LK, Onuk MD, Beyzadeoglu HT. Anti-pancreatic antibody in Turkish patients with inflammatory bowel disease and first-degree relatives. World J Gastroenterol 2010;16:5732-8.

142. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14:413-420.

143. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, et al. Diagnostic accuracy of serological assay in pediatric inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;115:822-829.

144. Papp M, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Palatka K, Vitalis Z, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy ML, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Veres G, Papp J; Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behaviour and NOD2/CARD15 genotype, but

not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patients. Inflamm Bowel Dis 2007;13:984-992.

145. Adler J, Rangwalla SC, Dwamena BA, Higgins PD. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011:106:699-712.

# 11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

## 11.1. Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Kovacs M**, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs BJ, Varkonyi A, Solyom E, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Tomsits E, Csoszánszky N, Balogh M, Vass N, Bodi P, Dezsofi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Szucs G, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G on behalf of the Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry**.** J Crohns Colitis 2012;6:86-94. DOI:10.1016/j.crohns. 2011.07.008. **IF: 2,628**

2. **Kovács M**, Papp M, Lakatos PL, Jacobsen S, Nemes E, Polgár M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Muller KE, Dezsofi a, Arato A, Veres G. Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. J Crohns Colitis 2012 Apr 13. [Epub ahead of print] DOI:10.1016/j.crohns.2012.03.008. **IF: 2,628**

**3. Kovács M**, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgár M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Muller KE, Dezsofi a, Arato A, Veres G. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012 Mar 29. [Epub ahead of print] DOI:10.1097/MPG.0b013e318256b516. **IF: 2,180**

4. **Kovács M**, Müller KE, a Magyar Gyermek IBD regiszter résztvevői, Veres G. A felső endoszkópia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekekben. Gyermekgyógyászat 2010;61:25-31.

5. **Kovács M**. A gyermekkori gyulladásos bélbetegség klinikuma és laboratóriumi diagnosztikája. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2010;15(4):160-164.

6. **Várkonyi I, Kovács M (megosztott első szerzők)**, Nyitrai A, Kis É. A képalkotó diagnosztika és az endoszkópia jelentősége gyermekkori gyulladásos bélbetegségben. Gyermekgyógyászat 2011;62:3-9.

7. **Kovács M,** Veres G, Arató A. Diagnosztikus nehézségek Crohn-betegségben. Gyermekgyógyászat 2012;62:28-32.

### 11.2. Az értekezés témájához kapcsolódó idézhető idegen nyelvű absztraktok

1. **M. Kovács,** É. Nemes, M. Polgár, E. Sólyom, Á Horváth, P. Bódi, S. Jacobsen, K. Molnár, K.E. Müller, Á Cseh, A. Dezsőfi, A. Arató, G. Veres. Antibodies against Saccharomyces cerevisiae are associated with penetrating disease behavior and perianal disease, but pancreatic autoantibodies are not related to clinical presentation, medical therapy, and need for surgery in pediatric-onset IBD. ESPGHAN, JPGN,2011,52, Suppl.2, E153

2. **Kovács M**, HUPIR, Veres G. What is the real significance of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD)? Annual meeting of ESPGHAN, JPGN, 2010, Suppl, PO-G-234,p:167.

3. Veres G, Papp M, Lakatos PL, Jacobsen S, Nemes E, Polgár M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Muller KE, Dezsofi a, Arato A, **Kovács M.** Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. Annual meeting of ESPGHAN, JPGN, 2012, Suppl, PO-G-037,p:38.

### 11.3. Más témában megjelent közlemények

1. **Kovács M.** Az obesitas prevenciója kisdedkorban. Gyermekgyógyászat 2011;62:257-260.

2**. Kovács M**, Ruszinkó V, Szőnyi L, Verebély T. Wilson-kór képében jelentkező, cholestasist okozó vena portae cavernosum. Gyermekgyógyászat, 2004;55:591-593.

3. **Kovács M**, Ruszinkó V, Davidovics S, Oláh A, Rácz I. Kapszulás endoszkópia alkalmazása gyermekeknél. Gyermekgyógyászat 2006;57:358-364.

4. **Kovács M**, Davidovics S, Győrűs P, Rácz I. Sürgősségi kapszulás endoszkópiával diagnosztizált Meckel-diverticulum vérzés Orvosi Hetilap 2006;147:2003-2006.

5. **Kovács M,** Kelemen Á, Rácz I. Felső gasztrointesztinális vérzés gyermekkorban Gyermekgyógyászat 2007;58:335-339.

6. **Kovács M**, Szabó M, Balogh L, Dezsőfi A, Tóth- Heyn P, Rudas G, Balázs Gy, Várkonyi I, Bröring D, Szőnyi L. Élődonor májtranszplantáció neonatalis haemochromatosisban. Gyermekgyógyászat 2007;58:345-349.

7. **Kovács M,** Veres G, Szőnyi L, Dezsőfi A, Bodánszky H, Illyés Gy,Schaff Zs, Arató A. Viscerális myopathia következtében kialakult chronicus intestinalis pseudoobstructio. Orvosi Hetilap 2007;28:1329-1334.

8. **Kovács M,** Reusz Gy, Szabó A, Dezsőfi A, Győrűs P, Jánoki M, Rácz I. Endoszkópos vizsgálatokkal észlelt vascularis malformációk Klippel-Trenaunay-szindrómában. LAM 2007;17:419.

9. **Kovács M,** Alexy M, Kováts-Szabó E, Anghelyi A, Vaszari Zs, Halmen M, Bessenyei B, Bognár L. Apert-szindróma hátterében igazolt FGFR2 génmutáció. Gyermekgyógyászat 2008;59:104-108.

10. Ruszinkó V, **Kovács M**, Szőnyi L, Verebély T, Willner P. Cavernous transformation of the portal vein causing jaundice, presenting in form of Wilson's disease. Acta Chir Belg 2004;104:457-458. **IF:0,42**

11. Fücsek M, **Kovács M,** Jobbágyi P. Krónikus gombás pansinusitis akut exacerbatioja következtében kialakult orbitaphlegmone gyermekkorban. Orvosi Hetilap 2002;143:1207-1210.

12. Veres G és **a Magyar Gyermek IBD-regiszter részvevői**. A magyarországi gyermekkori gyulladásos bélbetegségek (IBD) regiszterének első éves (2007) elemzése. Gyermekgyógyászat 2008;59:282-287.

13. Anghelyi A, Niederland T, **Kovács M**, Ruszinkó V, Kovács L. Congenitalis bronchiectasia, Williams- Campbell-szindróma? Tüdőgyógyászat 2008;2:24-27.

14. Müller KE, **a Magyar Gyermek IBD Regiszter részvevői**, Veres G. Az extraintesztinális manifesztáció gyakorisága a gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermeknél a Magyar Gyermek IBD Regiszter 2008-as adatai alapján. Gyermekgyógyászat 2010;61:15-21.

15. Veres G, Szabó D, Várkonyi Á, Tari B, Polgár M, B Kovács J, Horváth Á, Tomsits E, Tokodi I, Dezsőfi A, Szakos E, Vass N, Ruszinkó V, **Kovács M**, Müller KE, Arató A. Crohn-beteg gyermekek infliximabkezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban. Orvosi Hetilap 2010;151:79-183.

### 11.4. Más témában idézhető idegen nyelvű absztraktok

1. **Kovács M**, Ruszinkó V, Davidovics S, Oláh A, Rácz I. Applications of capsule endoscopy in pediatric patients Z. Gastroenterol 2006;44:5. A64

2. **Kovács M**, Kelemen Á, Rácz I. Upper gastrointestinal bleeding in childhood. Z. Gastroenterol 2007;44:433. A47

3. **Kovács M**, Szőnyi L, Dezsőfi A, Davidovics S, Rácz I. Bile duct diseases in infancy and children Z. Gastroenterol 2008;46:499. A46

4. Müller KE, **HUPIR**, Veres G. Correlation of IBD activity indexes and extraintestinal manifestation of 264 newly diagnosed patients with IBD. Annual meeting of ESPGHAN, JPGN, 2010, Suppl, PO-G-237,p:168.

5. Veres G, **HUPIR** Study Group, Papp M, Lakatos P. Prevalence of extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease according th the Hungarian Pediatric IBD Rergistry (HUPIR). JCC, 2010;1(4):S107.

6. Veres G, Papp M, Lakatos PL, **Hungarian IBD Registry Group (HUPIR**). First 2-year analysis of prospectively diagnosed patients with IBD in the Hungarian IBD Registry (HUPIR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48(Suppl 3): PG2-22.

7. Veres G, Papp M, Lakatos P, and **Hungarian Pediatric IBD Registry Group.** Characteristics of patients prospectively recruited in the Hungarian Pediatric IBD Registry (HUPIR). JCC, 2009;3:S110-111.

8. Veres G, **Hungarian Pediatric IBD Registry Group**. First year (2007) analysis of the Hungarian pediatric inflammatory bowel disease registry (HUPIR). Z Gastroenterol 2008;44,420.

# 12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Tulassay Tivadar Professzor úrnak, az I. Sz. Gyermekklinika igazgatójának, hogy engedélyezte és lehetővé tette PhD dolgozatom megírását.

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

Hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Veres Gábornak, aki szakmai és tudományos munkám minden mozzanatát messzemenően segítette és támogatta.

Nagyon sok hasznos segítséget kaptam Dr. Papp Máriától és Dr. Lakatos Pétertől. Köszönetemet fejezem ki szakmai tanácsaikért és bíztatásukért.

Köszönöm Dr. Ruszinkó Viktóriának, hogy tudományos törekvéseimet mindig támogatta.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Rácz Istvánnak, akitől a klinikai és a tudományos munka területén is sokat tanultam.

Köszönetemet fejezem ki mindazon munkatársaknak, akik a szérum minták összegyűjtésében és a laboratóriumi munkákban részt vettek valamint Dr. Müller Katalin Eszternek az IBD regiszter vezetéséért és az ország 27 IBD-vel foglakozó egészségügyi centrumában dolgozóknak az IBD regiszterhez nyújtott adatokért.

Hálásan köszönöm Édesanyámnak, Édesapámnak, Férjemnek, Gyermekeimnek Kristófnak és Sárának a biztos hátteret, a rengeteg áldozatot és segítséget.