

A GASTROINTESTINÁLIS TRACTUS ALLERGIÁS ÉS AUTOIMMUN BETEGSÉGEI 2021

Sütő Gábor

PTE KK II. Sz. Belklinika és Nephrológiai, Diabetológiai
Centrum

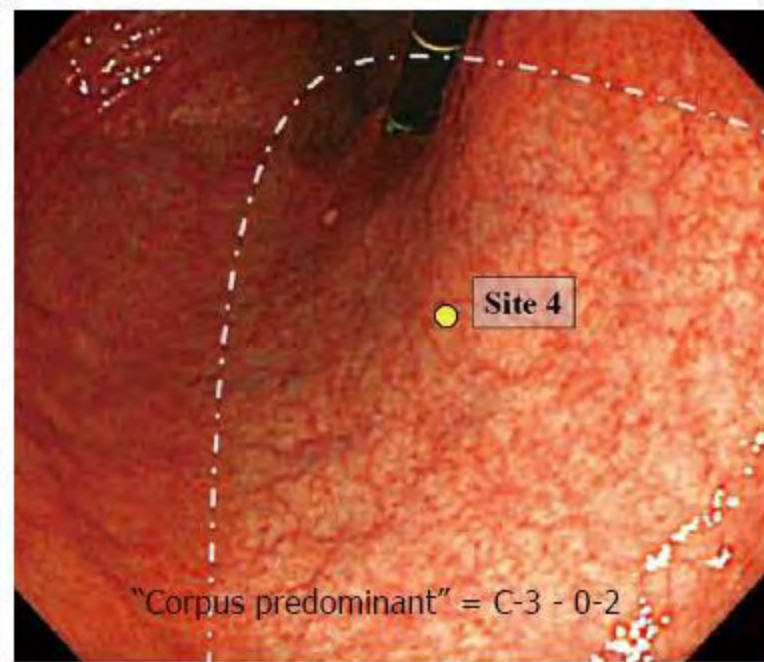
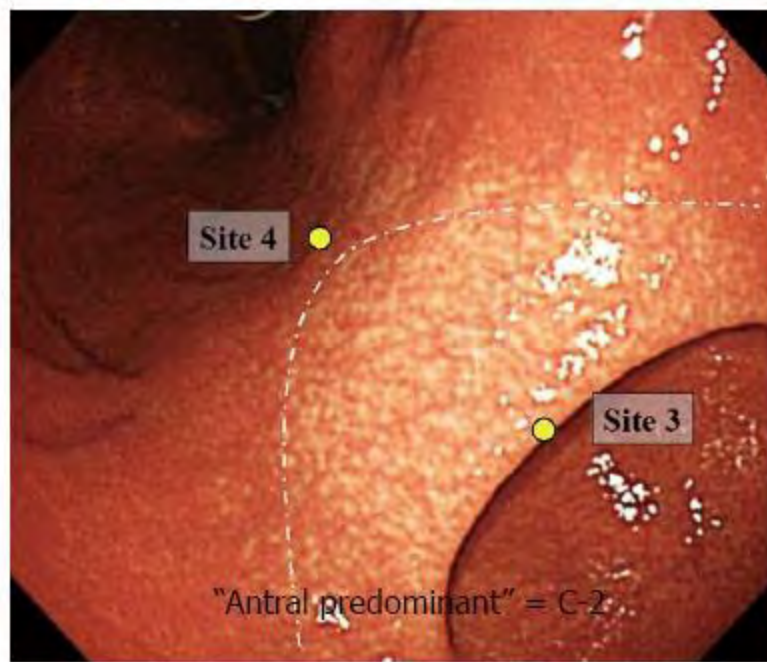
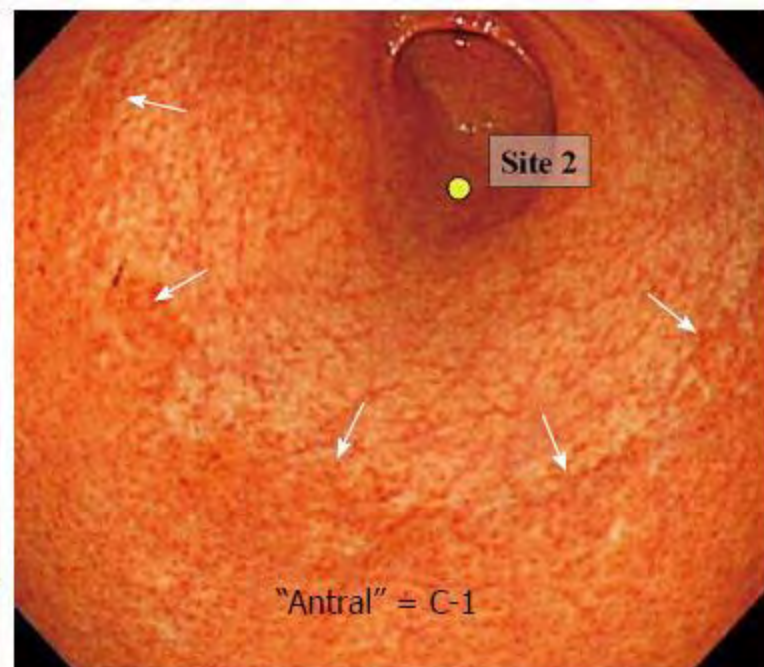
	Reumatológiai kórképek	Gasztroenterológiai kórképek	Egyéb szervi érintettség	Jellegzetes laboratóriumi eltérések	Immunológiai abnormitás	Kezelés
Autoimmun betegségek (Kötőszöveti betegségek)	Lupus Sjögren szindróma Scleroderma Dermato/polymyositis Antifoszfolipid szindróma Etc.	AIH PBC Coeliakia Anaemia perniciosa Colitis ulcerosa	Szervspecifikus autoimmun kórképek	Magas süllyedés Vérkép CRP ±	Autoantitestek (sejtmag) + egyéb	Szteroid Immunmoduláció IL-6 gátlás B lymphocyt deplécio
Immunmediált betegségek	Rheumatoid arthritis Spondyloartritisek Vasculitisek	Crohn betegség CU szerű kép	Iridocyclitis Psoriasis	Akut fázis reakció: CRP We vérkép	Autoantitest ± (nem maganyag)	Szteroid Immunmoduláció TNF gátlás IL-17 gátlás IL-6 gátlás Kostimuláció gátlás B lymphocyt deplécio
Degeneratív elváltozások	Arthrosis Tendinosis Lágyrész rheumatismus	?	?	Nincs	Nincs	Tüneti, elsősorban fájdalomcsillapítás
Auto- inflammatoriku s szindrómák	FML TRAPS Etc.	Peritonitis	?	Akut fázis reakció	Természetes immunitás	Szteroid IL-1 gátlás

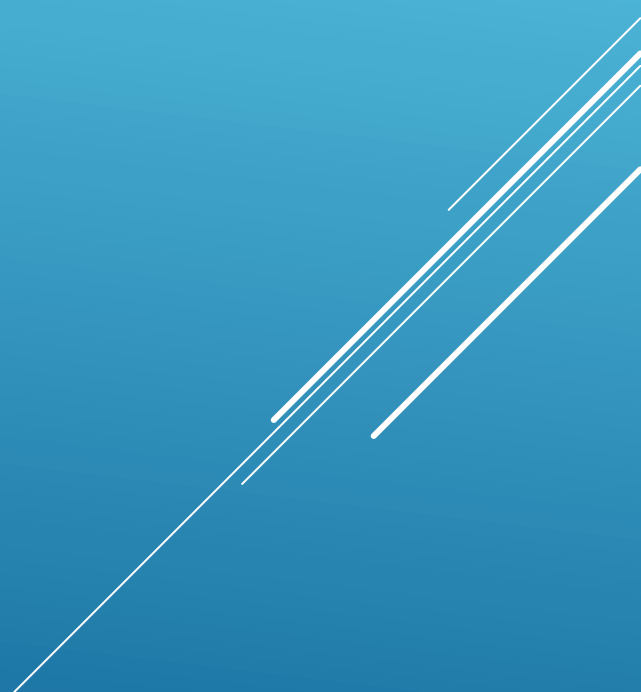
A GASTROINTESTINÁLIS TRACTUS PRIMER IMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEI

- Autoimmun atrophíás gastritis
- Autoimmun enteropathia
- Colitis ulcerosa
- Coeliakia

- ▶ A típus:
- ▶ Corpus-fundus mucosa atrophias gyulladása:
 - ▶ Mirigydestrukció, nyak mucus termelő sejtek hyperplasiaja
 - ▶ ECL sejtekké differenciálódnak
- ▶ Anti-parietális sejt és anti-intrinsic faktor ellenes autoantitestek
- ▶ Protonpumpa a legfőbb antigén?
- ▶ H. pylori:
 - ▶ 30-65 %-ban jelen van
 - ▶ Mimikri a PP és a HP között
- ▶ B típus:
 - ▶ Krónikus gyulladás
 - ▶ H. pylori fertőzés
 - ▶ A sósav, pepszin és az intrinsic faktor csökkent termelésével jár

AZ ATROPHIÁS GASTRITISEK





Di Sabatino A, et al. *Automimmu Rev* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.004>

- ▶ Anaemia pernicioza:
 - ▶ Megaloblastos anaemia
 - ▶ Funicularis myelosis
- ▶ GI epithelialis megaloblastosis:
 - ▶ Égő nyelv
 - ▶ Malabsorbtio hasmenéssel
- ▶ Gyakran társul egyéb szervspecifikus autoimmun betegségekkel:
 - ▶ *Pajzsmirigy*
 - ▶ *Primer hyperparathyreosis*
 - ▶ *Autoimmun polyendocrinopathia (APECED-1):*
 - ▶ *Mucocutan candidosis*
 - ▶ *Mellékpajzsmirigy, mellékvese, T1DM, ovarium, herék, alopecia, vitiligo, hepatitis, ectodermalis dysplasia, keratitis*
- ▶ Precancerosus állapot:
 - ▶ Adenocarcinoma
 - ▶ 1-es típusú neuroendocrin daganatok
- ▶ Immunhiányos állapotok részjelensége

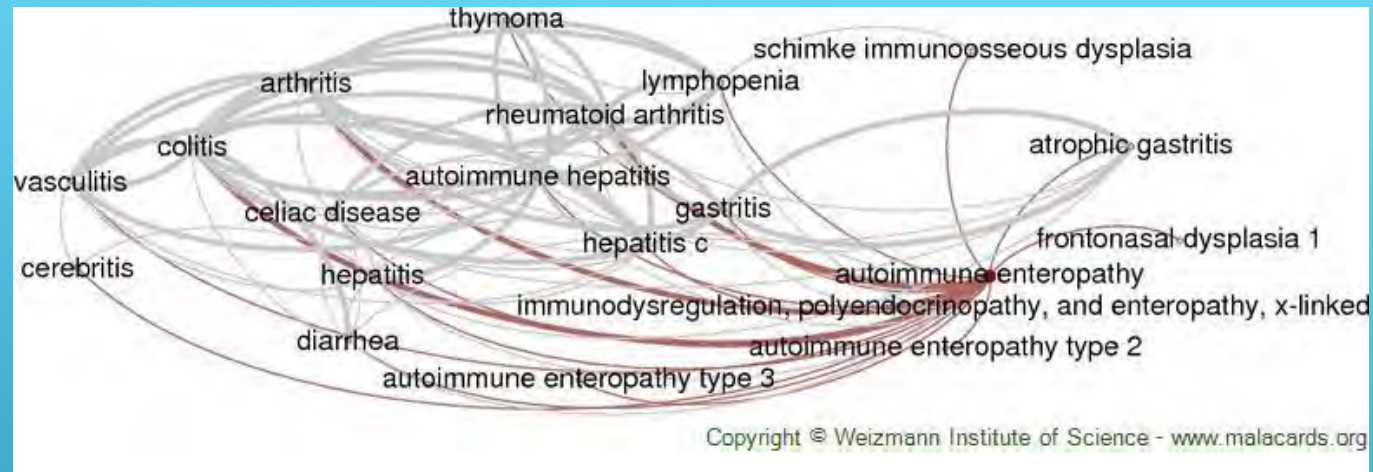
AZ AUTOIMMUN ATROPHIÁS GASTRITIS KLINIKAI JELENTŐSÉGE

AUTOIMMUN ENTEROPATHIA



- ▶ Elhúzódo hasmenés
- ▶ Glutén megvonásra refrakter villus atrophia
- ▶ Anti-enterocyta autoantitestek jelenléte
 - ▶ ADCC?
- ▶ Gyomor, vékony és vastagbél
- ▶ Elsősorban gyerekek, néhány hónapos korban

AIE JELLEMZŐI

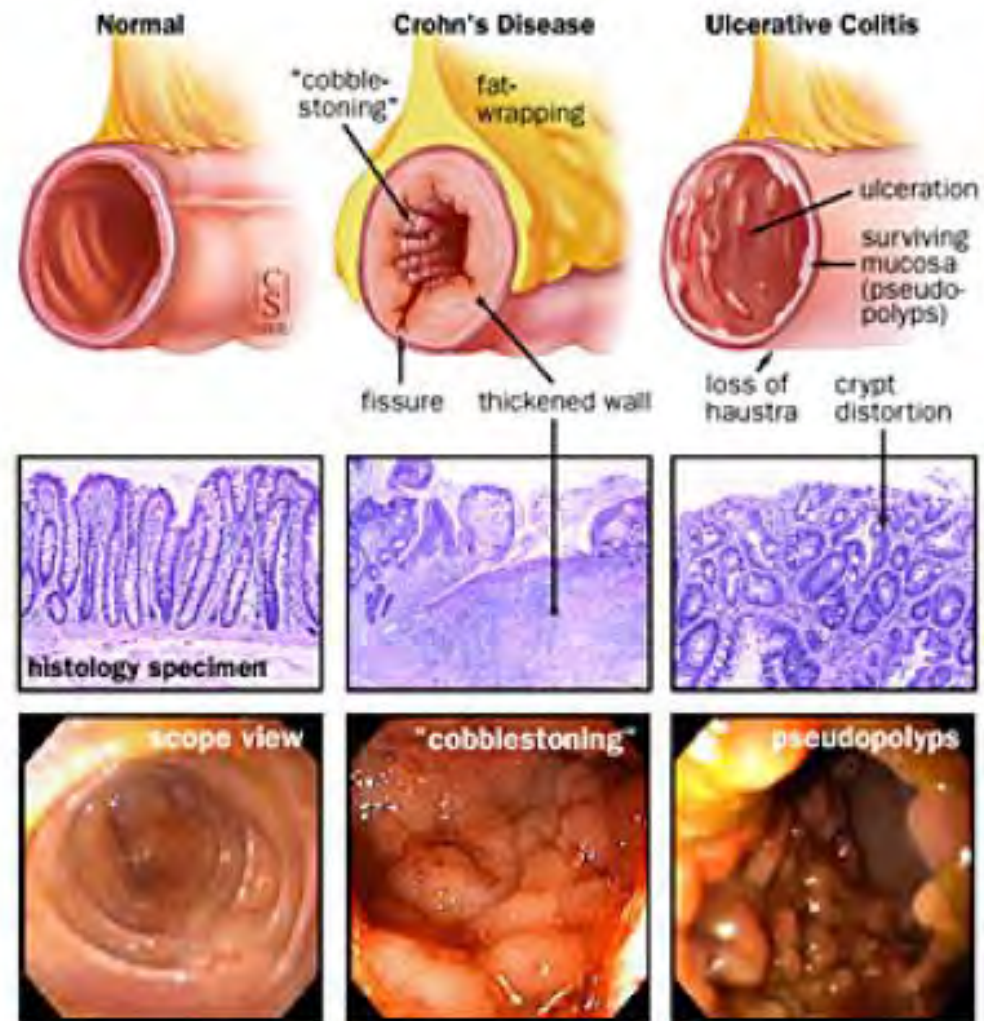


- ▶ IPEX:
 - ▶ Immun diszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött
 - ▶ FOXP3
- ▶ APECED:
 - ▶ Autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ektodermális dystrophia
 - ▶ AIRE

AIE JELENTŐSÉGE

GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG



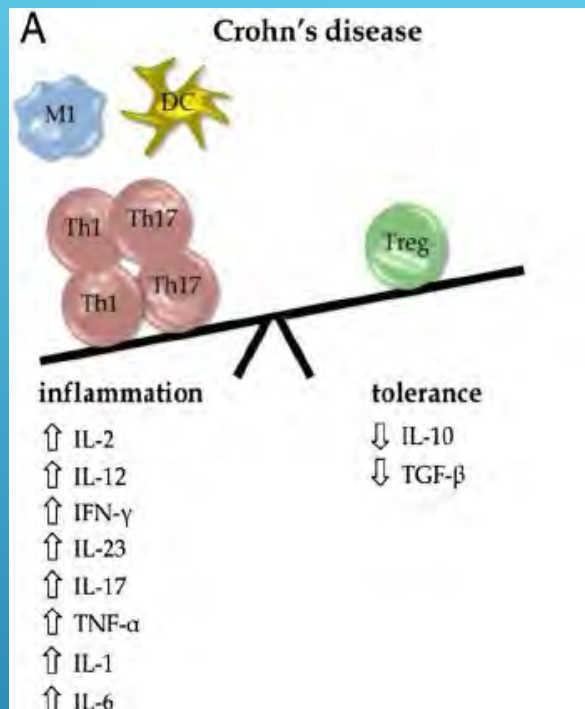


IBD PATHOLOGÁJA

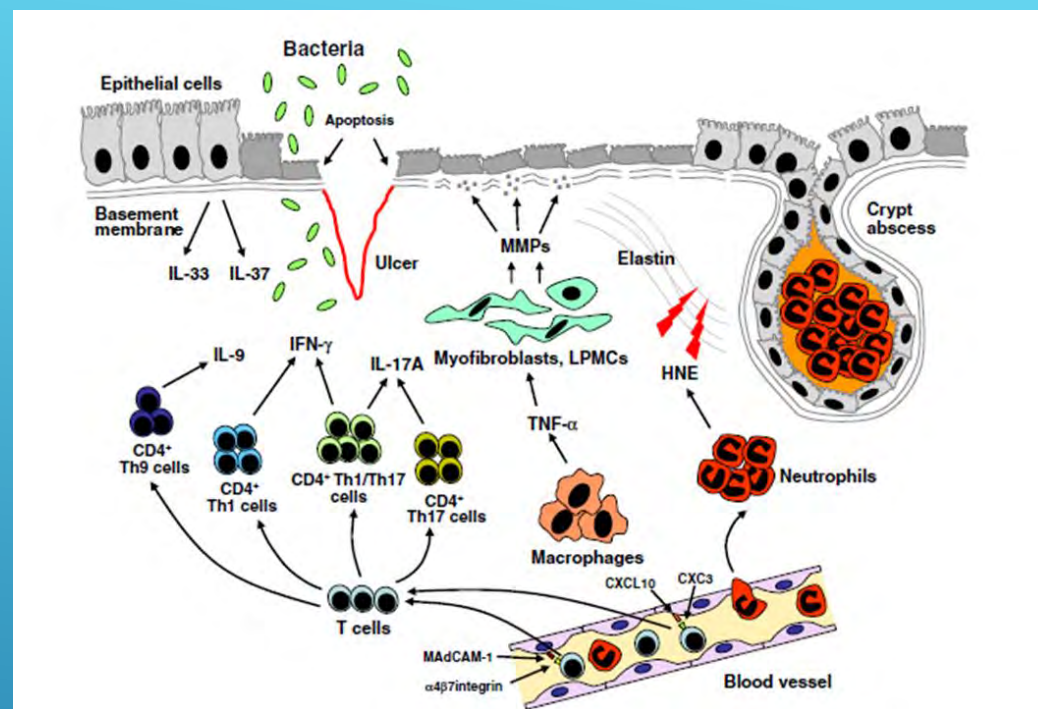
	UC	CB
szegmentális jelleg	0	++
transmuralis jelleg	+/-	++
granulomák	0	+ / ++
fibrosis	+	++
fissurák, fistulák	+/-	++
mesenterium és nyirokcsomók	0	++

KLINIKAI JELLEG

	UC	CB
Diarrhoea	++	++
Rectalis vérzés	++	+
Hasi fájdalom	+	++
Tapintható terime	0	+
Fistulák	+/-	++
Stricturák	+	++
Vékonybél	0	++
Rectum	++	+ / ++
Extraintestinalis manifesztáció	++	++
Toxicus megacolon	+	+ / -
Colectomia utáni recidiva	0	+ / -
Malignitás	+	+ / -



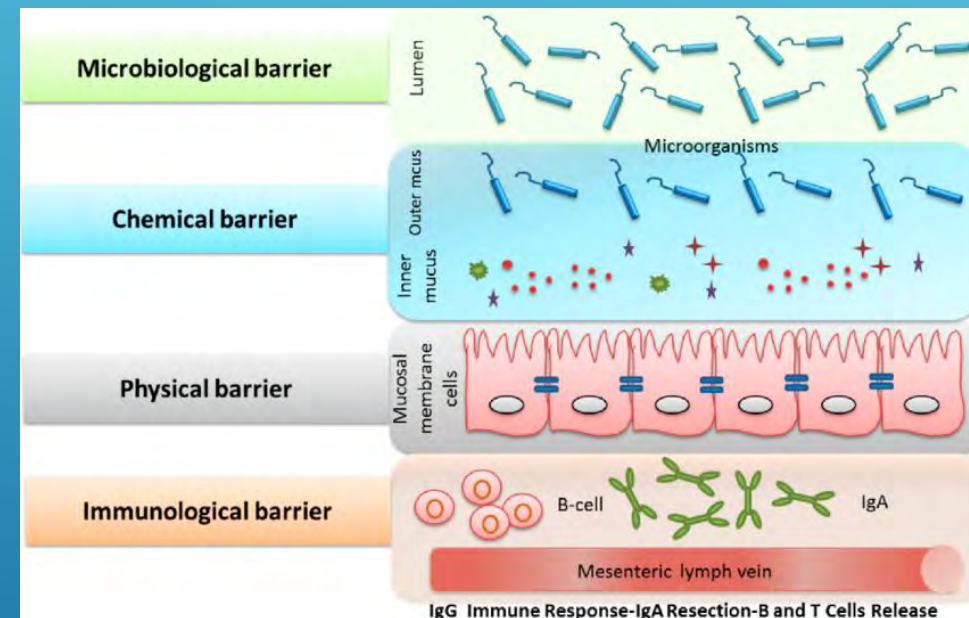
CROHN BETEGSÉG
IMMUNOLÓGIÁJA



COLITIS ULCEROSA
IMMUNOLÓGIÁJA

ELSŐ VONAL: FIZIKAI, KÉMIAI ÉS IMMUNOLÓGIAI BARRIER

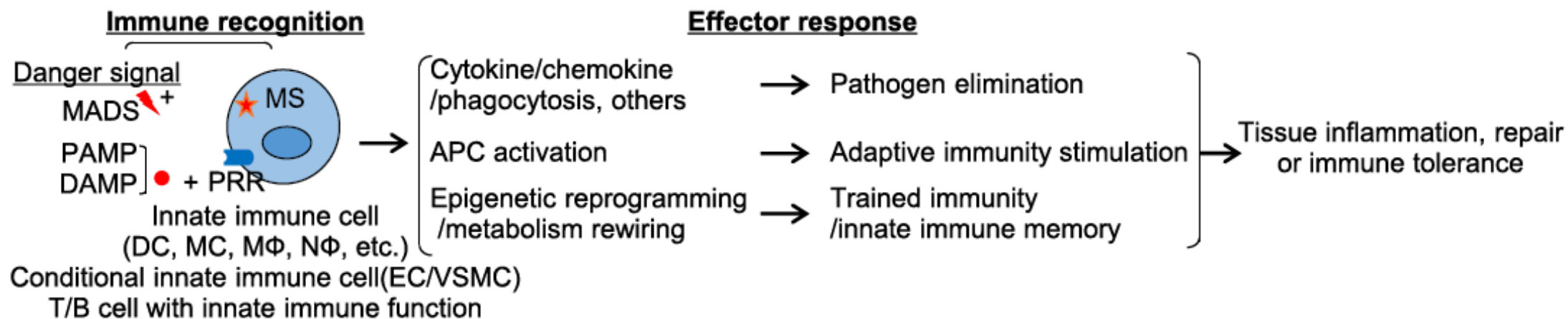
- ▶ Összeköt:
 - ▶ Légzés, víz, makro- és mikronutriens felszívás, kiválasztás
 - ▶ Immunológiai „mintavétel”
- ▶ És elválaszt:
 - ▶ Csillók
 - ▶ Nyák
 - ▶ Motilitás
 - ▶ Lysosim
 - ▶ Sav
 - ▶ Defenzinek
 - ▶ Szekrétoros IgA
 - ▶



MÁSODIK VONAL: VELESZÜLETETT IMMUNITÁS

Szenzor → szignalizáció → effektor funkció

A. Innate immune response



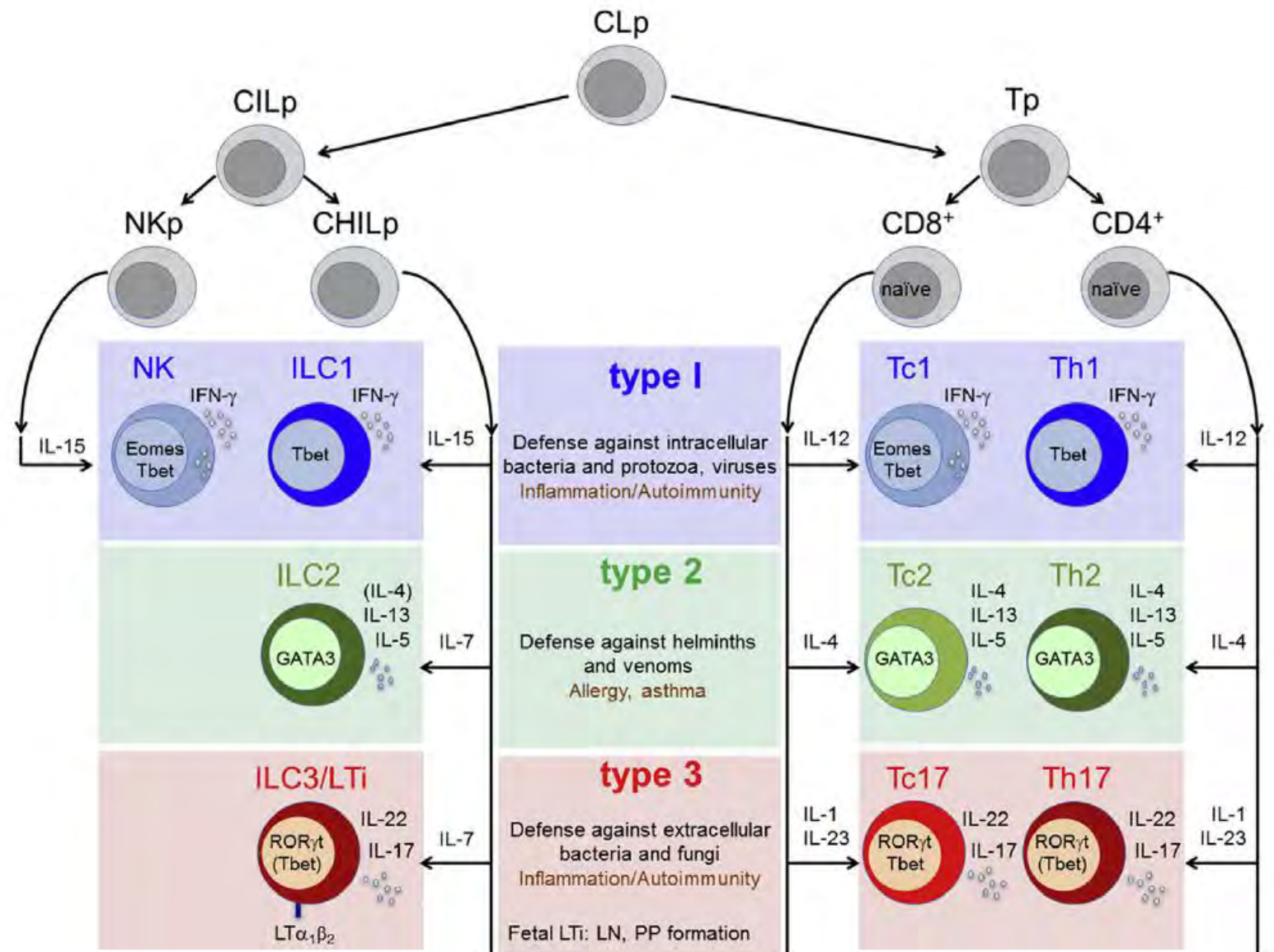
A VELESZÜLETETT IMMUNRENDSZER MIRE VÁLASZOL?

- Annu Rev of Pathol Mech
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847>

PAMP	DAMP	LAMP
Lpopoliszacharid (LPS) Bakteriális lipoproteinek és lipopeptidek Porinok Peptidoglikán Lipotecholsavak Lipoarabinomannán és mikolsavak Mannózban gazdag glikánok Flagellin Bakteriális és vírusos nukleinsav, metilálatlan citozin-guanin dinukleotid vagy CpG szekvenciákat (egy citozin, amelyből hiányzik a metil- vagy CH3-csoport, és egy guanin mellett található) N-formil-metionin, a bakteriális fehérjékben közös aminosav Kettős szálú virális RNS Lipotecholsavak, glikolipidek és zimoan Foszforilkolin és más lipidek	Sejtmag: Double-stranded DNA HMGB1 Histones SAP130 Mitokondrium: Mitochondrial DNA (136) Mitochondrial N-formyl peptides Cytochrome c Citoszol: ATP S100 Ca-kötő fehérje K ⁺ ions CIRBP Thioredoxin hsp60, hsp70, hsp90, gp96, calreticulin Defensinek Galectinek Extracelluláris: Rövid fragmensű hyaluron Biglycan Versican Heparan sulfate Extracelluláris mátrix, Kollagén, elasztin, laminin fragmensek	Endogén: Koleszterin Glikációs végtermékek Húgysav, mononátrium urát kristályok Kalcium pyrophosphate dihidrát Oxidált lipoproteinek Prionok and prion-szerű fehérjék veszély szignálok (pl., β -amyloid) Exogén: Szilikon partikulumok azbeszt Biológiai anyagok Életmód: Pszichológiai stresszorok

AZ IMMUNVÁLASZ SZERVEZŐDÉSE

Journal of Allergy and
Clinical Immunology
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.001>



SELYE JÁNOS

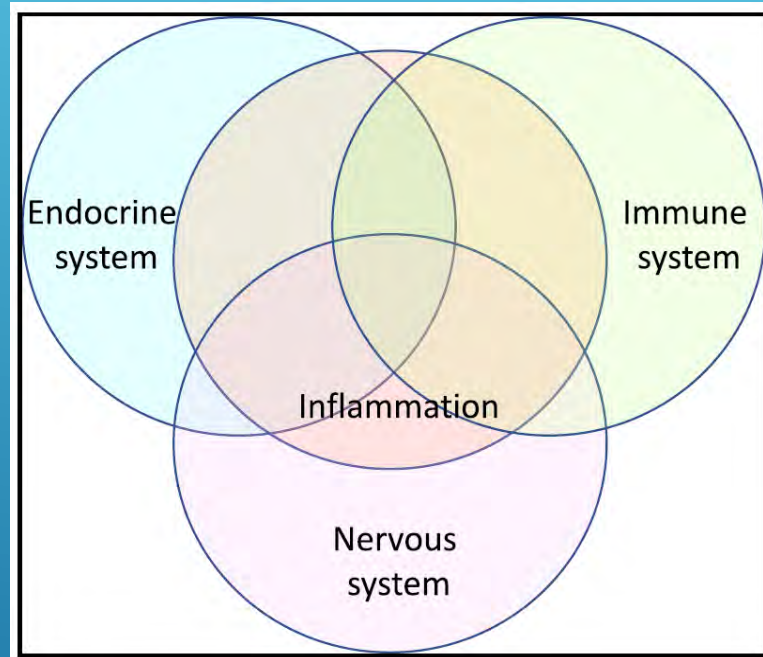
ÉLETÜNK ÉS A STRESS

NEGYEDIK KIADÁS

Selye János



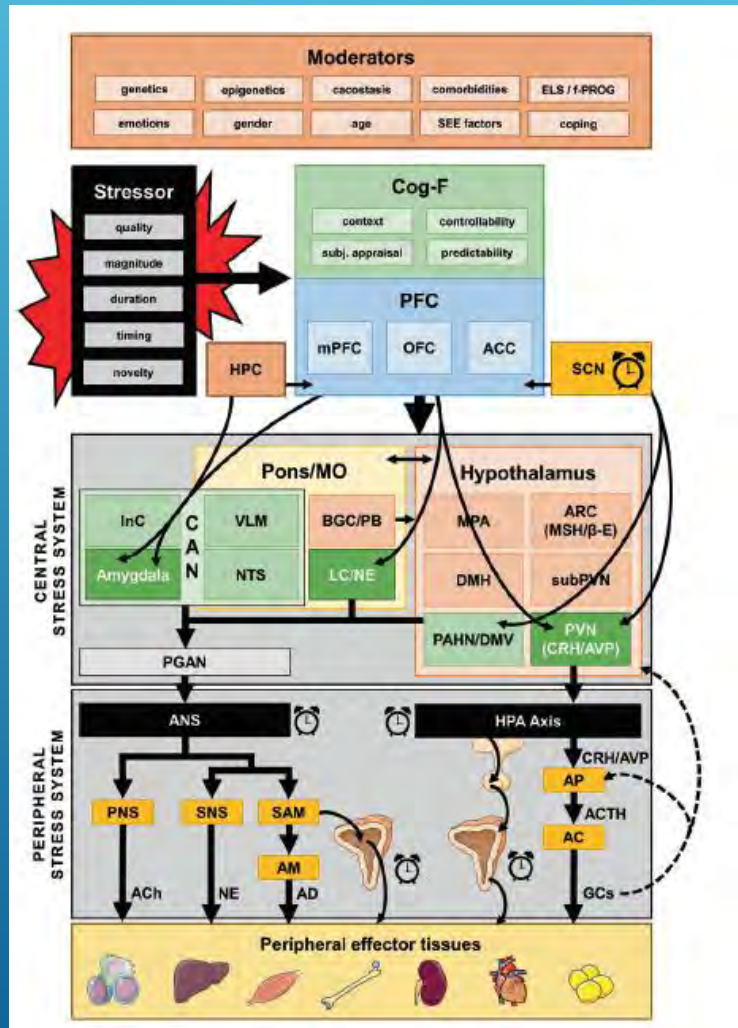
AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST 1966



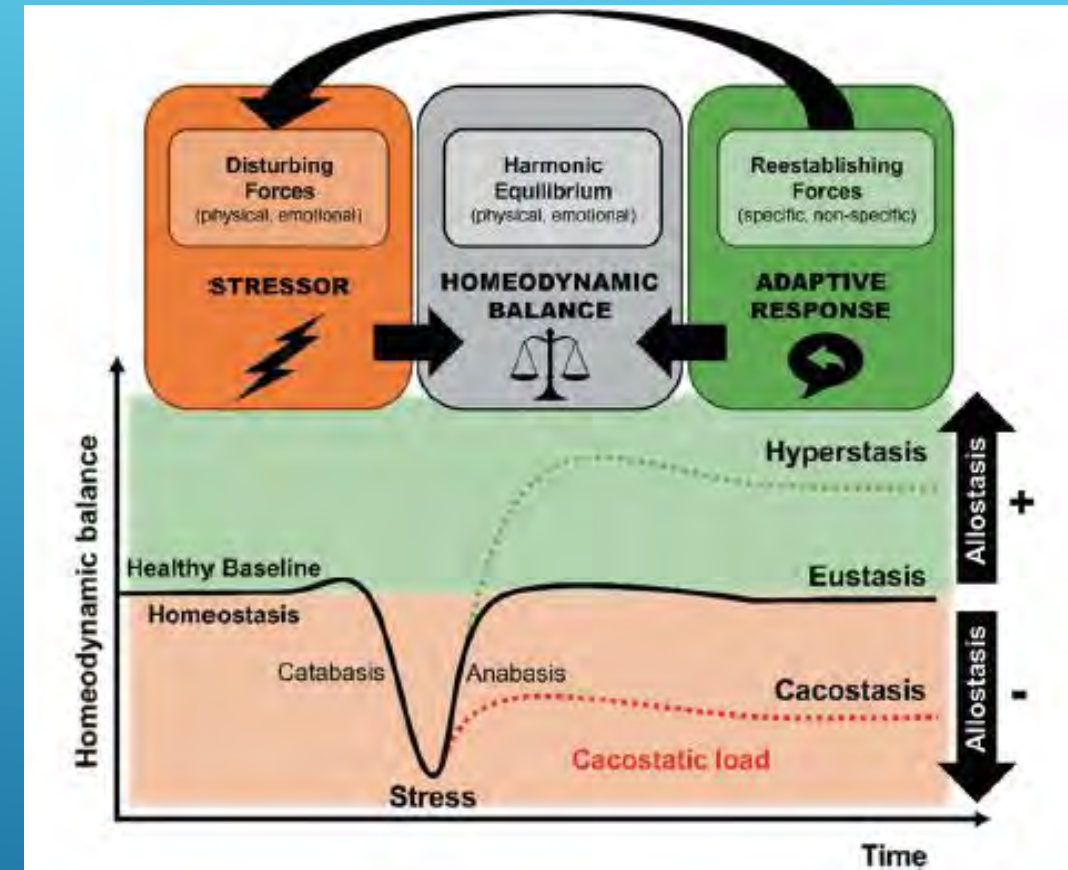
A GYULLADÁS A HOMEOSTATI CUS HÁLÓZAT RÉSZE

Immunity,
doi:10.16/j.immuni.2022
.03.016

A STRESSZRENDSZER EFFEKTORAI ÉS A STRESSZREAKCIÓ KÖVETKEZMÉNYEI

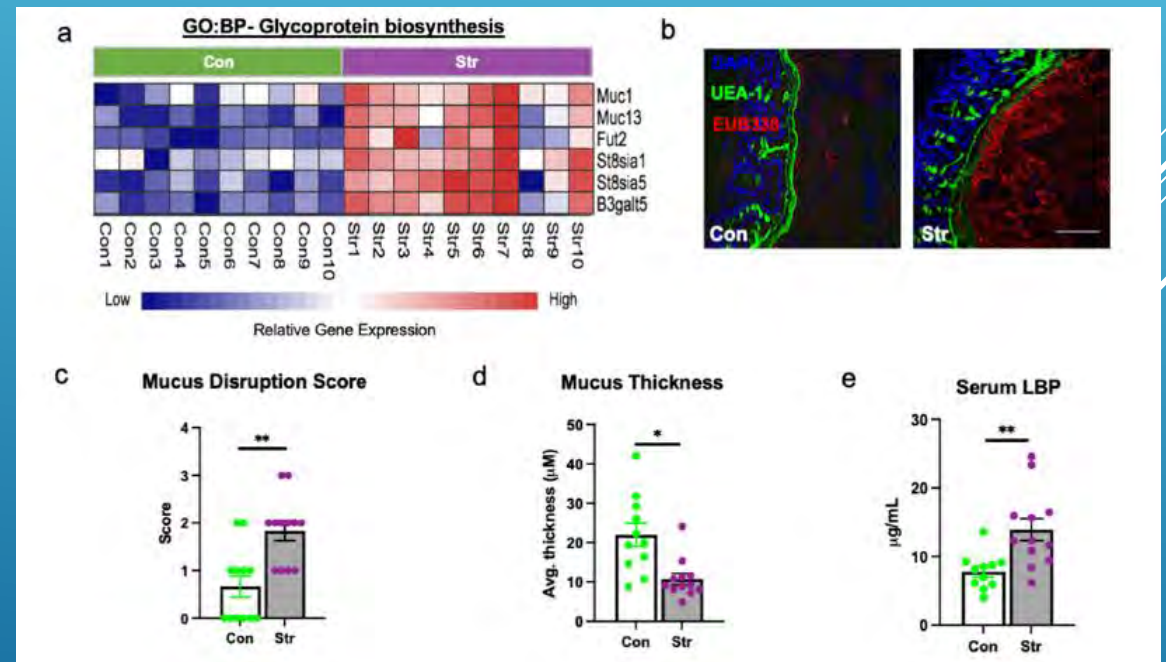
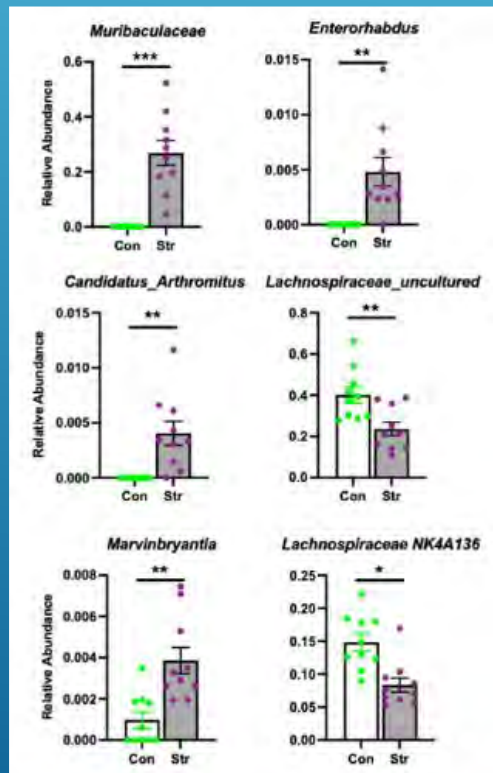


A stresszreakció
vertikálisan és
horizontálisan
kondicionálható!
Neuro- vs. perifériás
gyulladás

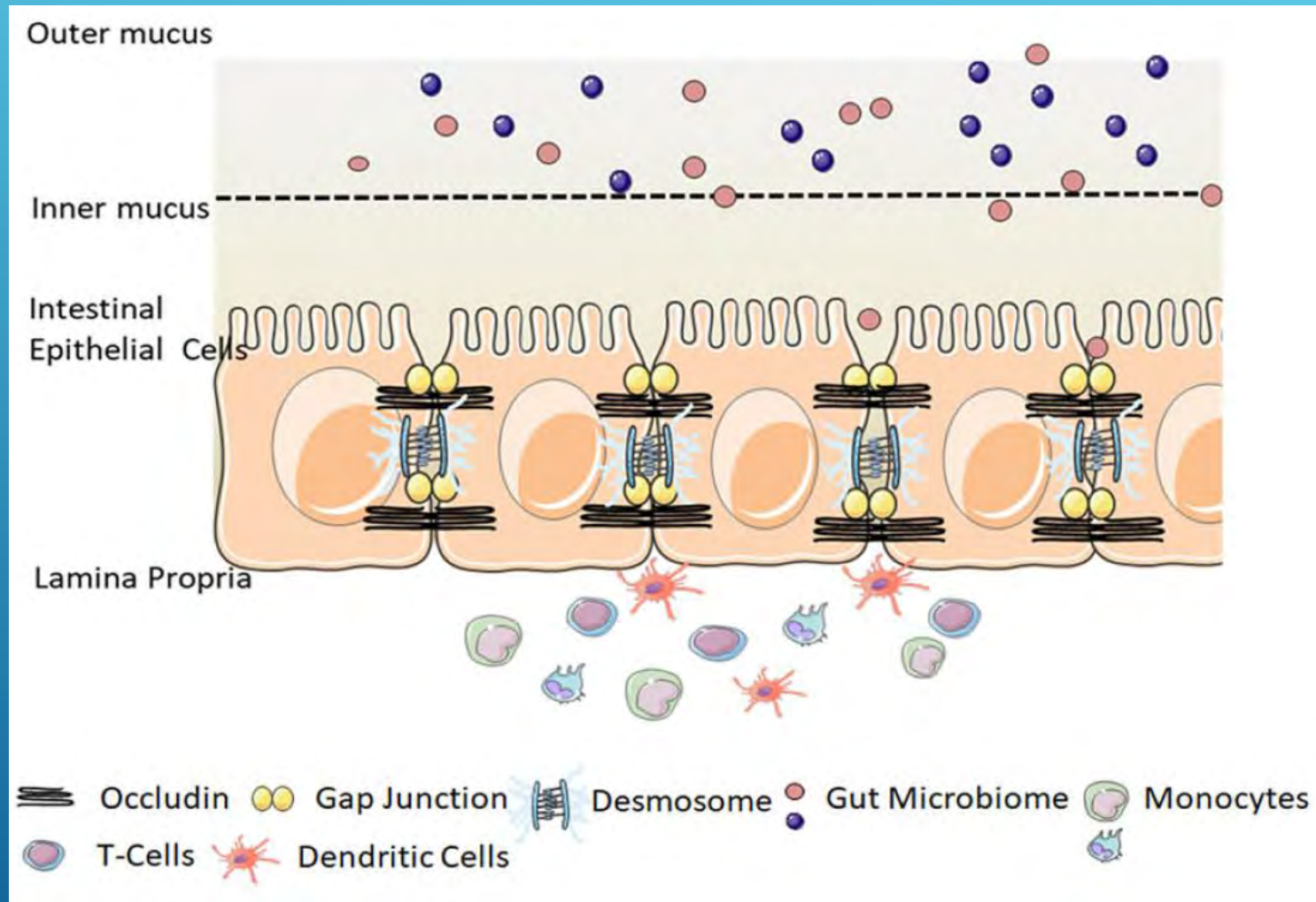


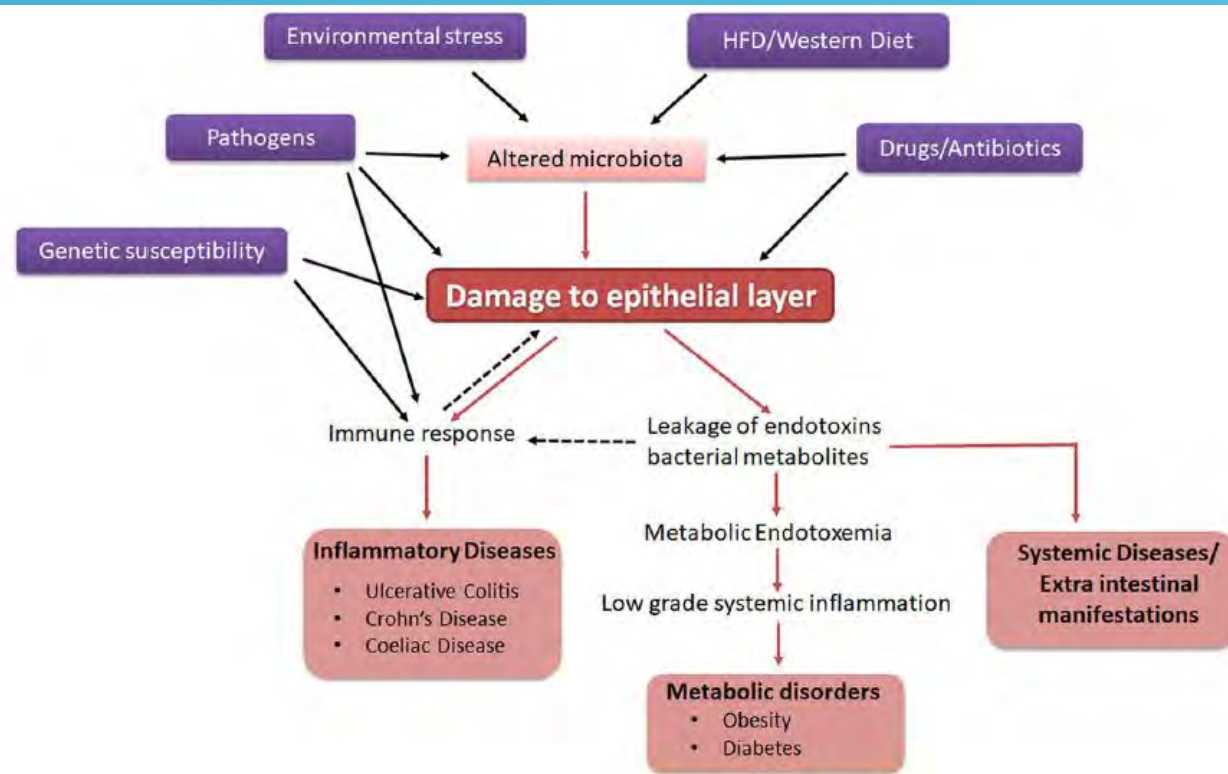
NEUROPSZICHOLOGIAI STRESSZ

GUT MICROBES 2022, VOL. 14, NO. 1, e2035661 (19 pages)
<https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2035661>



AZ INTESTINÁLIS BARRIER



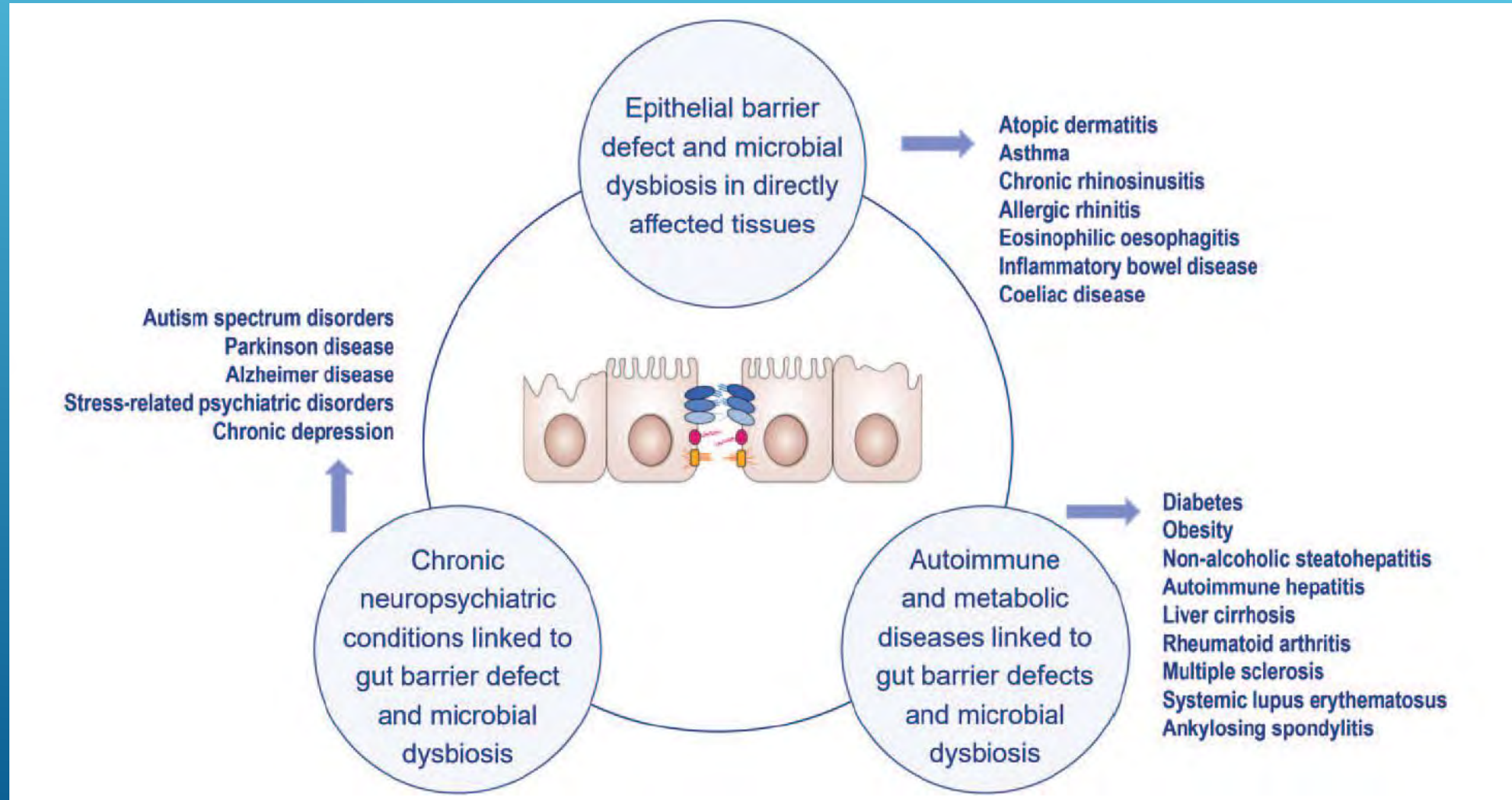


A GASTROINTESTINÁLIS BARRIER INTEGRITÁSÁN AK ÉPSÉGE

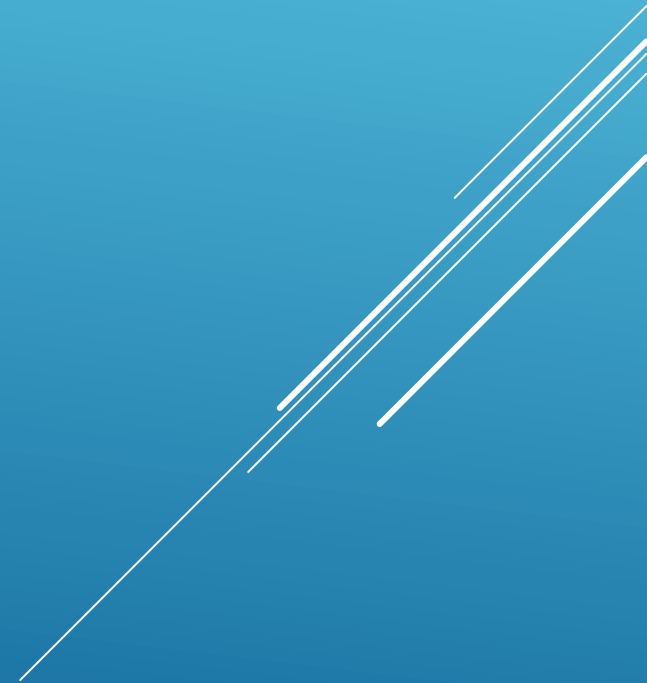
Experimental &
Molecular Medicine
(2018) 50:103 DOI
10.1038/s12276-018-
0126-x

TRANSZLÁCIÓ: ELMÉLET →→ KLINIKUM

Chinese Medical Journal
2022;135(5) Chinese Medical
Journal 2022;135(5)

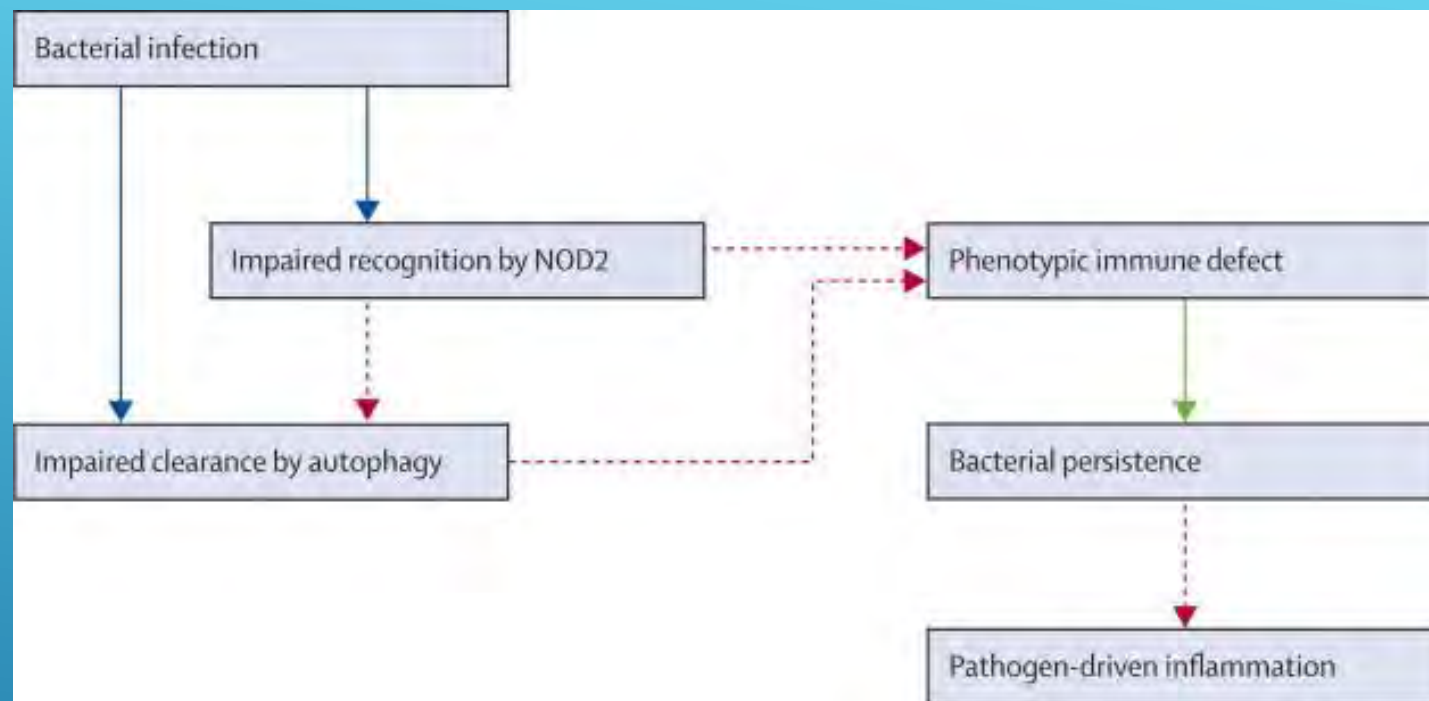


LEHET-E AZ IBD IMMUNHIÁNYOS
ÁLLAPOT?





Immunosenescencia:
Az adaptív immunrendszer folyamatai gyengülnek.
A veleszületett immunrendszer folyamatai erősödnek.



A CROHN BETEGSÉG BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSRE ADOTT CSÖKKENT MUCOSALIS IMMUNVÁLASZ -2009

MILYEN EGYÉB IMMUN
DISZREGULÁCIÓVAL SZÁMOLHATUNK
MÉG?



Crohn's disease

Th1 > Th2

Cytokine profile: IFN- γ , IL-2, TNF- β

Ulcerative Colitis

Th2 > Th1

Cytokine profile: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13

**INFLAMMATORY
BOWEL
DISEASE**

Th1 > Th17

Th17 < Th2



Th17 > Treg

Modulatory properties of microbiota
Increase Treg population
Anti-inflammatory properties



Th17/Treg disturbance
Loss of tolerance for microbiota
Proinflammatory processes

Microbiota



Table 1 Target antigens and positive rates of antibody markers in inflammatory bowel disease

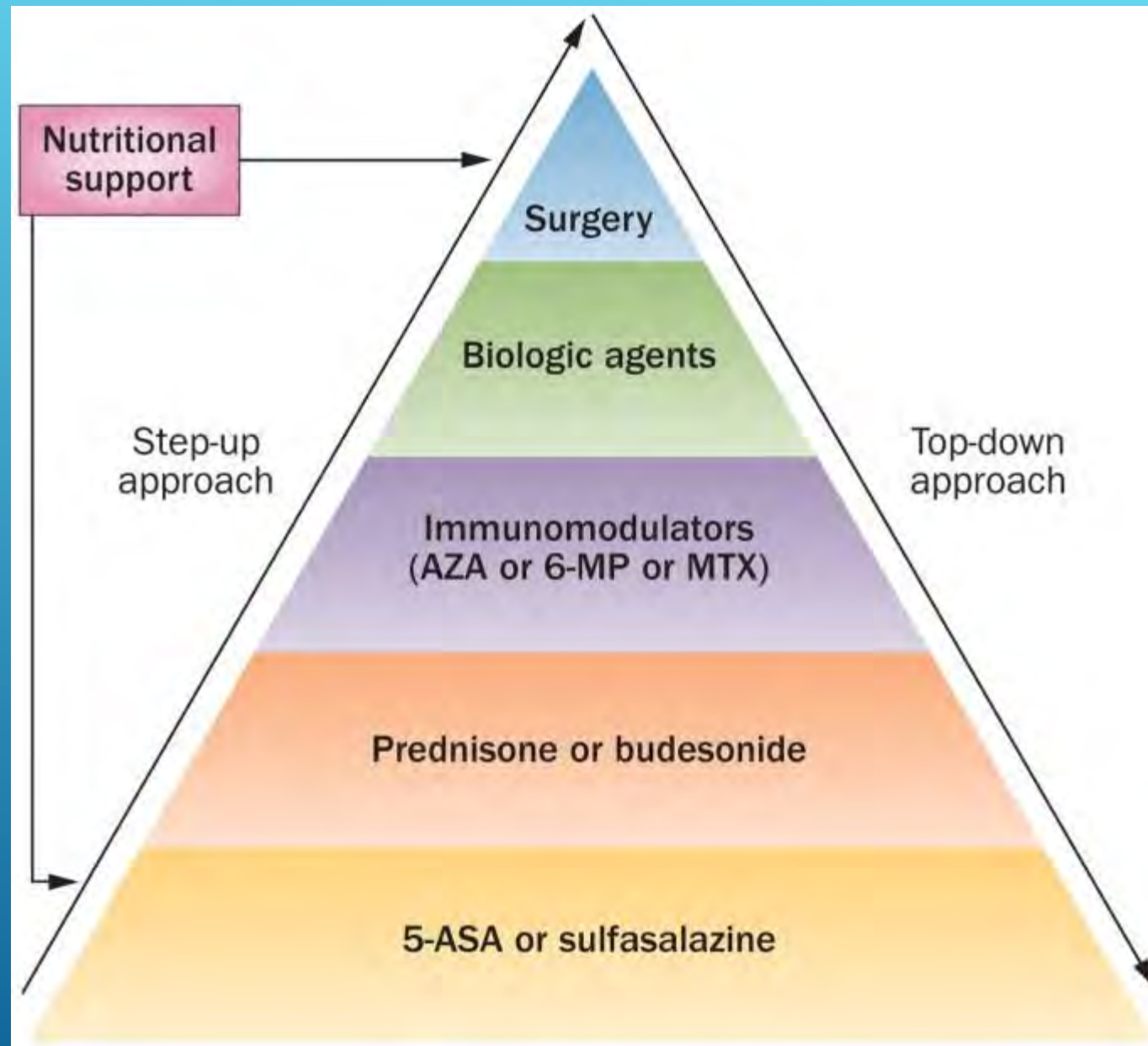
Antibody	Target antigen	Positive rate	
		Crohn's disease	Ulcerative colitis
Auto-antibody			
<u>pANCA</u>	Nuclear histone 1 of polymorphonuclear leukocytes	10%-15%	60%-70%
Anti-pancreas antibody	A trypsin-sensitive protein in pancreatic juice	20%-40%	About 10%
Microbial antibody			
ASCA	Mannan in the cell wall of bakers' yeast	60%-70%	10%-15%
ACCA	Chitobioside in the cell wall of yeasts and bacteria	20%-40%	About 10%
ALCA	Laminaribioside in the cell wall of yeasts, fungi, wheat and algae	20%-40%	About 10%
AMCA	Mannobioside in the cell wall of microorganisms	-	-
Anti-OmpC antibody	Outer-membrane protein OmpC of <i>Escherichia coli</i>	55%	5%-10%
Anti-Cbir1 antibody	Flagellin, a component of the flagella of indigenous bacteria in colitis mice	55%	10%
Anti-I2 antibody	I2 component of <i>Pseudomonas fluorescens</i> in mononuclear cells in the intestinal mucosa in Crohn's disease	55%	10%

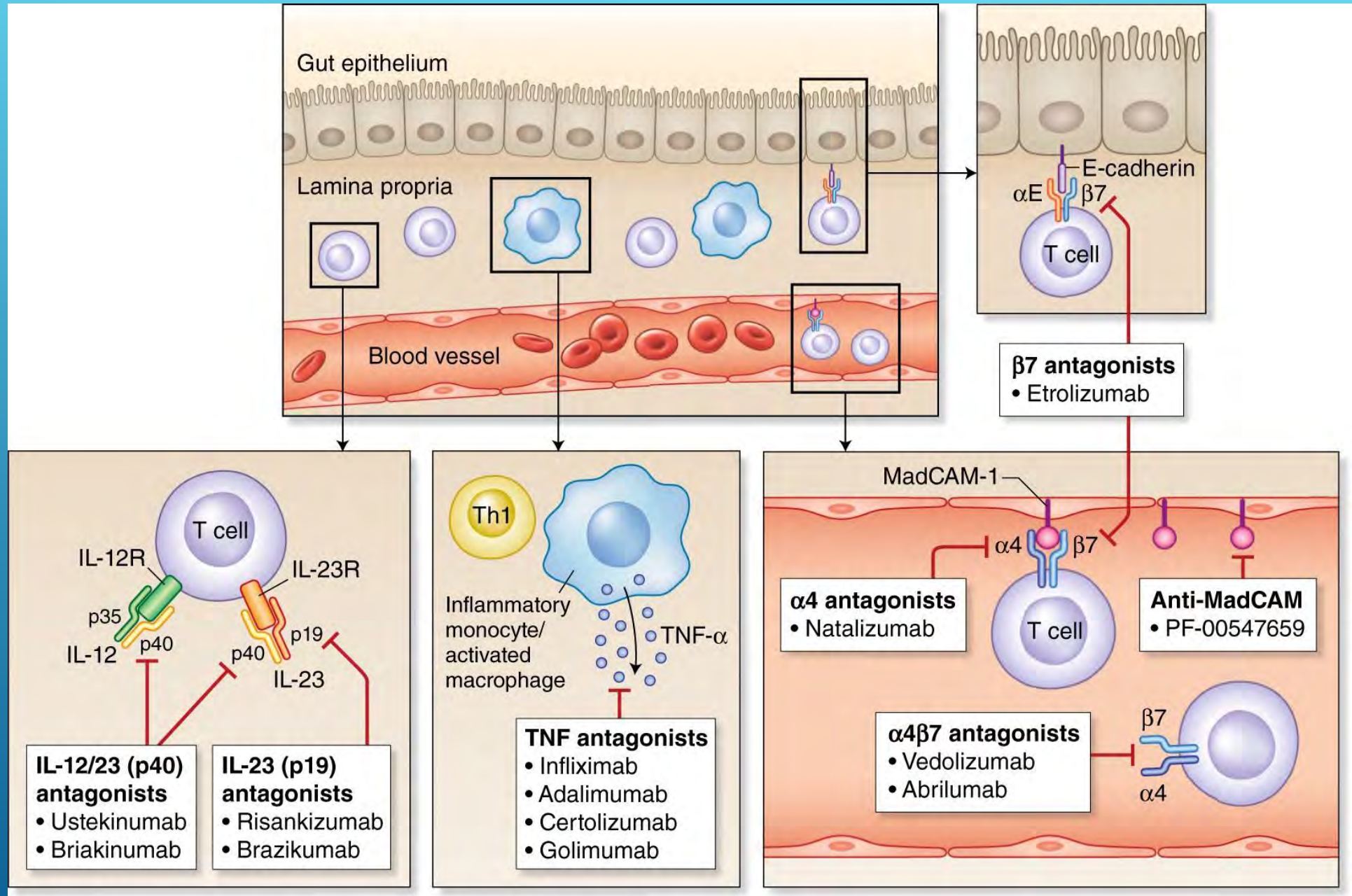
pANCA: Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ASCA: Anti-Saccharomyces cerevisia antibody; ACCA: Anti-chitobioside carbohydrate antibody; ALCA: Anti-laminaribioside carbohydrate antibody; AMCA: Anti-mannobioside carbohydrate antibody; OmpC: Outer-membrane porin C.

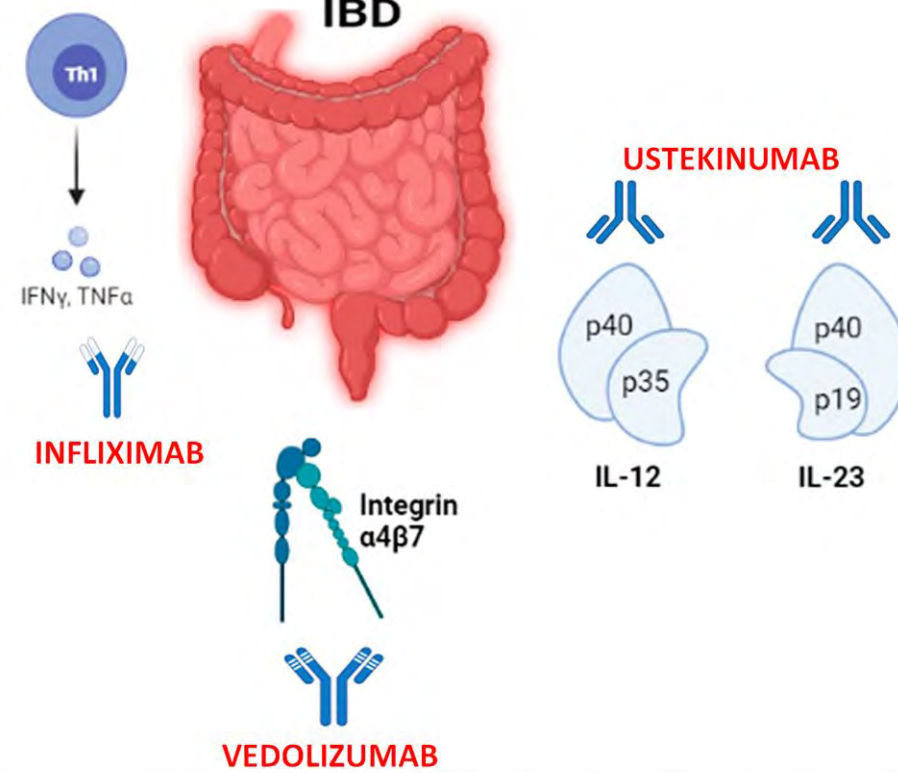
Mitsuyama K et al.: Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016 January 21; 22(3): 1304-1310

TERÁPIA









Type of Antibody	Suffix	Anti-TNF- α	Anti-Integrin	Anti-Cytokine
	Murine	-omab		
	Human	-umab	Adalimumab (CD, UC) Golimumab (UC)	Ustekinumab (CD, UC)
	Chimeric	-ximab	Infliximab (CD, UC)	
	Humanized	-zumab	Certolizumab pegol (CD) Natalizumab (CD) Vedolizumab (CD, UC)	



Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource

Christina Kapizioni,^{a,b,*} Rofaida Desoki,^{a,c,*}  Danielle Lam,^{a,d}  Karthiha Balendran,^{a,e}
Eman Al-Sulais,^{a,f} Sreedhar Subramanian,^a Joanna E. Rimmer,^g Juan De La Revilla Negro,^a
Holly Pavey,^{h,i} Laetitia Pele,^{j,k} Johanne Brooks,^{l,m} Gordon W. Moran,ⁿ  Peter M. Irving,^{o,p} 
Jimmy K. Limdi,^{q,r} Christopher A. Lamb,^{s,t}  UK IBD BioResource Investigators, Miles Parkes,^a 
Tim Raine^a 

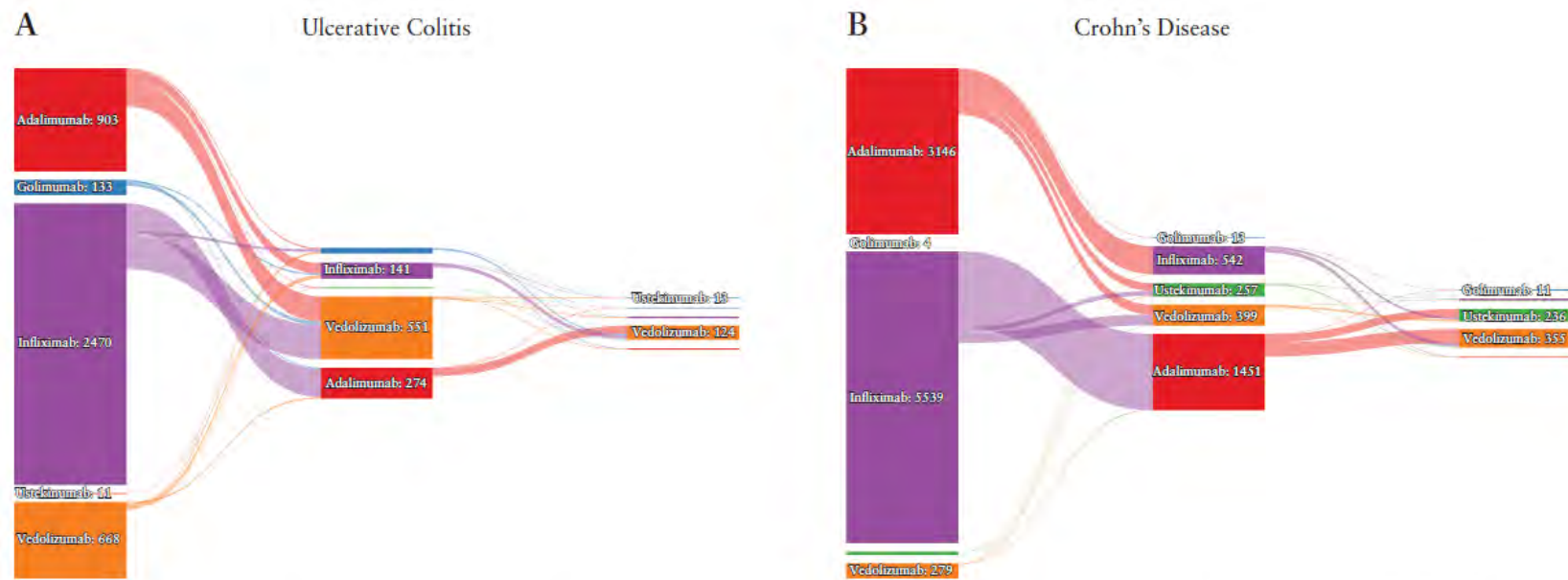
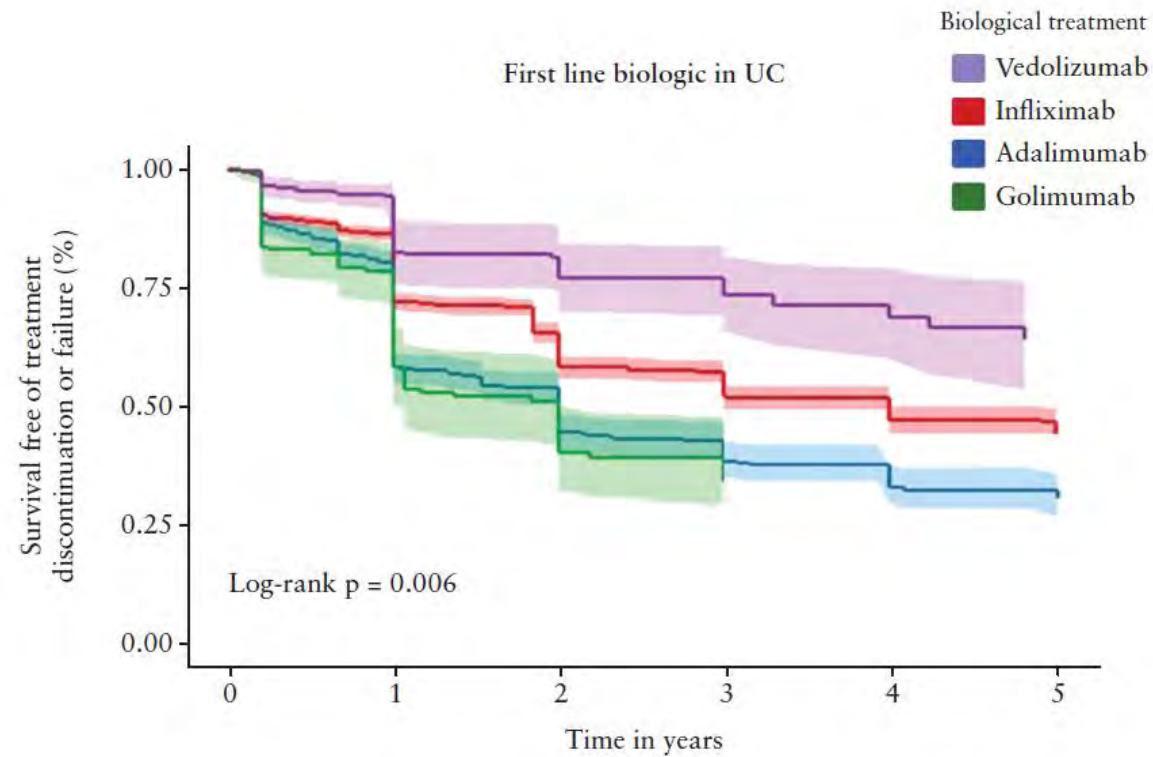


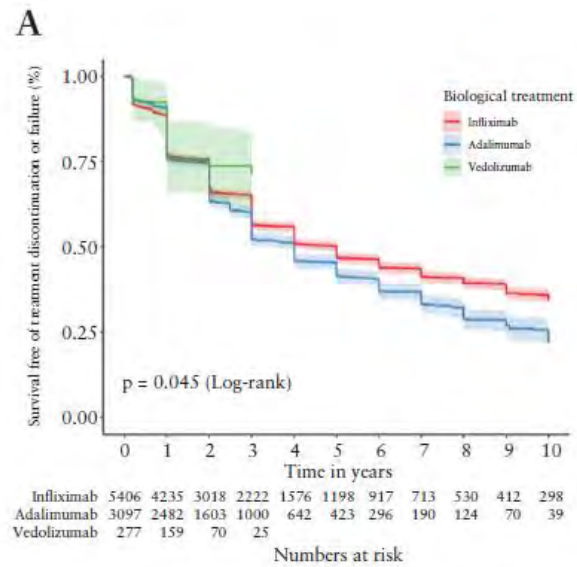
Figure 1. Sequence and frequency of biologic selection for patients with Crohn's disease [CD] and ulcerative colitis [UC] in the UK IBD BioResource. Sankey diagrams represent frequency of selection in different lines of therapy in patients with UC [A] and CD [B].



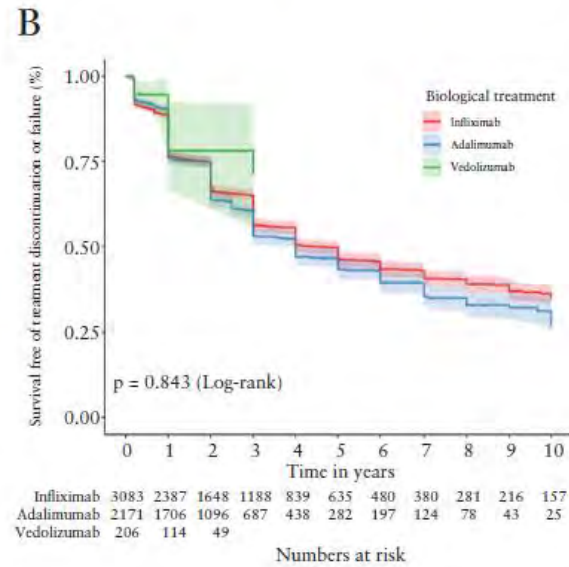
Infliximab	2339	1549	775	471	304	188
Adalimumab	864	545	220	111	61	29
Golimumab	143	95	45	19	11	6
Vedolizumab	621	354	144	62	31	16

Numbers at risk

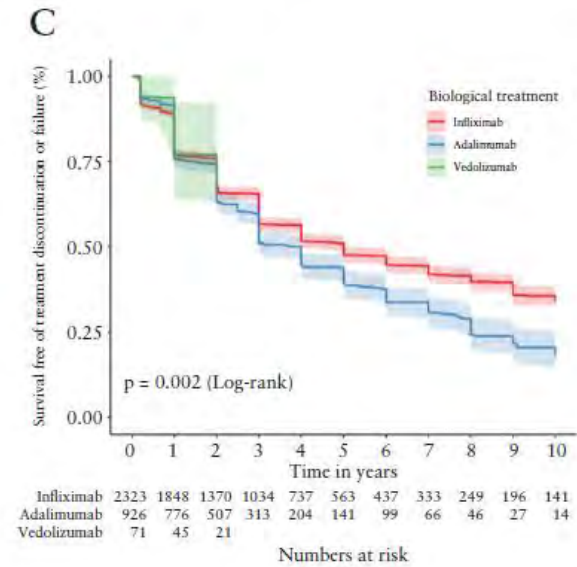
First line biologic in all CD



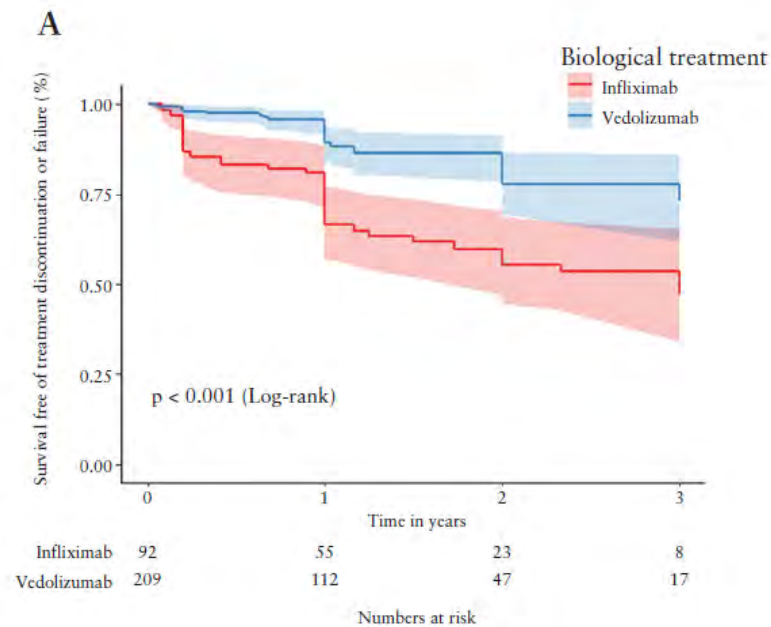
First line biologic in CD without perianal involvement



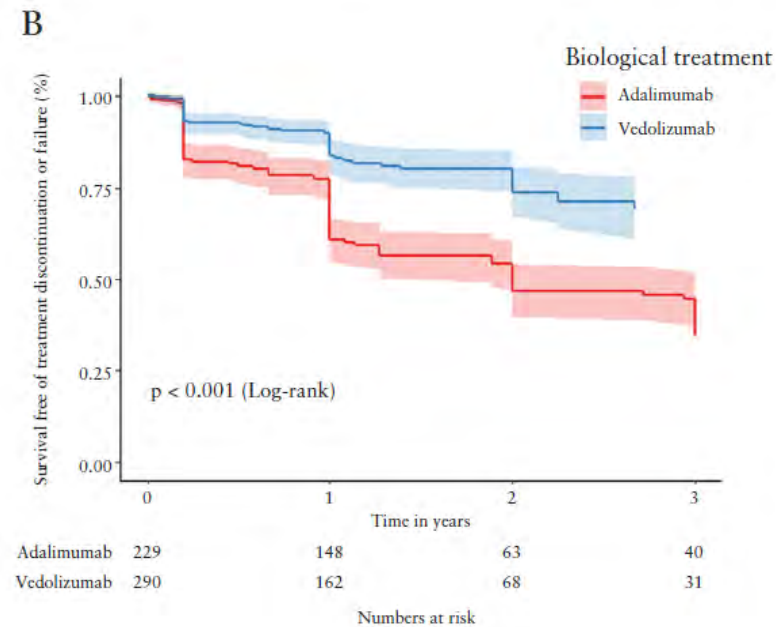
First line biologic in CD with perianal involvement



Second line biologic in UC after adalimumab

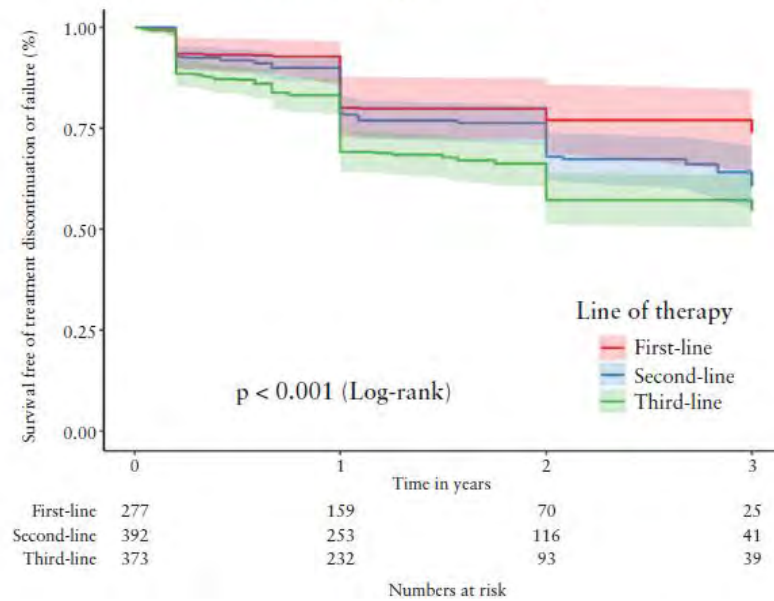


Second line biologic in UC after infliximab



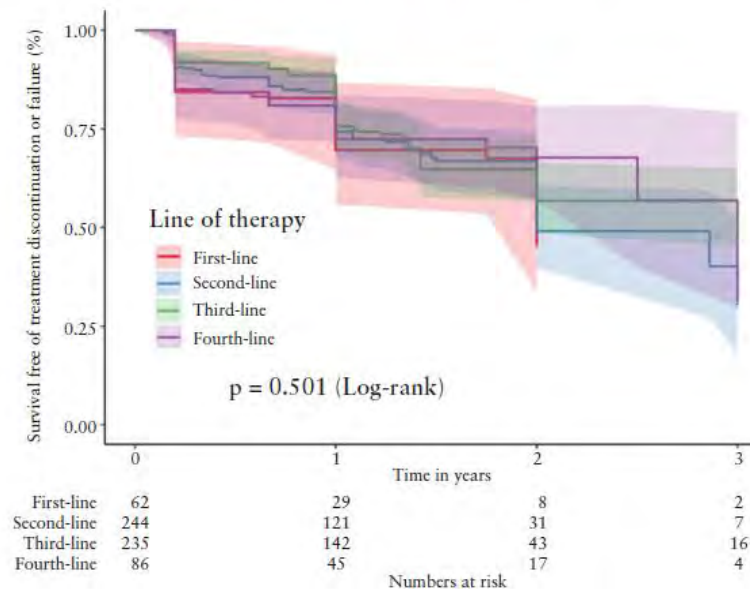
A

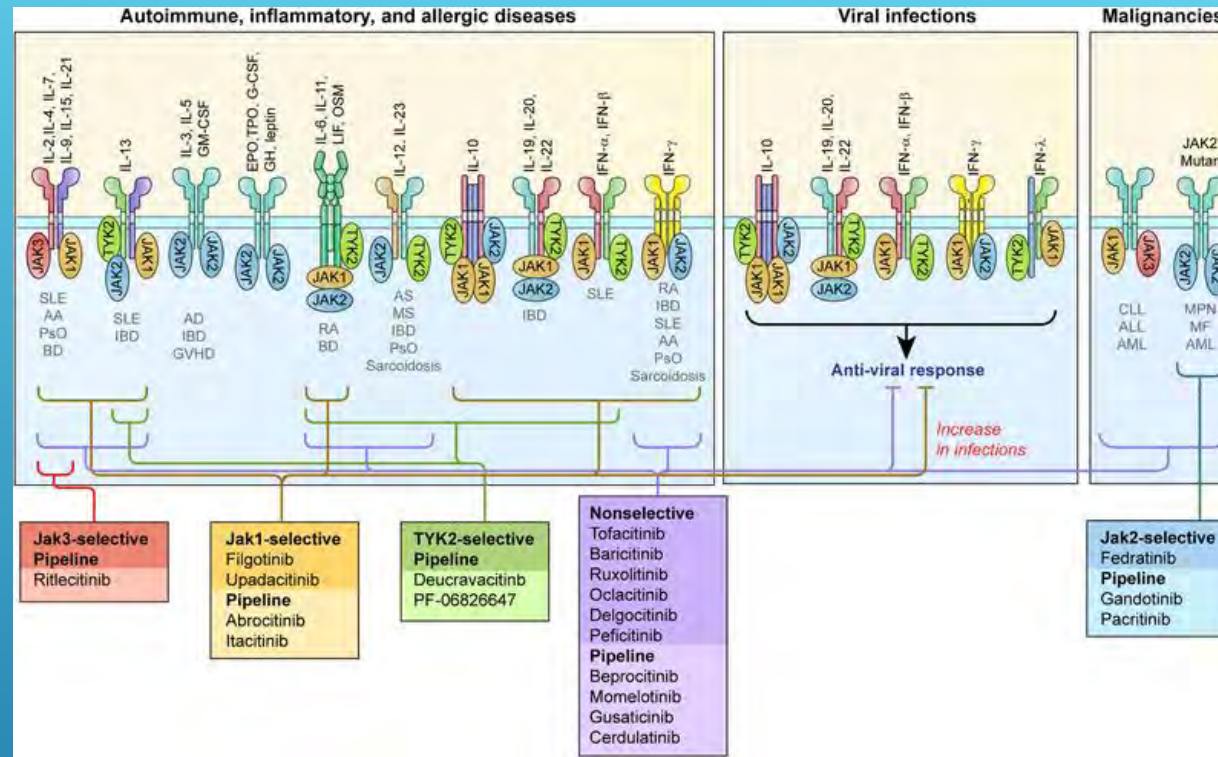
Effectiveness of VDZ in CD by line of therapy



B

Effectiveness of UST in CD by line of therapy

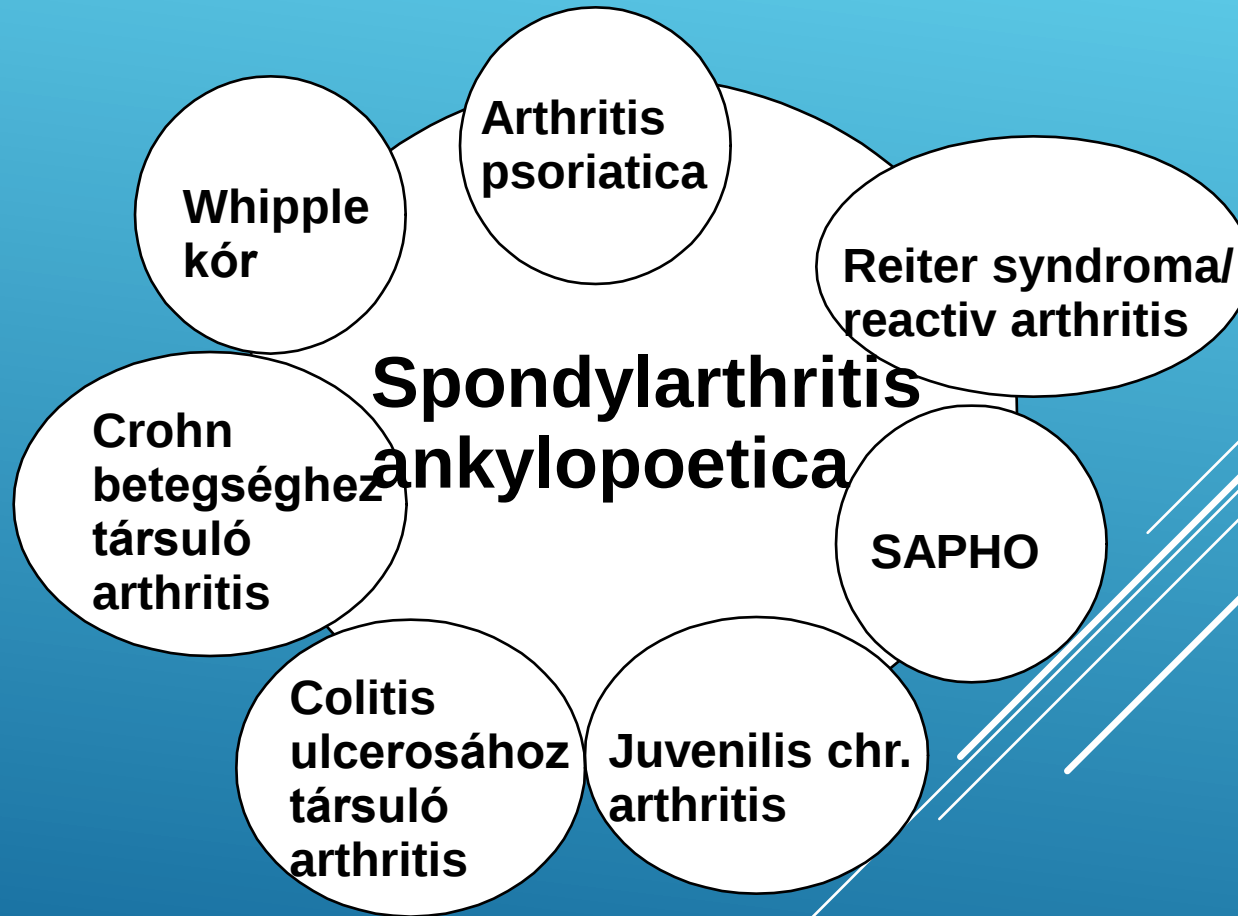




JAK GÁTLÁS

TABLE 1 JAK inhibitors approved or in current development for IBD.

Drug	Target	Gut selectivity	IBD type	Status
Tofacitinib	JAK1/JAK3	No	CD UC	Phase 2 completed (NCT00615199, NCT01393626) FDA/EMA approved
Peficitinib	JAK1/JAK3	No	CD UC	No studies Phase 2 completed (NCT01959282)
Upadacitinib	JAK1	No	CD UC	Phase 3 completed (NCT03345836), active not recruiting (NCT03345823) FDA/EMA approved
Filgotinib	JAK1	No	CD UC	Phase 3 active, not recruiting (NCT02914561), enrolling by invitation (NCT02914600) EMA approved, FDA rejected
Izencitinib (TD-1473)	pan-JAK	Yes	CD UC	Phase 2 terminated (NCT03635112) Phase 2b/3 terminated (NCT03758443)
Ivarmacitinib (SHR0302)	JAK1	No	CD UC	Phase 2 completed (NCT03677648) Phase 2 completed (NCT03675477)
OST-122 (Oncostellae)	JAK3/TYK2/ARK5	Yes	CD UC	No studies Phase 1b/2a recruiting (NCT04353791)
Deucravacitinib (BMS-986165)	TYK2	No	CD UC	Phase 2 recruiting (NCT03599622) Phase 2 active, not recruiting (NCT03934216)
Brepocitinib (PF-06700841)	JAK1/TYK2	No	CD UC	Phase 2 active, not recruiting (NCT03395184) Phase 2 completed (NCT02958865)
Ritlecitinib (PF-06651600)	JAK3	No	CD UC	Phase 2 active, not recruiting (NCT03395184) Phase 2 completed (NCT02958865)



SPONDYLARTHROPATHIÁKKAL JÁRÓ GASTROINTESTINÁLIS BETEGSÉGEK:

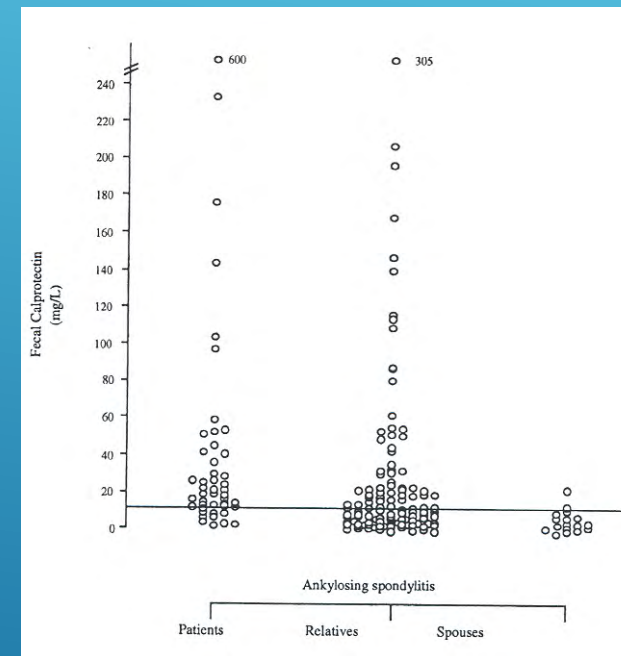
- ▶ Acut bakteriális fertőzések
- ▶ Giardiasis és amobiasis
- ▶ CU és CB
- ▶ Whipple betegség
- ▶ Cöliákia
- ▶ Jejunoilealis bypass syndroma
- ▶ Subclinicus léziók: NSAID!

AZ INTESTINÁLIS INFLAMMATIO ELŐFORDULÁSA SPONDYLARTHROPATHIAKBAN:

Vizsgálat	Spondylitis ankylopoetica	Reactiv arthritis	Control 1	Control2
<i>Mielants et al.</i>				
Macroscopos eltérés	30-38	30-46	0	
Microscopos eltérés	56-69	64-89	0-2	
<i>Porzio et al.</i>				
Macroscopos eltérés	26	10	0	9
Microscopos eltérés	22	23	0	28
<i>Leirisalo-Repo et al.</i>				
Macroscopos eltérés	49	37	18	0
Microscopos eltérés	41	31	55	28
<i>Simenon et al.</i>				
Macroscopos eltérés	38		6	0
Microscopos eltérés	67		12	16
<i>Lee et al.</i>				
Macroscopos eltérés	29			
Microscopos eltérés	58			
<i>Grillet et al.</i>				
Macroscopos eltérés	29	17	4	
Microscopos eltérés	25	17	4	

SPONDYLITIS ANKYLOPETICAS BETEGEK CSALÁDI VIZSGÁLATA:

- ▶ Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek első fokú hozzátartozóinál subclinicus intestinális inflammatio észlelhető.
- ▶ Ennek szerepe van a sacroiliacalis radiológiai eltérések kialakulásában
- ▶ Az öröklődésben egy major additív gén játszik szerepet
- ▶ Nem a HLA B27!



ÍZÜLETI ÉRINTETTSÉG GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN:

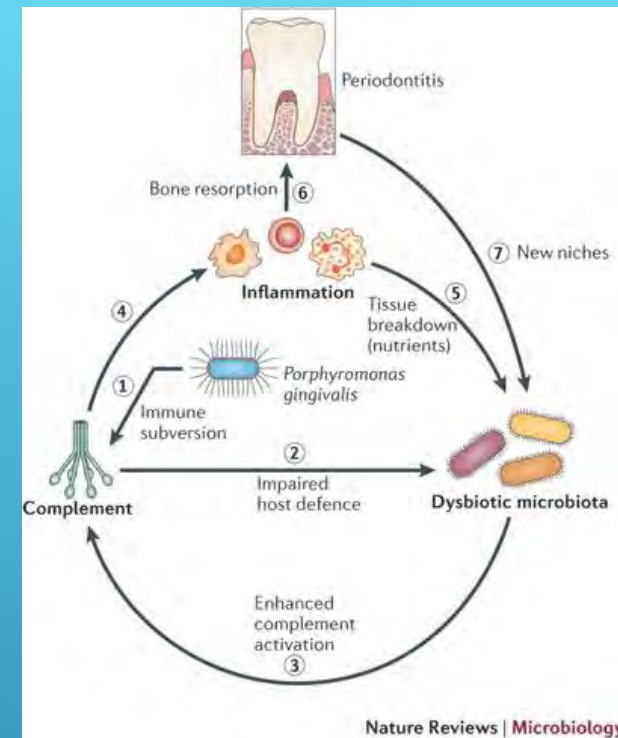
- ▶ Axiális érintettség:
 - ▶ 10-20%
 - ▶ Spondylitis ankylopoetica-hoz hasonló kép (III-as típus) de:
 - ▶ enyhébb
 - ▶ az alapbetegség nem befolyásolja a tüneteket
 - ▶ sokszor csendes Crohn betegség
 - ▶ Kevesebb HLA-B27 pozitivitás
- ▶ Perifériás ízületek:
 - ▶ 10-20%, Crohn betegségben kissé gyakoribb
 - ▶ ritkán eroziv, általában nem destruktív, CU-ban az aktivitás az alapbetegségtől függ – colectomia 50%-ban javít
 - ▶ I-es típus: oligoarthritis: acut, 6 hét alatt szanálódik
 - ▶ II-es típus polyarthritis: krónikus
 - ▶ CB: a csípő suppuratív gyulladása
 - ▶ CU: váll



A RHEUMATOID ARTHRITIS MULTIFAKTORIÁLIS BETEGSÉG

► Infekció/Commensalis?:

- Periodontitis
- Dohányzás
- Peptidyl arginin deimináz (PAD) – citrullináció
- Kollagenáz
- Ízületi folyadékból a DNS kimutatható



- Atheroma képzés és növekedés

PORPHYROMONAS GINGIVALIS

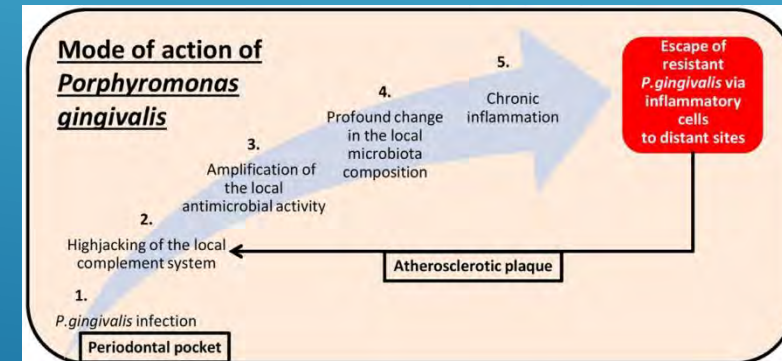
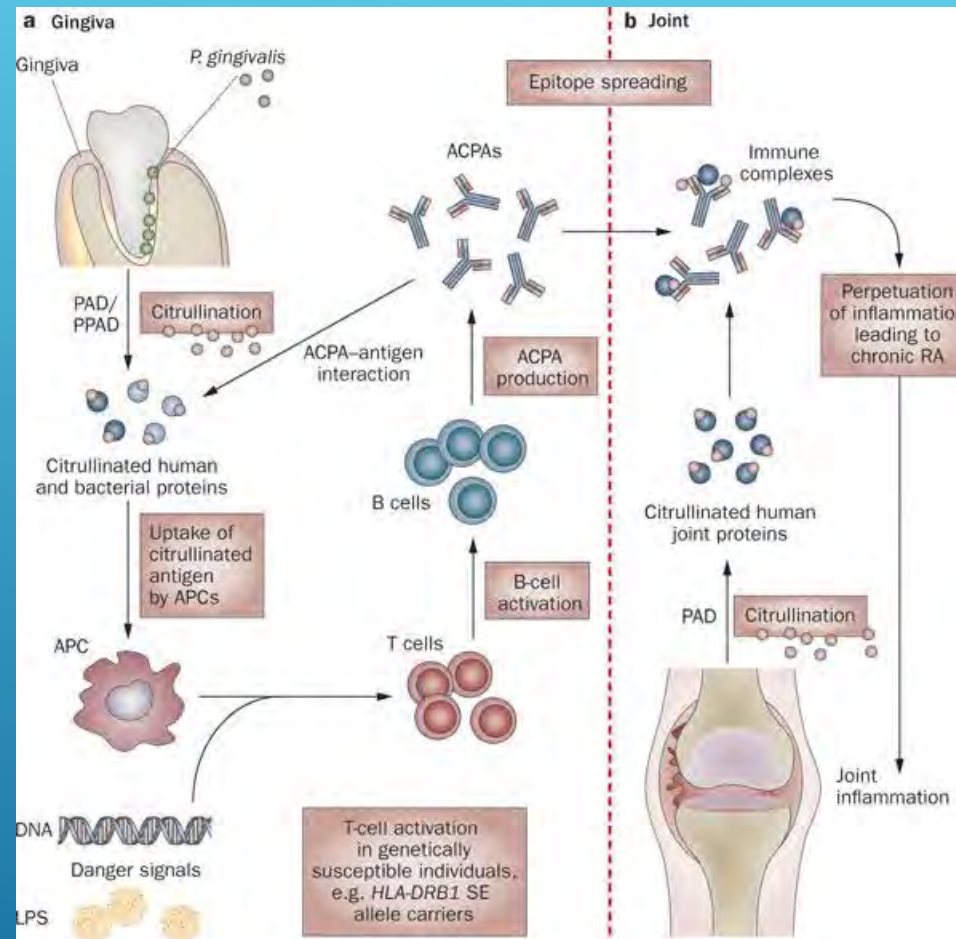


Figure 1 Schematic illustration of the etiological hypothesis for *P. gingivalis* and citrullinated α -enolase involvement in RA



Lundberg, K. *et al.* (2010) Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2010.139

- ▶ Dysbiosis:

- ▶ Életkor
- ▶ Dohányzás
- ▶ Infekciók
- ▶ Antibiotikus kezelés

MIKROBIOM ÉS A RHEUMATOID ARTHRITIS

Toxikus

Nem immunológiai

Enzim atikus
(pl. laktóz intolerancia)

Farmakológiai
(pl. vazooktív aminok, metilxantinok
Kapszaicin, alkohol)

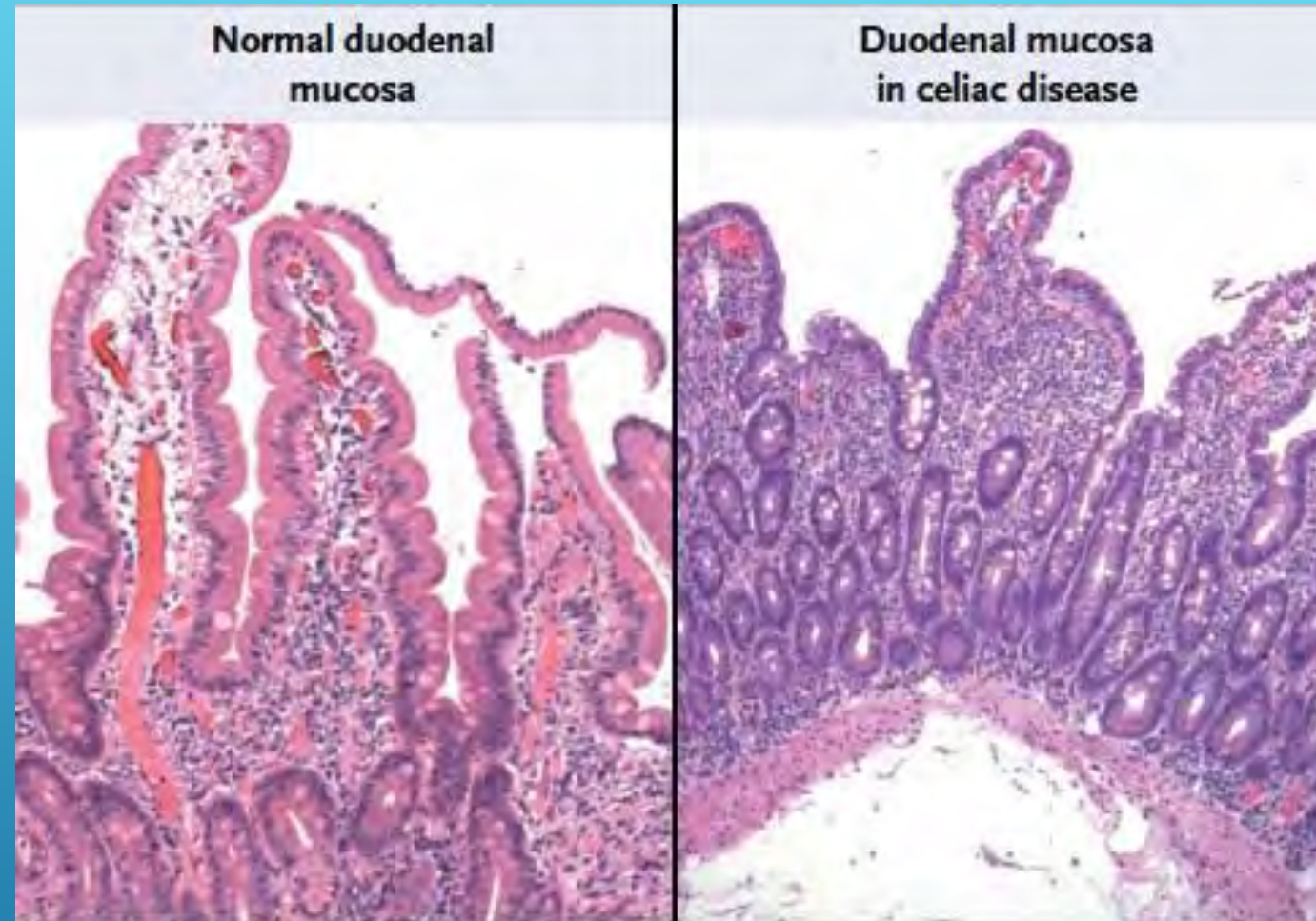
Nem toxikus

Immunológiai

Adaptív immunválasz
I.:
IgE okozta táplálékallergia
II., III.,
IV. :
coeliakia
protein okozta enterocolitis

Veleszületett immunitás:
Komplement
Toll-szerű receptorok
Sejtes reakciók

TÁPLÁLÉK INTERAKCIÓK



COELIAKIA

<http://blogs.nejm.org/now/index.php/ceciac-disease/2012/12/21/>

Immunológiai aktivitás

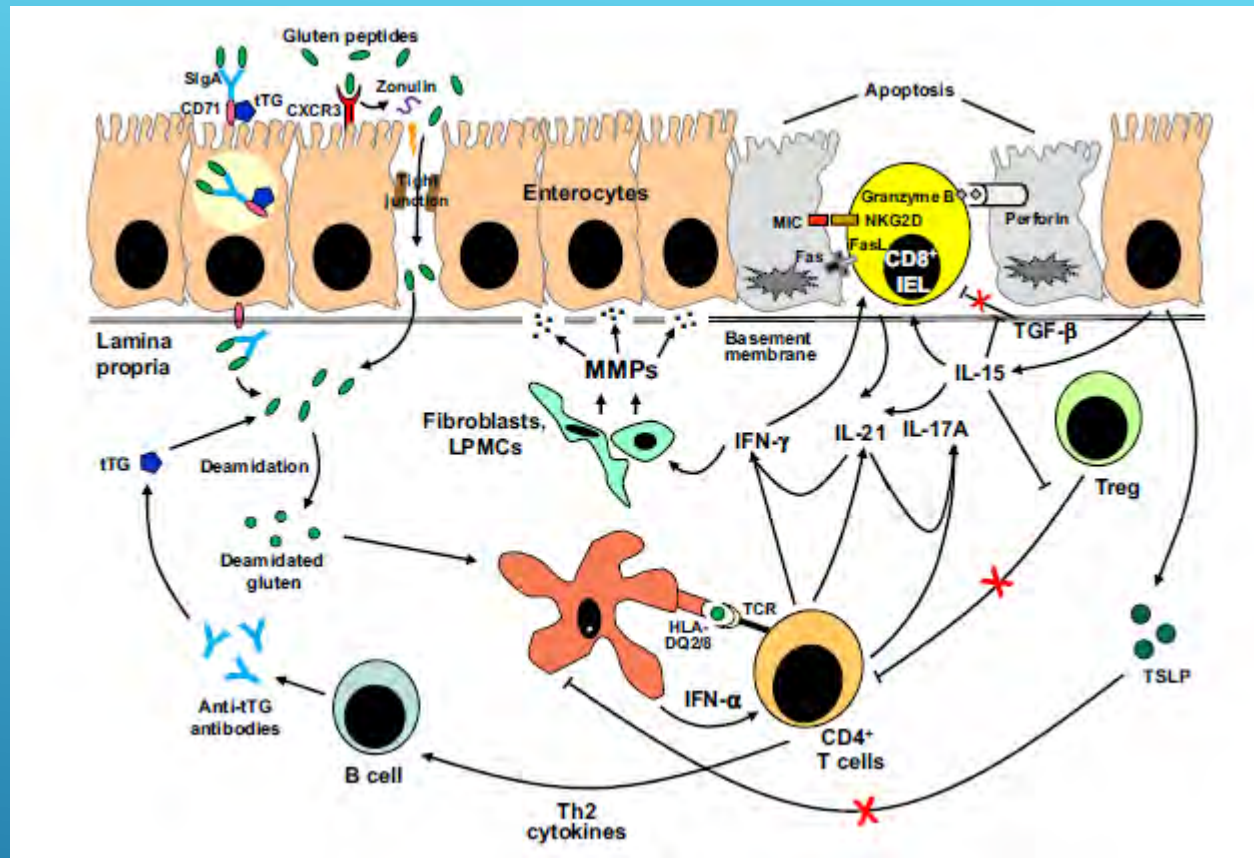
CXCR3függő IL-8 felszabadulás



A GLUTÉN

apoptosis

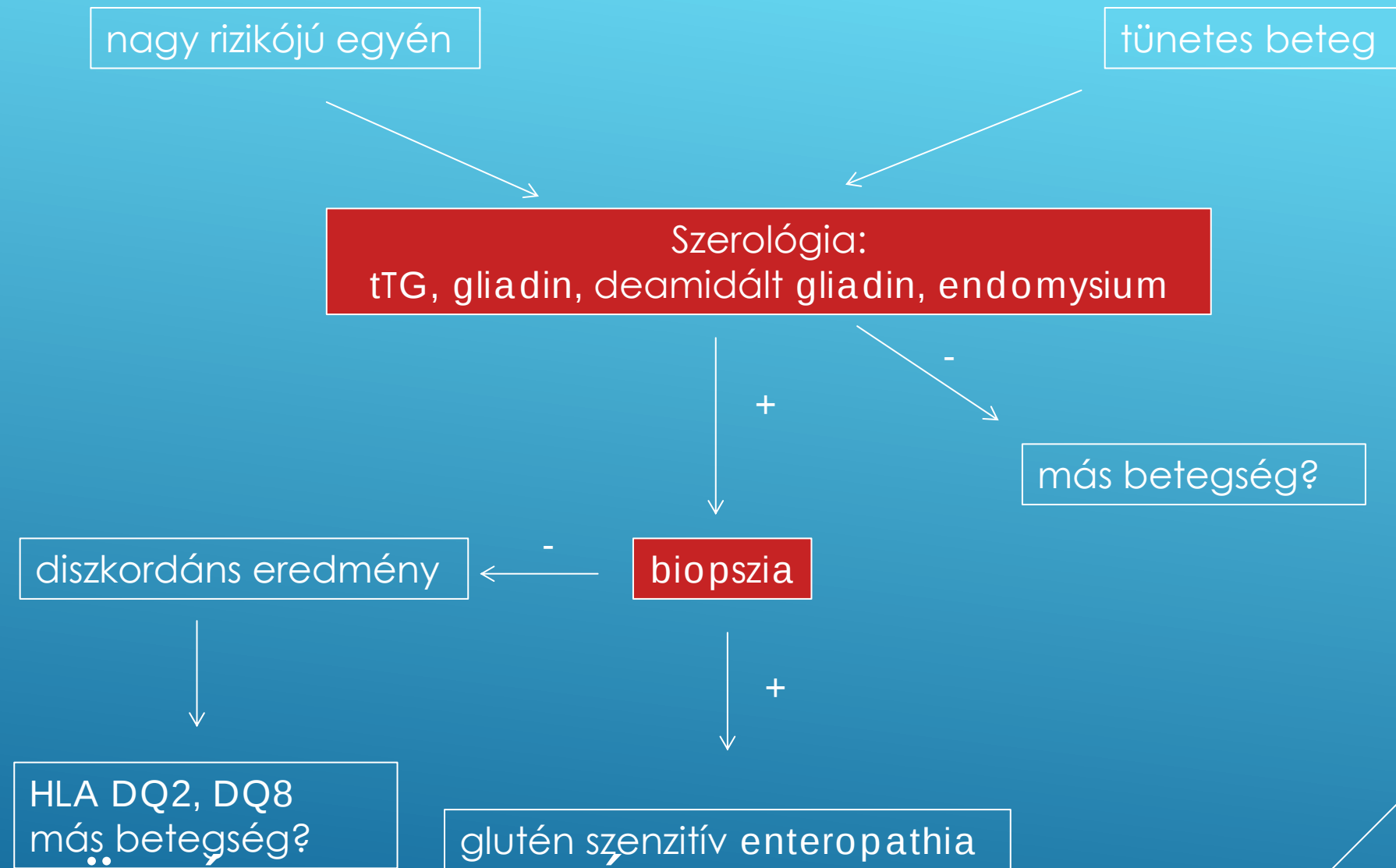
zonulin felszabadulás, bélpermeabilitás



A GLUTÉN SZENZITIVITÁS

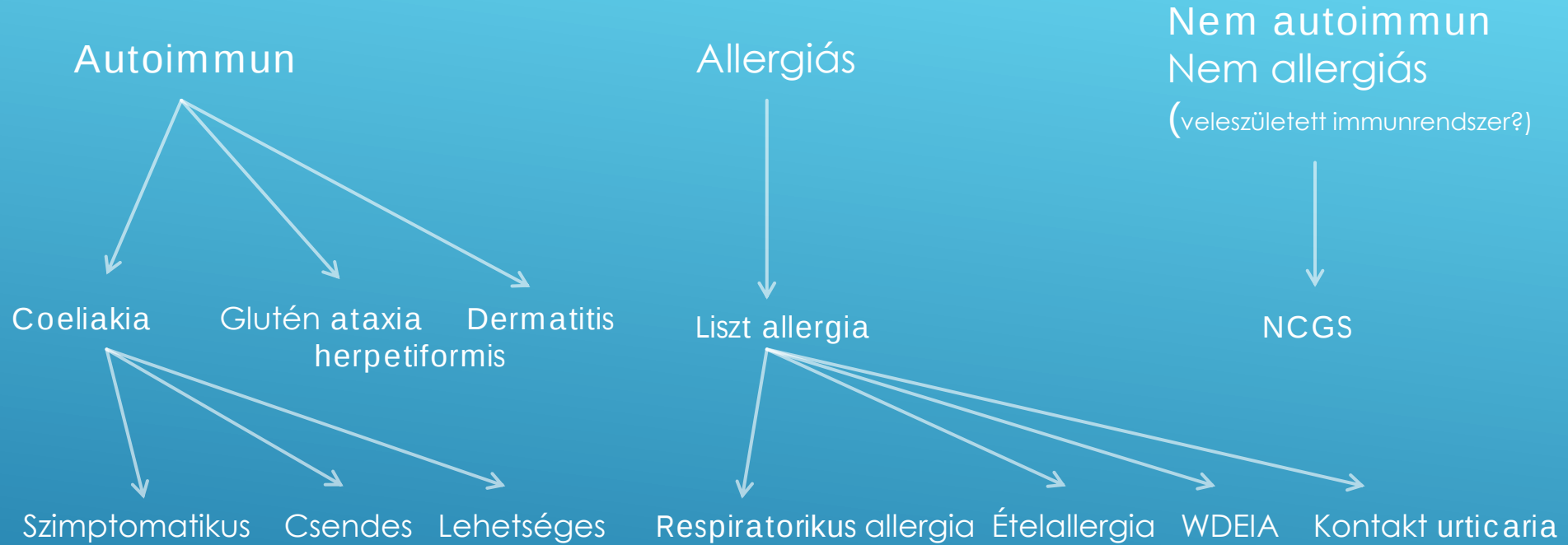
COELIAKIA OKOZTA PANASZOK ÉS TÜNETEK

- ▶ **Gastrointesztinális:**
 - ▶ Krónikus hasmenés
 - ▶ Krónikus hasi fájdalom
 - ▶ Malabsorbtio
 - ▶ Puffadás
 - ▶ Megváltozott székürítési szokások
 - ▶ Székrekedés (gyerekek)
 - ▶ Fogys/fejlődésben lemaradás
 - ▶ Anorexia
 - ▶ Hányás
 - ▶ GERD
- ▶ **Extraintesztinális:**
 - ▶ Vashiányos anaemia
 - ▶ Hiányállapotok: B12, D, B6 vitamin, folsav, Zn
 - ▶ Fáradtság
 - ▶ Rekurráló stomatitis aphthosa
 - ▶ Emelkedett transzaminázok
 - ▶ Alacsony testmagasság
 - ▶ Késő pubertás/menarche
 - ▶ Amenorrhea
 - ▶ Korai menopause
 - ▶ Dermatitis herpetiformis
 - ▶ Osteopenia/osteoporosis
 - ▶ Fogzománc hypoplasia
 - ▶ Perifériás neuropathia
 - ▶ hyposplenia
- **Társuló állapotok:**
 - Pozitív családi anamnesis
 - TDM1
 - Autoimmun pajzsmirigy betegség
 - Autoimmun májbetegség
 - IgA hiány
 - Sjögren sy.
 - Down szindróma
 - Turner szindróma
 - Williams szindróma



CÖLIÁKIA VIZSGÁLATA A GYAKORLATBAN

PATOGENEZIS



LISZT/GLUTÉN-OKOZTA BETEGSÉGEK

▶ Intestinális:

- ▶ Hasi fájdalom
- ▶ Gázosodás
- ▶ Distensio
- ▶ Megváltozott székelési habitus

▶ Extraintestinális:

- ▶ Skizofrénia –autismus
- ▶ Allergiák
- ▶ Autoimmun betegségek

NCGS TÜNETEI

- ▶ Kizáráson alapul
- ▶ Cöliákia és a lisztallergia kizárása az elsődleges
- ▶ Ételintolerancia elvetése:
 - ▶ ATI (amylase trypsin inhibitors) → TLR4 → adaptív immunrendszer
 - ▶ Enzimhiány
 - ▶ Megnövekedett tápanyag bevitel
 - ▶ Elsősorban szénhidrátok:
 - ▶ Laktóz
 - ▶ FODMAP:
 - ▶ mono- és diszacharidok, polyolok
 - ▶ Inkább gyulladáscsökkentők, SCFA!
 - ▶ Bélbaktériumok:
 - ▶ Gázosodás
 - ▶ Distensio
 - ▶ Megváltozott székűrités

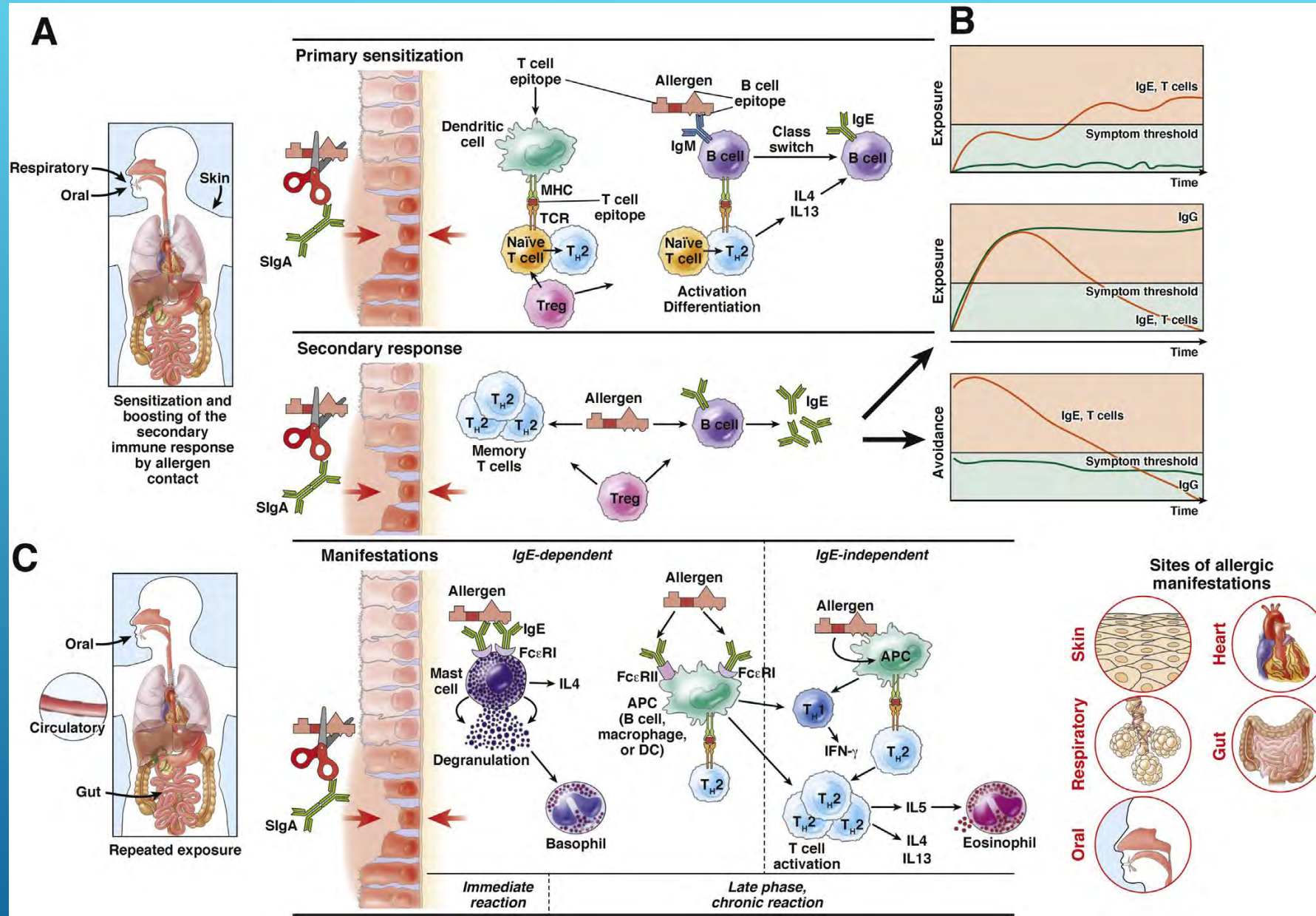
NCGS DIAGNÓZISA

- ▶ Fruktóz:
 - ▶ Gyümölcsök, méz, édesítők, gyümölcslevek
- ▶ Laktóz
- ▶ Oligoszaharidok:
 - ▶ Zöldségek
 - ▶ Cereáliák
 - ▶ Hüvelyesek
 - ▶ Gyümölcsök
- ▶ Polyolok:
 - ▶ Gyümölcs, zöldség, édesítők: sorbitol, mannitol, xilitol, maltitol, isomaltóz, minden -
olra végződő

FODMAPS

TÁPLÁLÉK ALLERGIÁK

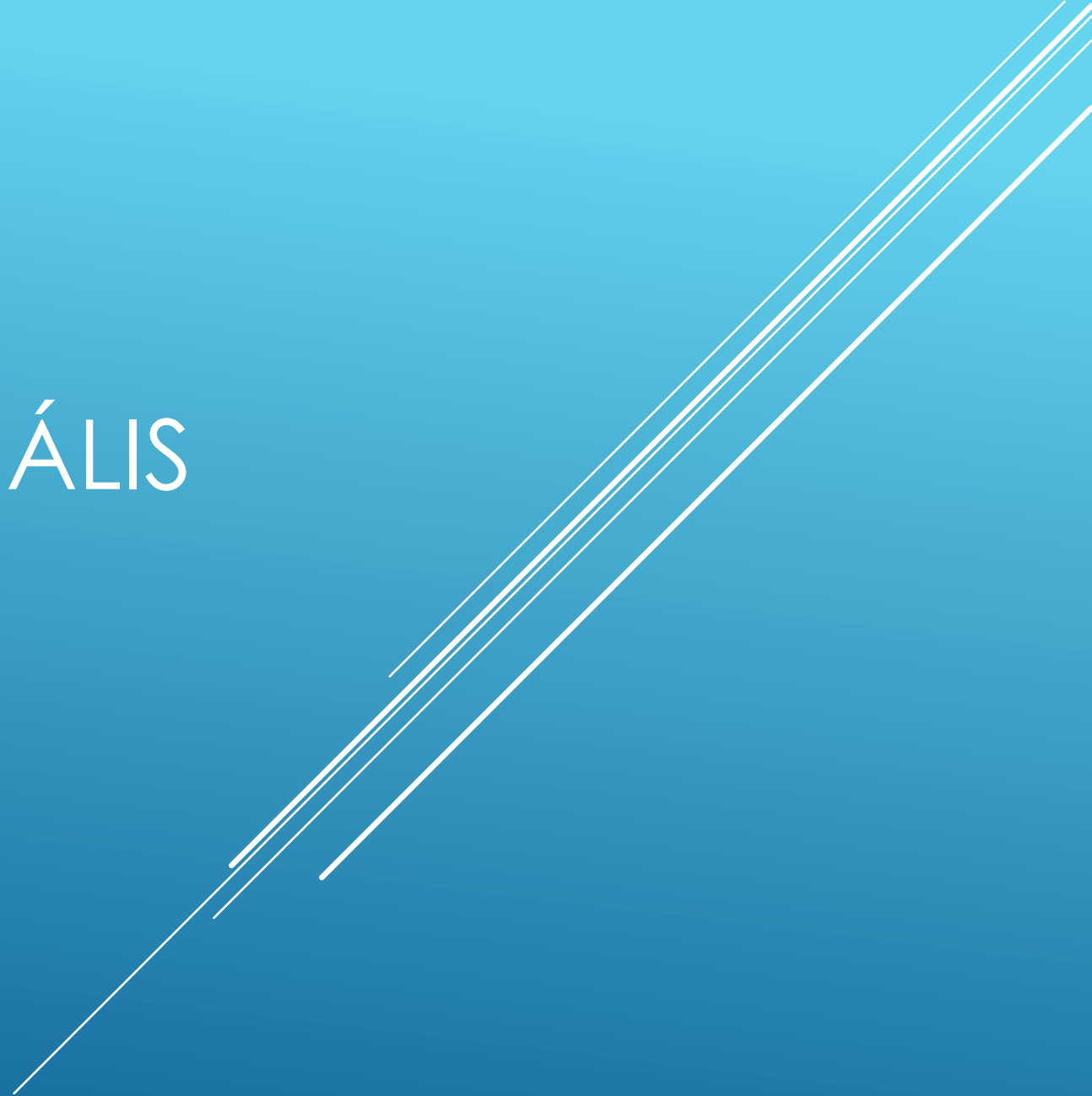




- ▶ Bőr:
 - ▶ Erythema
 - ▶ Pruritus
 - ▶ Urticaria
 - ▶ Morbilliform eruptiók
 - ▶ Angioedema
 - ▶ Ekzema (késői)
- ▶ Szem:
 - ▶ Pruritus
 - ▶ Conjunctiva belövelltsége
 - ▶ Könnyezés
 - ▶ Periorbitalis oedema
- ▶ Oropharyngealis:
 - ▶ Ajak, torok, szájpad angioedema
 - ▶ Pruritus oralis
 - ▶ Nyelvduzzanat
 - ▶ Fémes szájíz
- ▶ Felső légutak:
 - ▶ Orrdugulás
 - ▶ Priritus
 - ▶ Rhinorrhea
 - ▶ Tüsszögés
 - ▶ Gégeoedema
 - ▶ Gégeoedema
 - ▶ Rekedtség
- ▶ Alsó légutak:
 - ▶ Köhögés
 - ▶ Mellkasi nyomás
 - ▶ Nehézlégzés
 - ▶ Sípólás-bugás
 - ▶ Nehézlégzés
- ▶ Cardiovasculáris
 - ▶ Tachycardia
 - ▶ Bradycardia (késői)
 - ▶ Hypotensio
 - ▶ Szédülés
 - ▶ Syncope
 - ▶ Sápadság
- ▶ Gastrointestinális
 - ▶ Nausea
 - ▶ Hasi fájdalom
 - ▶ Reflux
 - ▶ Hányás
 - ▶ Hasmenés
- ▶ Neurológiai:
 - ▶ Szorongás
 - ▶ Konfúzió
 - ▶ Éberség elvesztése
 - ▶ Hangulatzavar

A TÁPLÁLÉKALLERGIÁK TÜNETEI

EOSINOPHYL GASTROINTESTINÁLIS BETEGSÉGEK



Primer EGIB

- ▶ Klasszikus IgE-mediált ételallergia
- ▶ Eosinophyl oesophagitis
- ▶ Eosinophyl gastritis/gastroenteritis
- ▶ Allergiás colitis
- ▶ Gyulladásos bélbetegség
- ▶ Gastrooesophagealis reflux betegség

EOSINOPHYL ACCUMULATIO A GASTROINTESTINÁLIS TRACTUSBAN

- ▶ Általában:
 - ▶ Növekedésben való elmaradás
 - ▶ Fogyás
 - ▶ Irritabilitás
 - ▶ Anaemia
 - ▶ Hypoproteinaemia
- ▶ Érintett bélszakaszból fakadó:
 - ▶ Nyelési zavar
 - ▶ Hasi fájdalom
 - ▶ Puffadás
 - ▶ Felszívódási zavar
 - ▶ Hasmenés

JELLEGZETES TÜNETEK

▶ Genetika:

- ▶ 10 %-ban első fokú családtag érintett
- ▶ Atopia:
 - ▶ Magas össz IgE
- ▶ Egyéb allergiás jelenségek
- ▶ Allergén mentes étrend segít
- ▶ Gyakori a táplálék specifikus IgE jelenléte, de az anaphylaxia ritka

ETIOLÓGIA

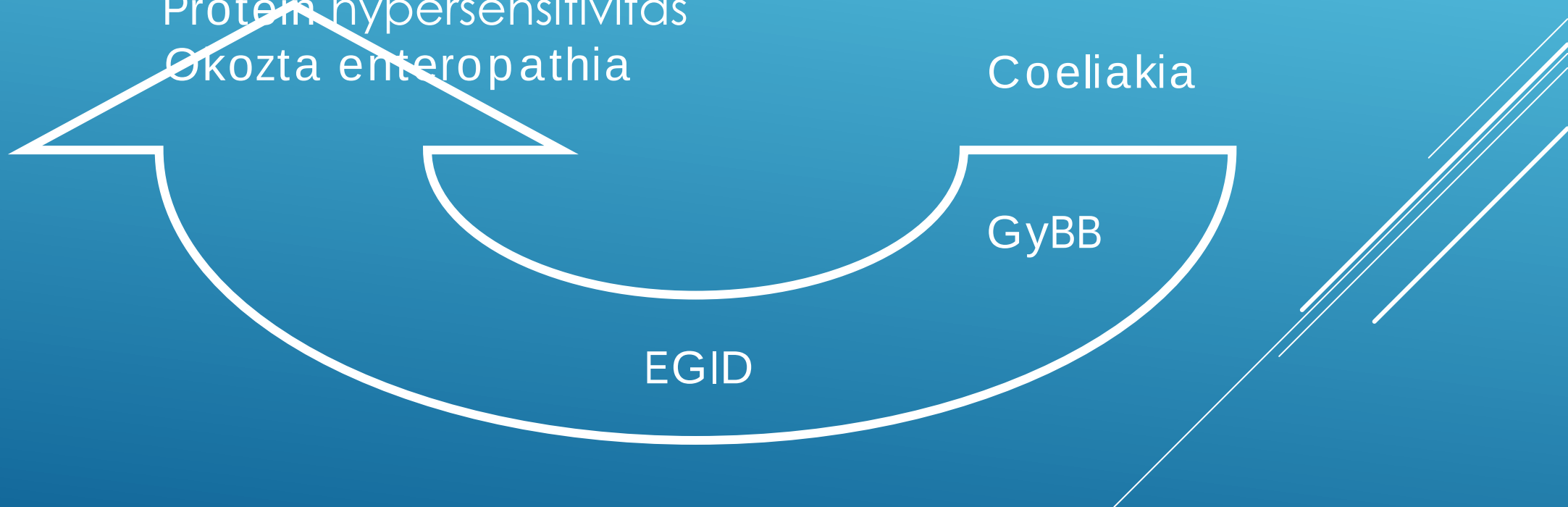
IgE-
mediált
Ételallergia
Anaphylaxia
Protein hypersensitivitás
Okozta enteropathia

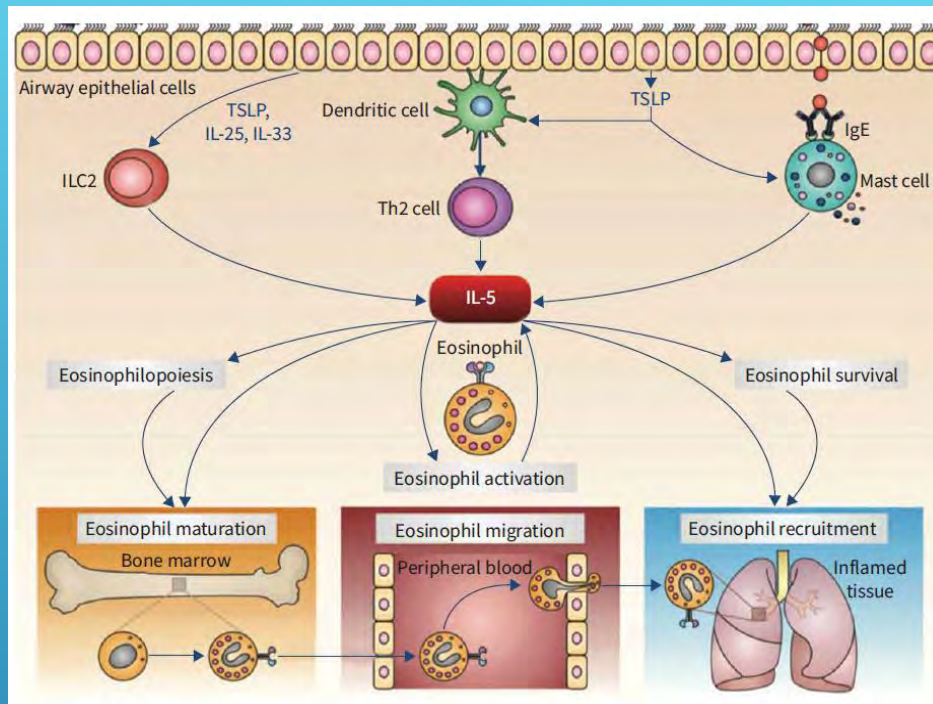
IgE-
független

Coeliakia

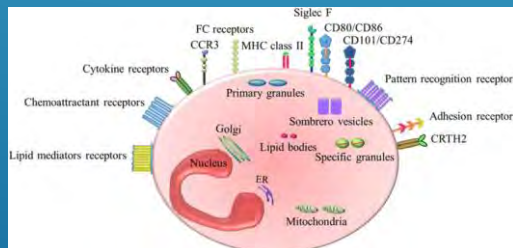
GyBB

EGID





Eur Respir Rev 2022; 31: 210150 [DOI: 10.1183/16000617.0150-2021].



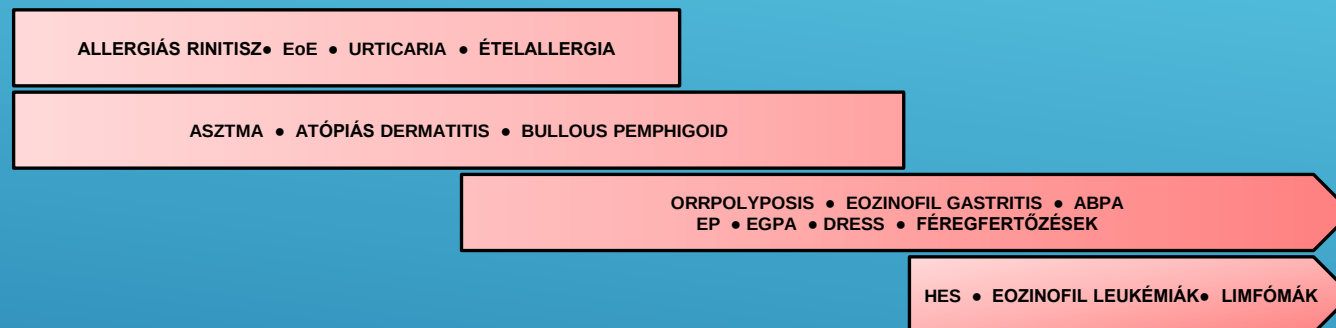
Homeostaticus funkciók:

- 1% keringésben, a többi szöveti:
 - emésztőrendszer, zsírszövet, tüdő, emlőmirigy, csecsemőmirigy, méh
- Granulumok:
 - Kationos protein: citotoxikus
 - Eosinophyl peroxidáz: ROS
- Citokinek, kemokinek, növekedési faktorok és lipid mediátorok

Gyulladásban betöltött szerepük:

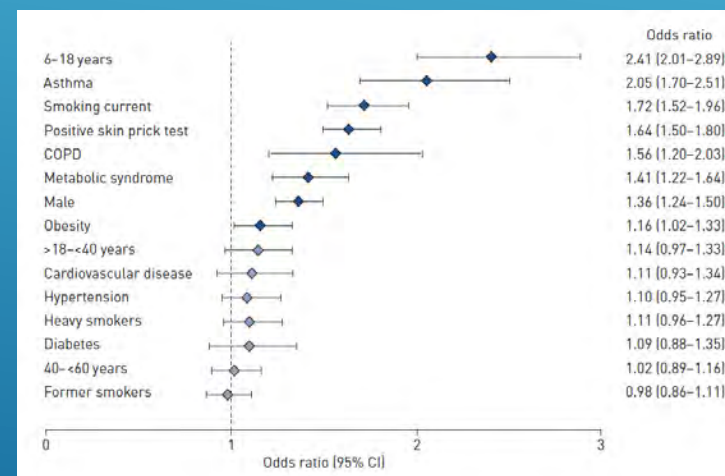
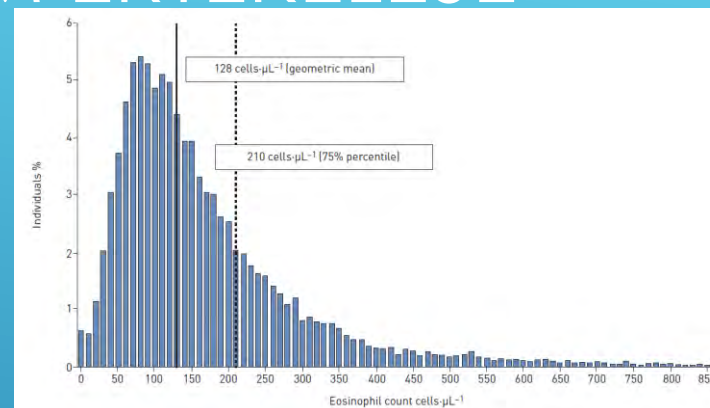
- Th2, IL-2 →→ IL-5:
 - elősegíti a kijutást a csontvelőből,
 - szinergikus a kemotaktikus faktorokkal,
 - elősegíti az eozinofil aktivációt és degranuláció
- PRR-ok, FCyR, IL-33R

A PERIÉRIÁS EOZINOFIL SEJTEK SZÁMA BETEGSÉGEKBEN

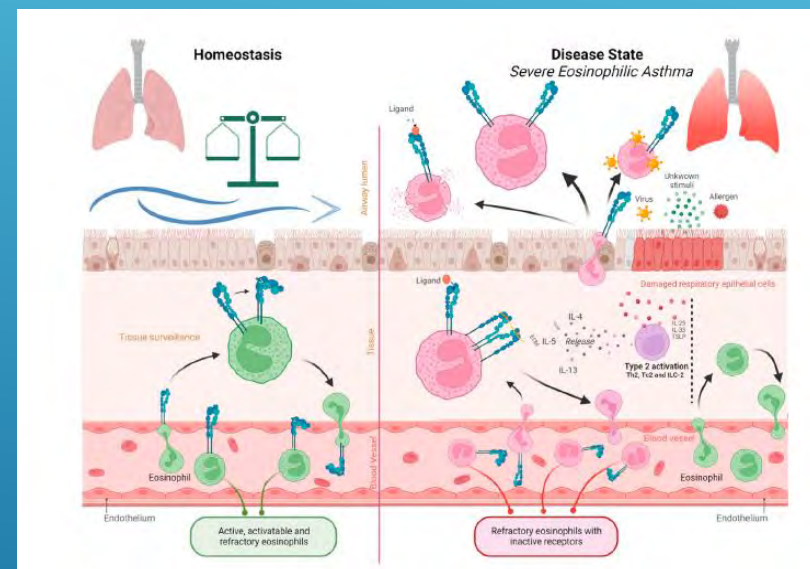
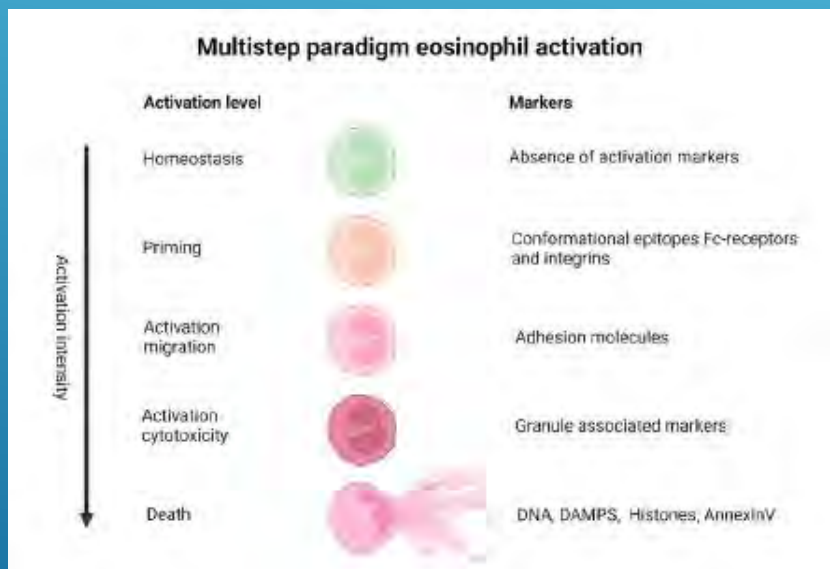


AZ EOSINOPHYL SZÁM ÉRTÉKELÉSE

- ▶ LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) vizsgálat:
- ▶ 2011 és 2016 között a LEAD vizsgálatba 11 423, 6 és 82 év közötti résztvevőt választottak be, akiket nyomon követnek, 4 évente vizsgálják őket.
- ▶ Azonosították a magas eosinophyl számmal kapcsolatos tényezőket és egy egészséges kontroll csoportot képeztek a rizikótényezőkkel élők kizárásával, hogy megbecsüljék az „egészséges” részpopulációban a medián eosinophyl számot.



MINŐSÉG A MENNYISÉG



Az eosinophyl kórképekben ez eosinophyl szám mellett ezek aktiváltsága is fontos, mivel a szervi károsodást az eosinophylek szisztémás preaktivációja előzi meg.

- ▶ Anamnézis:
 - ▶ Allergiás betegségek
 - ▶ Családi halmozódás
- ▶ Perifériás eosinophylia:
 - ▶ 50%-ban van jelen
- ▶ Szöveti mintában eosinophylek jelenléte:
 - ▶ Mennyisége
 - ▶ Lokalizáció
 - ▶ karakter
- ▶ Kizárandó:
 - ▶ Étel-, gyógyszerallergia
 - ▶ Kollagén vasculáris betegség
 - ▶ Infekció:
 - ▶ Féregpete vizsgálat, antitestvizsgálat: Ancylostoma caninum, Strongyloides stercoralis
- ▶ Teljes IgE szint meghatározás
- ▶ Prick teszt, RAST, DTH (patch) teszt

EGIB KLINIKAI MEGKÖZELÍTÉSE

■ E. Oesophagitis

- Hányás
- Dysphagia
- COPD
- Mellkasi vagy epigastriális fájdalom
- Strictura, gyűrű és mandzsetta képződés
- Szövettan!
- Th.:
 - Allergén elimináció
 - Topicalis szteroid
 - PPI

■ E. gastritis/ gastroenteritis •

■ Mucosalis:

- Hasi fájdalom
- Hányás
- Hasmenés
- Malaborbtio
- Protein vesztő enteropathia

■ Muscularis:

- Gastromegalia
- Falmegvastagodás
- Obstructiv tünetek

■ Serosalis:

- Ascites

■ Th.:

- Cromoglycate
- montelukast,
- Ketotifen
- MMF
- budesonide,GC

E. Colitis

- Gyermekkor – 1 év
- Felnőtt kori
- Nem IgE-mediált!
- T-lymphocyta függő
- Hasi fájdalom
- Fogys
- Hasmenés
- Anaemia

■ Szövettan!

■ Th.:

- Aminoszalicilát
- Szteroid
- azatioprin

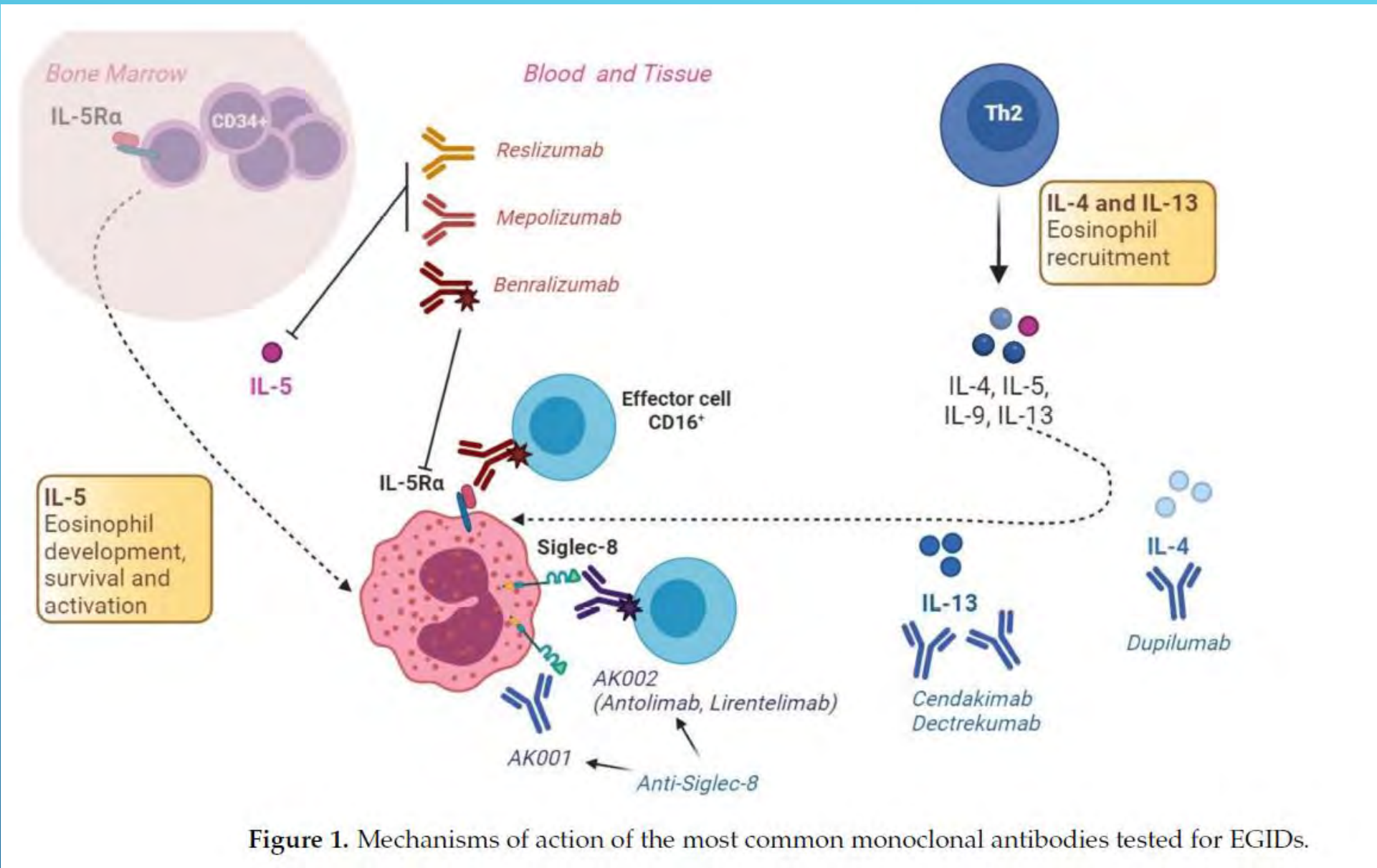


Figure 1. Mechanisms of action of the most common monoclonal antibodies tested for EGIDs.

SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK

Several thin, parallel white lines of varying lengths and orientations are positioned in the bottom right corner of the slide, creating a modern, abstract graphic element.

- ▶ Direkt módon, sejt vagy antitest mediálta immunfolyamatok képesek közvetlenül szöveti károsodást okozni.
- ▶ A motoros tevékenység károsodik.
- ▶ Mucosali károsodás direkt sejtkárosítás vagy vasculáris sérülés következtében.

KÁROSODÁS MECHANIZMUSA SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEKBEN

A SLE GASTROINTESTINALIS VONATKOZÁSAI:

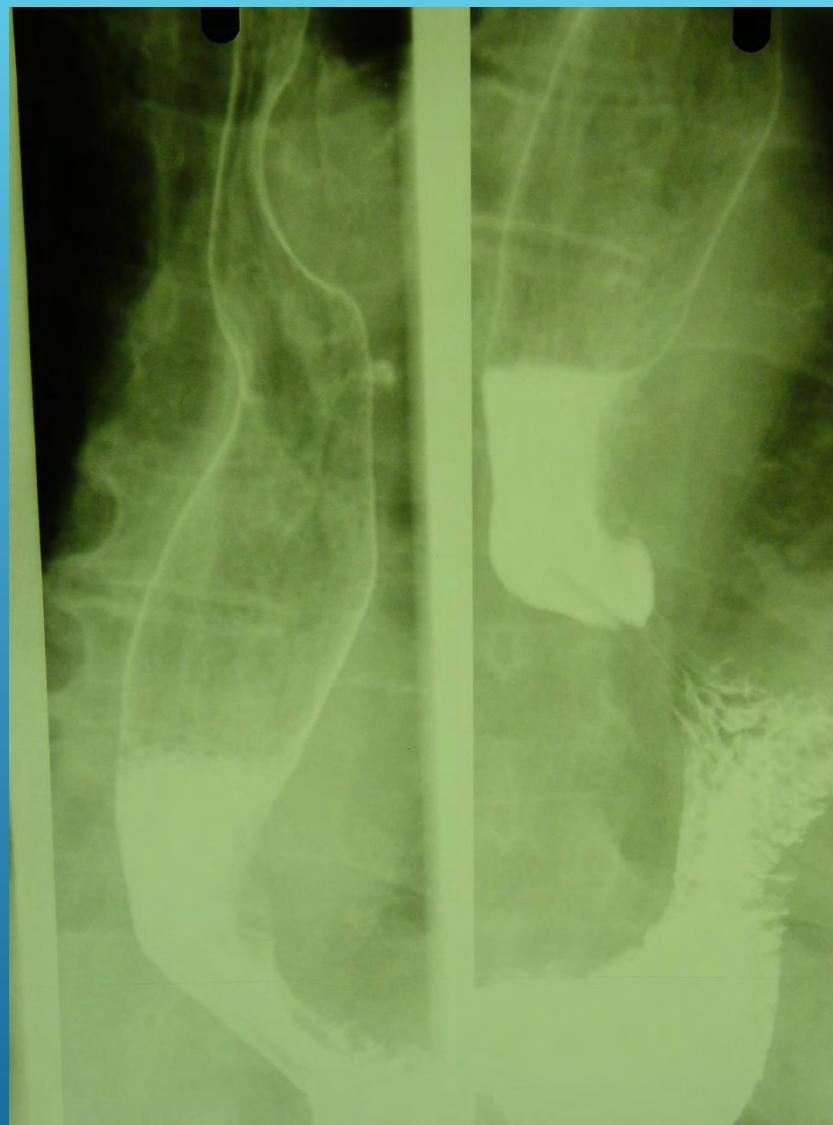
- ▶ Általános tünetek:
 - ▶ A betegek felénél hányinger, hányás, émelygés, fogyás, hasi fájdalom
 - ▶ Hasmenés az esetek negyedében
 - ▶ Alapbetegségtől, kezeléstől, intercurrents fertőzéstől
- ▶ Szájüregi fekélyek
- ▶ Vasculitis / secunder antiphospholipid szindróma:
 - ▶ Nyelőcső fekély, perforáció, dysphagia, odynopahgia
 - ▶ Gyomorfekély, gastricus antralis vascularis ectasia
 - ▶ Vékony és vastagbél: dysmotiliás, malabsorbtio, ischemias bélbetegség
- ▶ Májérintettség:
 - ▶ Lupoid hepatitis
 - ▶ Emelkedett transaminase értékek
 - ▶ Budd-Chiari syndroma: secunder antiphospholipid syndroma része
- ▶ Epeutak érintettsége:
 - ▶ Acalculosus cholecystitis
 - ▶ Az intrahepaticus epeutak tágulata
- ▶ Hasnyálmirigy:
 - ▶ Lupus pancreatitis, többszervi fellobbanás esetén látható
- ▶ Peritoneum:
 - ▶ Ascites, 10% az előfordulás.

A SYSTEMAS SCLEROSIS:

- ▶ A bőr és bizonyos belső szervek fibrosisa és degenerációja
- ▶ Diffúz cutan systemas sclerosis (dcSSc):
 - ▶ A bevezető Raynaud jelenség rövid
 - ▶ Alveolitis, tüdőfibrosis
 - ▶ Gyakori az anti-Scl70 (DNS topoizomeráz) ellenes AT
- ▶ Limitált cutan systemas sclerosis (lcSSc):
 - ▶ A bevezető Raynaud jelenség hosszú
 - ▶ Pulmonalis hypertonia és jobb szívfél nyomásemelkedés
 - ▶ Gyakori ACA pozitivitás
 - ▶ Nyelőcső érintettség gyakori
- ▶ Mindkét formában:
 - ▶ A szívben ingerképzési és vezetési zavarok

A SYSTEMAS SCLEROSIS GYOMOR-BÉLRENDSZERI VONATKOZÁSAI:

- ▶ Nyelőcső:
 - ▶ Dysmotilitas: barium nyelési próba
 - ▶ Oesophagus reflux betegség: élethosszig tartó PPI kezelés, műteni tilos!
 - ▶ Barrett nyelőcső: adenocarcinoma ugyanakkor nem gyakori!
- ▶ Gyomor:
 - ▶ Gyomorürülési zavar
 - ▶ Gastricus vascularis ectasia (görögdinnye gyomor)
- ▶ Vékonybél:
 - ▶ Bacterialis túlnövekedés
 - ▶ Malabsorbtios syndroma
- ▶ Vastagbél:
 - ▶ Széles alapú colonicus diverticulumok: occult vérzés
 - ▶ Funkcionális zavarok: obstipatio, diarrhoea
- ▶ Anorectum:
 - ▶ Széklettartási zavarok
 - ▶ Prolapsus ani, rectokele, intussusceptio
- ▶ Máj:
 - ▶ Primer biliaris cirrhosis



A SJÖGREN SZINDRÓMA:

- ▶ Az exocrin mirigyek destructioját okozó autoimmun gyulladás
 - ▶ Primer vagy secunder
 - ▶ Sicca tünetek:
 - ▶ Keratoconjunctivitis sicca
 - ▶ Xerostomia
 - ▶ Extraglanduláris tünetek:
 - ▶ Cutan vasculitis
 - ▶ Perifériás és központi idegrendszer
 - ▶ Vese
 - ▶ Autoantitestek:
 - ▶ ANA, anti-SSA, anti-SSB, anti-alfa-fodrin
 - ▶ Gyulladásos laboratórium eltérések
- ▶ A Sjögren szindróma gasztrointesztinális megjelenései:
 - ▶ Xerostomia
 - ▶ Dysphagia:
 - ▶ Nyál hiánya
 - ▶ Dysmotilitás
 - ▶ Oesophagus mandzsetták
 - ▶ Dyspepsia, émelygés:
 - ▶ Atrophias gastritis 2x gyakoribb
 - ▶ Nyombélfekély
 - ▶ Primer biliaris cirrhosis
 - ▶ Csökkent pancreas emésztőnedv termelés

A VASCULITISEK KLASSZIFIKÁCIÓJA:

- ▶ A nagy erek vasculitise
- ▶ Óriássejtes (temporalis) arteritis
- ▶ Takayasu arteritis
- ▶ A közepes erek vasculitise
- ▶ Polyarteritis nodosa
- ▶ Kawasaki betegség
- ▶ Cutan polyarteritis nodosa
- ▶ A közepes-kiserek vasculitise
- ▶ Wegener granulomatosis
- ▶ Churg-Strauss szindróma
- ▶ Mikroszkópikus polyangiitis (mikroszkópikus polyarteritis)
- ▶ Kötőszöveti betegséghez társuló vasculitis
- ▶ Központi idegrendszer primer angiitise
- ▶ Thrombangitis obliterans (Buerger kór)
- ▶ A kiserek vasculitise
- ▶ Bőr-leukocytoclasticus vasculitis
- ▶ Henoch-Schönlein purpura
- ▶ Cryoglobulinaemiás vasculitis
- ▶ Urticaria vasculitis

„Chapel-Hill” Klasszifikáció, 1994

A TAKAYASU ARTERITIS:

- ▶ Nagy és középnagy arteriák granulomatosus gyulladása
- ▶ Aortaív erei
- ▶ 32%-ban mellkasi és a hasi aorta
- ▶ 12%-ban csak ez utóbbiak!
- ▶ Fiatalokban atheroscleroticus elváltozások az aortában



Hyun K. Ha et al., Radiographics, 20: 779-794, 2000.

POLYARTERITIS-NODOSA:

- ▶ Fibrinoid necrotizáló vasculitis a középnagy arteriákban
- ▶ Multiplex aneurysmak (50-60%)
- ▶ Általános tünetek:
 - ▶ Láz, fogyás, gyengeség, myalgia
- ▶ Érintett:
 - ▶ Vese: RR↑, azotemia
 - ▶ **Gastrointestinalis tractus: ritkán infarctus vagy perforáció, fatális!**
 - ▶ Máj
 - ▶ Lép
 - ▶ Pancreas
 - ▶ Perifériás idegrendszer
- ▶ 30-60% HBsAg pozitív





HENOCCH-SCHÖNLEIN SYNDROMA:

- ▶ Gyermekek 3-10 év között, néha felnőtténél!
 - ▶ Bőrkütés
 - ▶ Nagy ízületi arthritis
 - ▶ Görcsös hasi fájdalom és vérszékelés
 - ▶ Sokszor acut has képe
 - ▶ 3-5% bélinfarctus, perforáció, intussusceptio
 - ▶ Hematuria
- 
- A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted diagonally from the bottom right towards the top right, set against a blue gradient background.

RITKA KÓRKÉPEK:

- ▶ Rheumatoid vasculitis:
 - ▶ Régi RA, magas titerű RF
 - ▶ Thrombangitis obliterans
 - ▶ Lupus vasculitis
 - ▶ Behcet syndroma
- 
- A series of three parallel white diagonal lines extending from the bottom right towards the top right of the slide.

AZ INFLAMMATORIKUS MYOPATHIÁK:

- ▶ Izmok mononuclearis infiltrációja, gyulladása
 - ▶ Polymyositis/Dermatomyositis
- ▶ Klinikai jellegzetességek:
 - ▶ Proximális típusú izomgyengeség
 - ▶ Erythemas bőrtünetek:
 - ▶ Gottron jel és papula
 - ▶ Heliotrop rash
 - ▶ Raynaud jelenség
 - ▶ Szerelő-kéz
 - ▶ Laboreltérések: CK, GOT, LDH, We, anti-Jo, anti-SRP, anti-Mi2
 - ▶ Myocarditis
 - ▶ Interstitialis alveolitis
- ▶ Gyomor-bélrendszeri megjelenések:
 - ▶ Dysphagia, aspiratio
 - ▶ Táplálási nehézség:
 - ▶ Szondatáplálás
 - ▶ Gyakran paraneoplastikus:
 - ▶ Gyomor-bélrendszeri daganat keresése!



JACQUES



JACQUES



TELLY



JACQUES



PIROS ALMA
ANYA RÁG