

# Gyermekkori immunmediált gastrointestinalis kórképek

Prof. Dr. Arató András

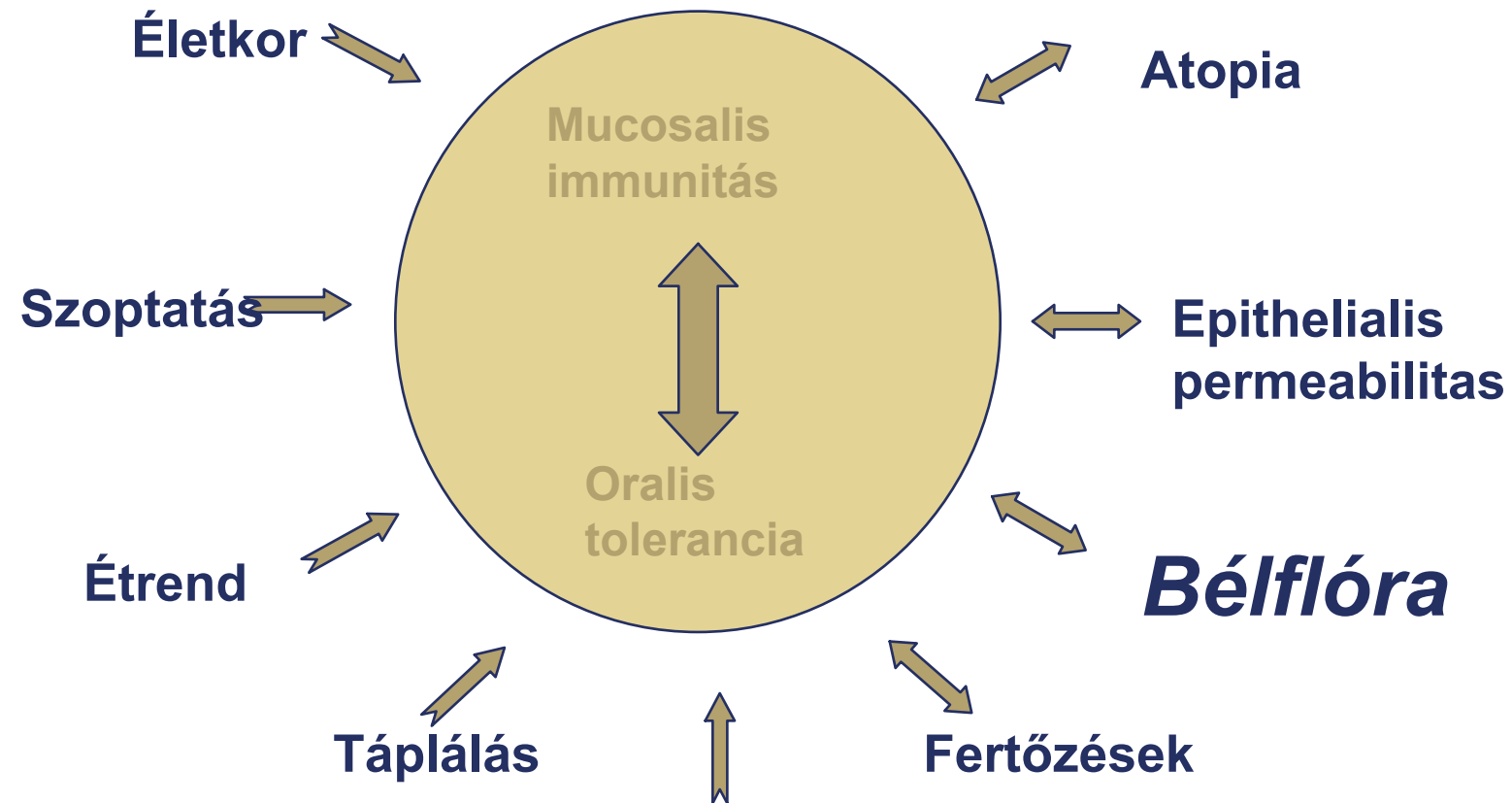
GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA, BÓKAY RÉSZLEG

Klinikai Immunológiai Tanfolyam, Budapest, 2026. október 8.



SEMMELWEIS  
EGYETEM 1769

# A mucosalis immunitás és az oralis tolerancia kialakulását befolyásoló tényezők



# Az orális tolerancia kialakulásának zavara miatt létrejött fontosabb kórképek

- Ételallergiák
- Coeliakia
- Diabetes mellitus
- Gyulladásos bélbetegségek
  - Crohn betegség
  - Colitis ulcerosa

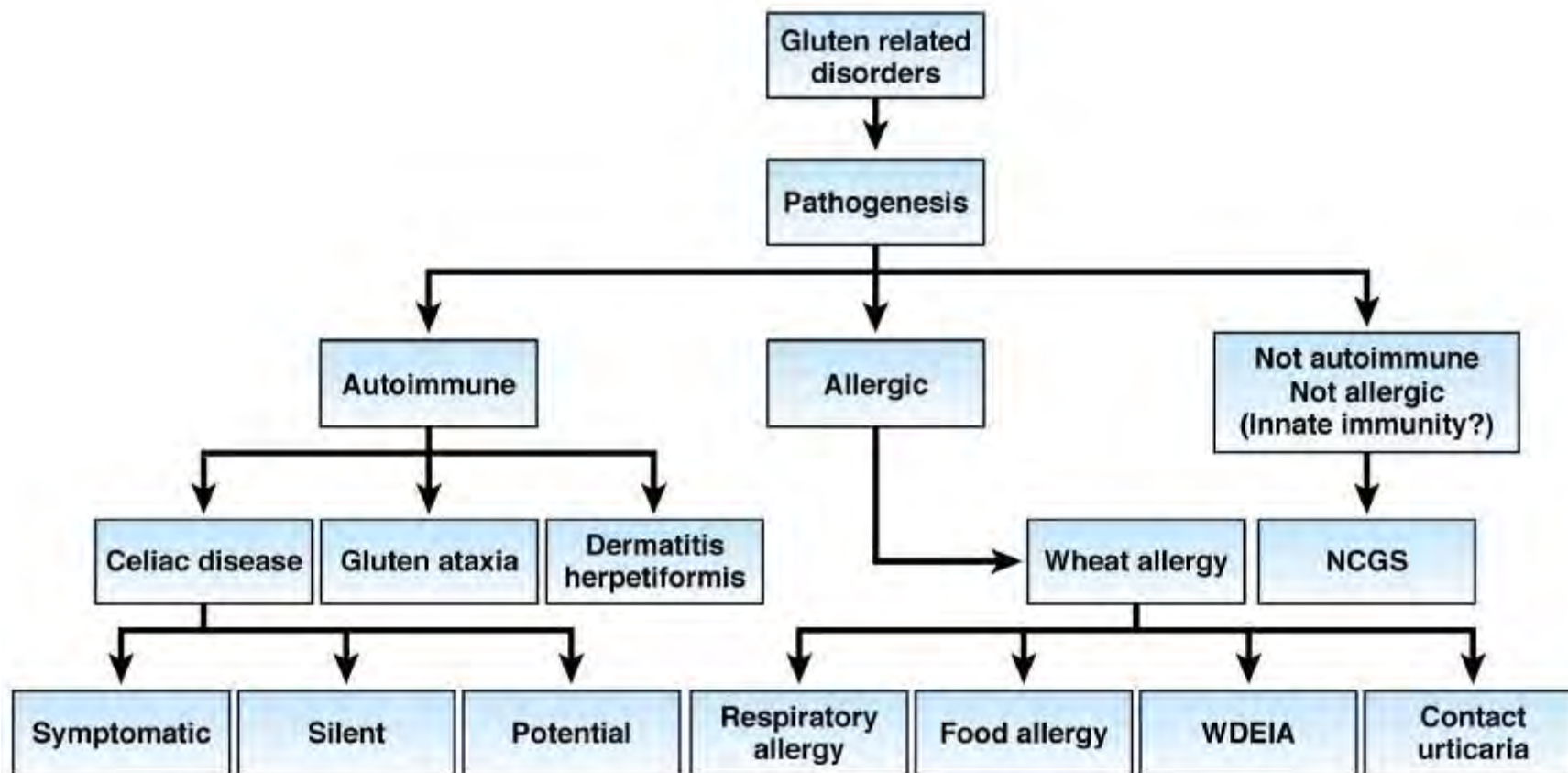
# A biopsziás mintában talált elváltozások

- Specifikus
  - Tágult nyirokerek intestinalis lymphangiectasiában
  - Lipiddel telt vakuolák abetalipoproteinaemia esetén
- Nem specifikus
  - Boholyatrophíával járó kórképek

# A boholyatrophia okai

- Postenteritis szindróma
- Tejallergia
- Szója allergia
- Coeliakia
- Giardiasis
- Immunhiányos állapotok
- Autoimmun enteropathia

# A gluten indukálta betegségek osztályozása



WDEIA = wheat dependent exercise induced asthma

Genetikai hajlam

DR3-DQ2  
DR5/7-DQ2  
DR4-DQ8

Manifeszt  
coeliakia

Csendes coeliakia

Látens coeliakia

Egészségesek

Boholyatrophia

Normális  
mucosa

A jejunum morfológiája

# A coeliakia kialakulásában szerepet játszó tényezők

- Genetikus háttér
- Gliadin
- Transzglutamináz
- Környezeti tényezők

# Genetikai háttér

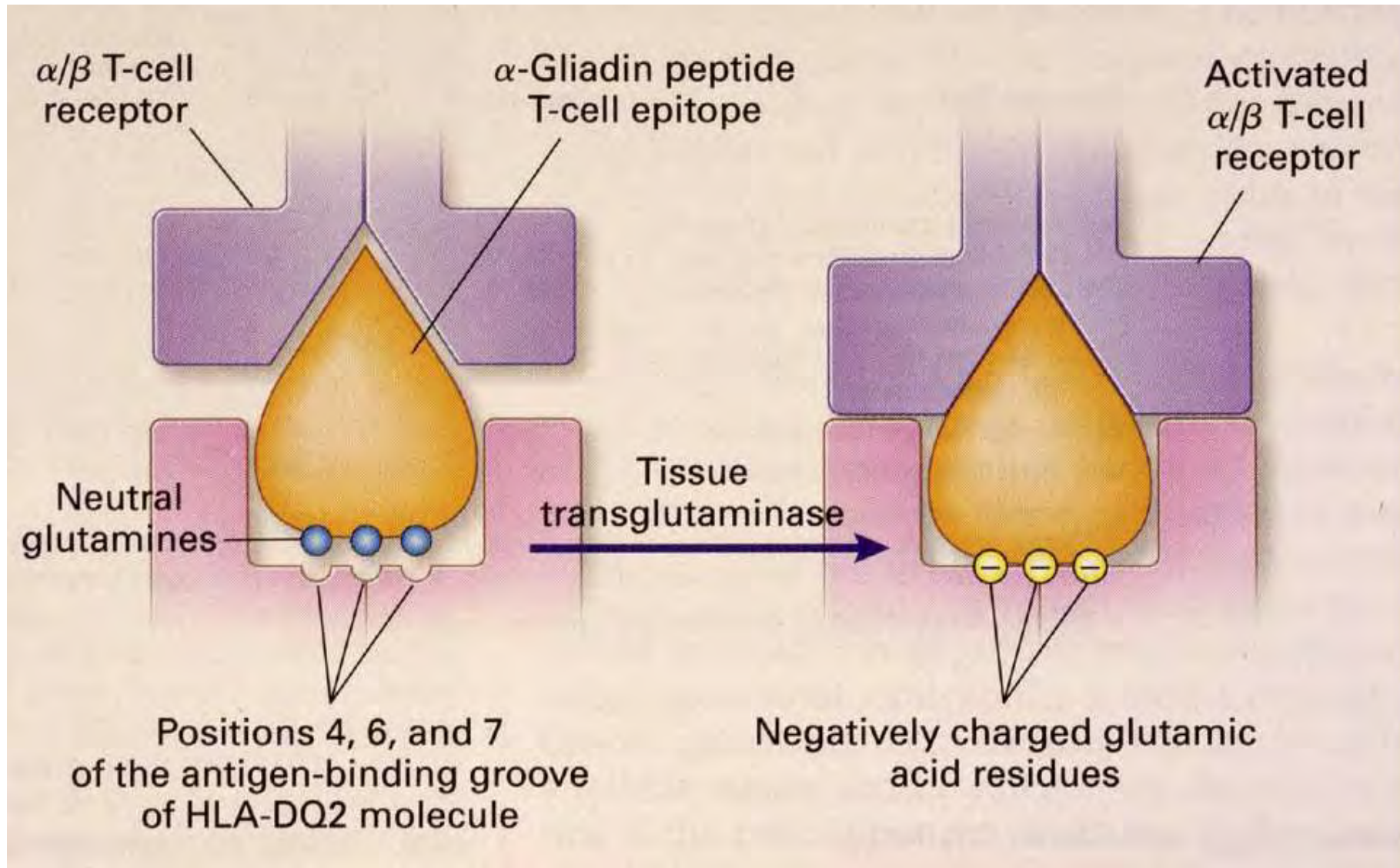
- A DQA1\*0501 és a DQB1\*0201 HLA-DQ alfa/beta heterodimer a coeliakiások mindegyikében előfordul
- Ez a heterodimer specifikusan képes kötni a gliadint
- A specifikus kötődéshez szükséges a transzglutamináz

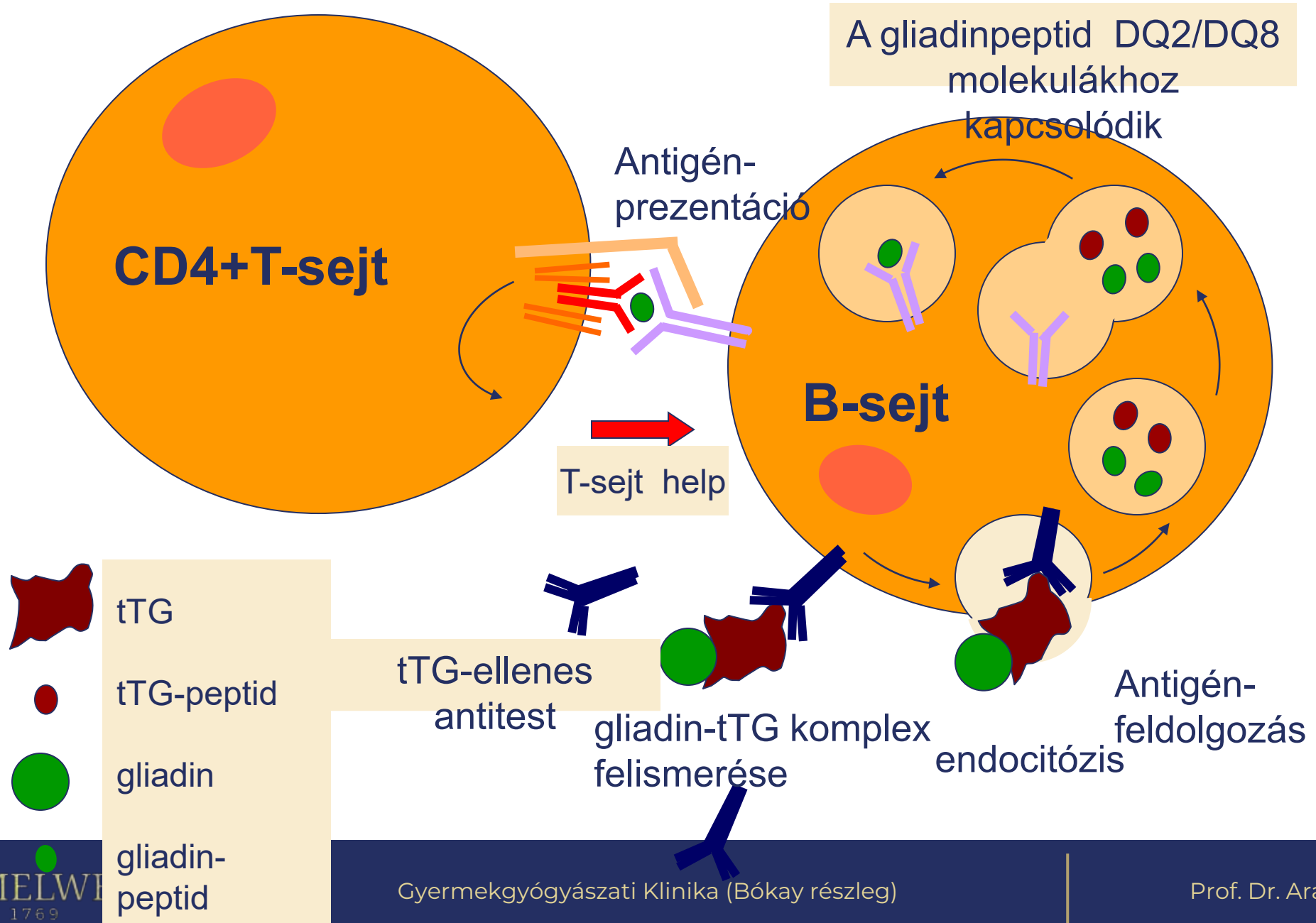
# Gliadin

- A coeliakia trigger faktora.
- Más autoimmun betegségek trigger faktorait nem pontosan ismerjük

# Transzglutamináz enzim

- A kötőszövetekben mindig jelen van, polipeptid láncok között hoz létre keresztkötést
- Az antiendomysium, az antiretikulin és antijejunalis antitestek szubsztrátja ez az enzim
- A transzglutamináz coeliakiában az autoantigén





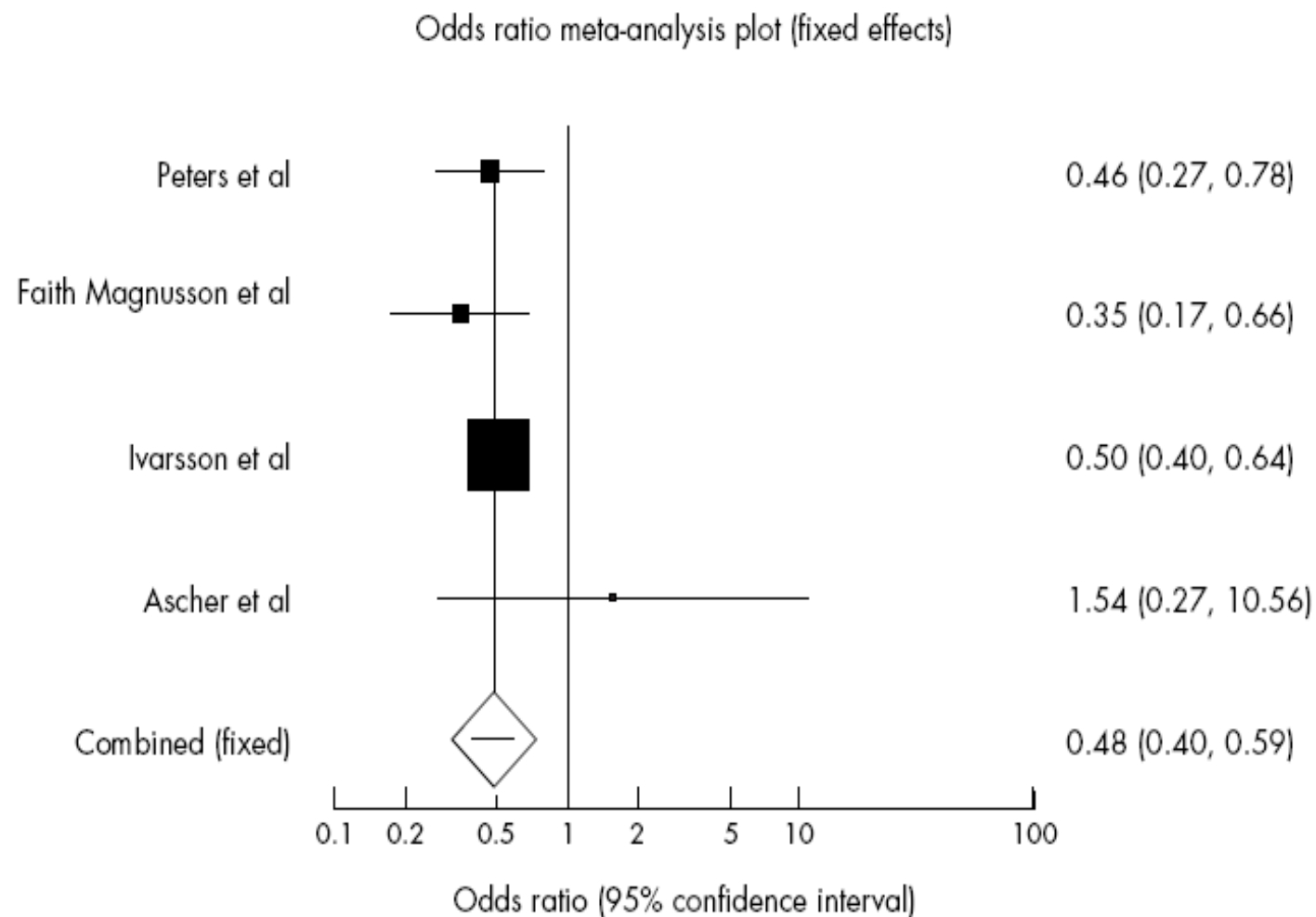
# Környezeti faktorok

- A genetikus prediszpozíció a populáció 25 százalékában előfordul
- Csak 1 % lesz coeliakiás
- Környezeti faktorok:
  - csecsemőtáplálás
  - infekció
  - mikrobiális transzglutamináz
  - Additívek
  - Intestinalis mikrobióta

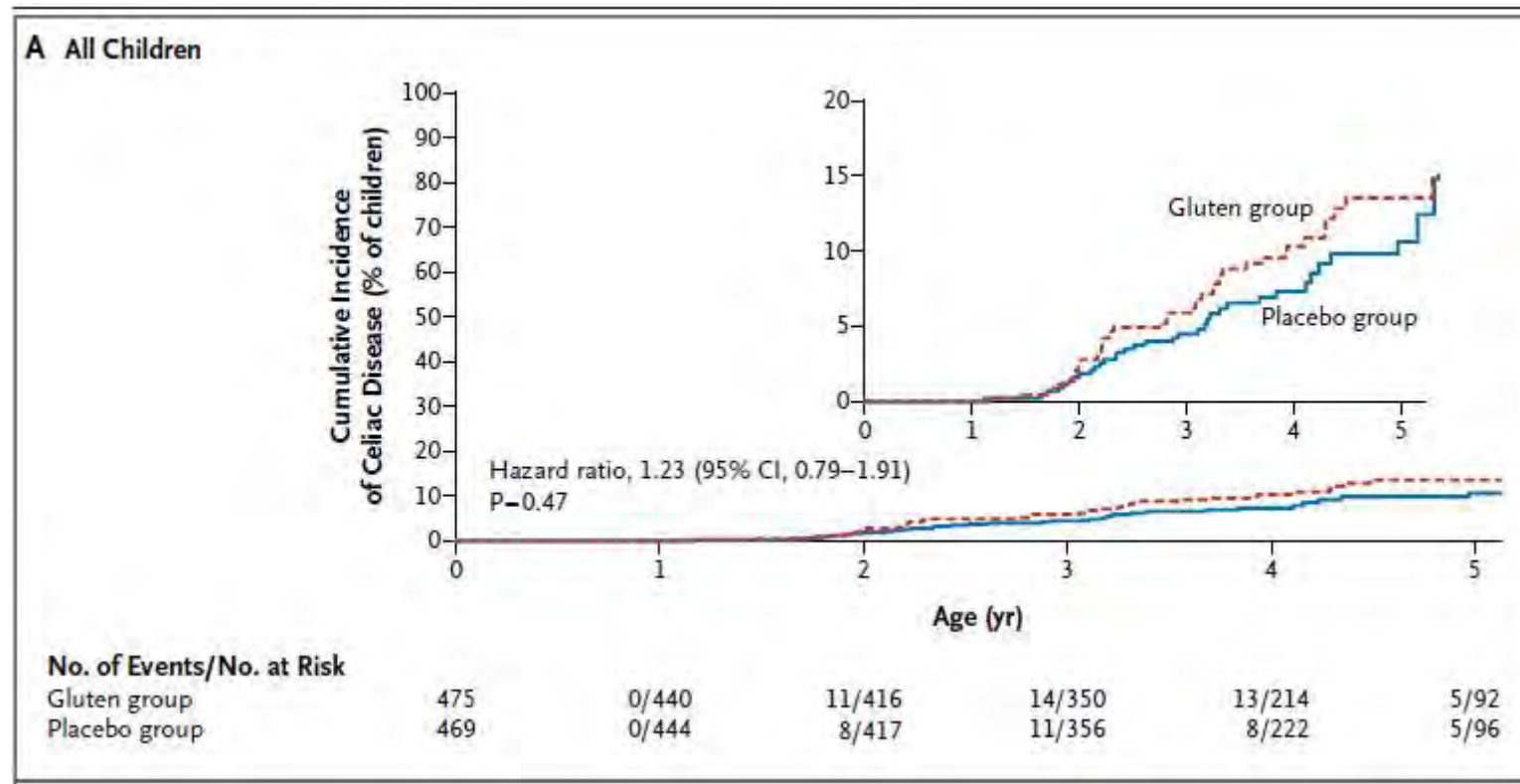
## Kapcsolat az anyatejes táplálás időtartama és a coeliakia gyakorisága között

|                 |      |                                                           |              |
|-----------------|------|-----------------------------------------------------------|--------------|
| Auricchio 1983  | 505  | BF<30 nap                                                 | OR 4 (2-7)   |
| Greco 1988      | 2150 | BF<90 nap                                                 | OR 5 (3.5-7) |
| Falth-Magnusson | 1996 | Median szoptatási idő<br>2.4 (CD) vs 4 hónap<br>(kontrol) | P<0.0003     |
| Asher 1997      | 81   |                                                           | NS           |
| Peters 2001     | 280  | BF>2 hó vs <2 hó                                          | ↓63%         |
| Ivarsson 2002   | 1272 | Median szoptatási idő<br>5 (CD) vs 7 hó<br>kontrollok     | P<0.001      |

# Hogyan befolyásolja az anyatejes táplálás során történő gluten bevezetés a coeliakia kockázatát

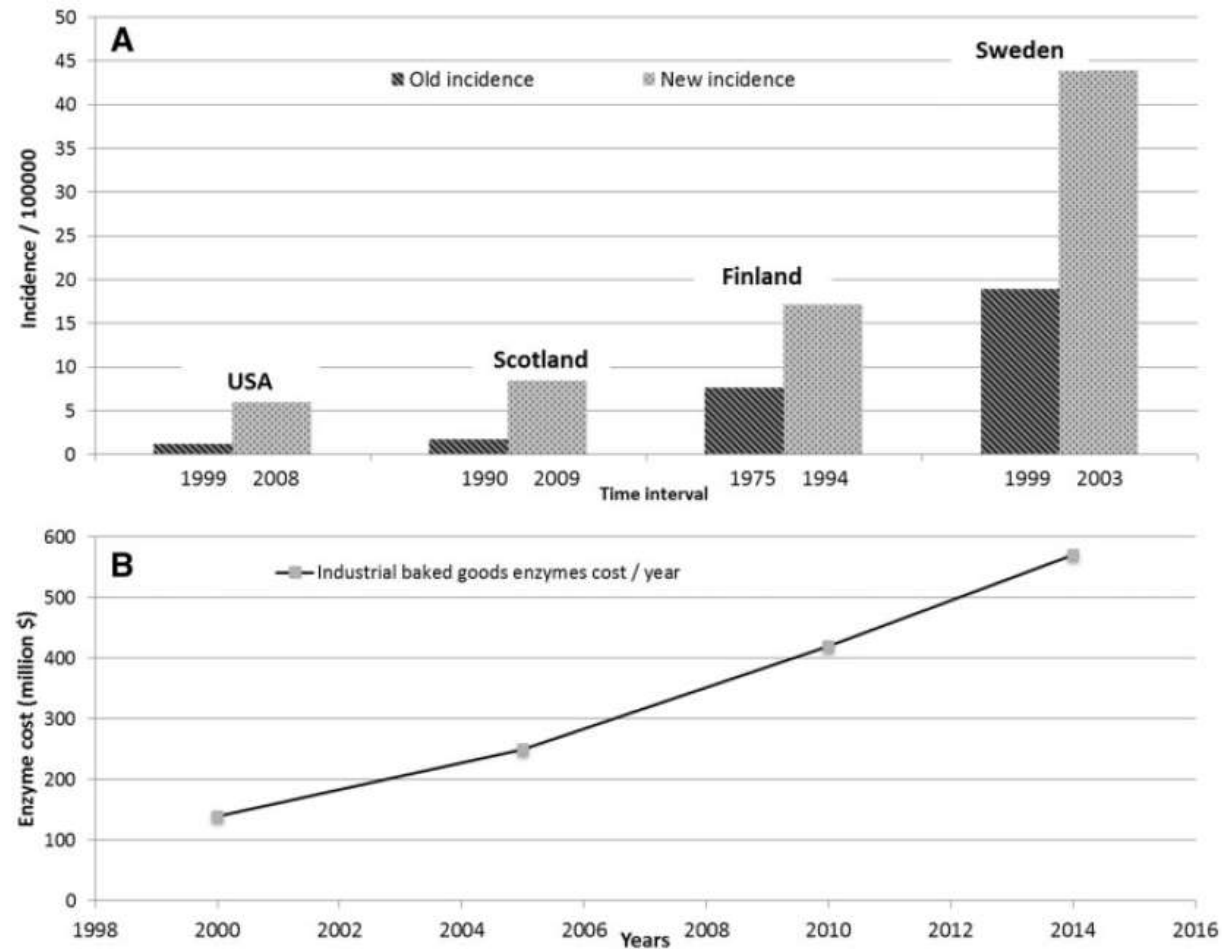


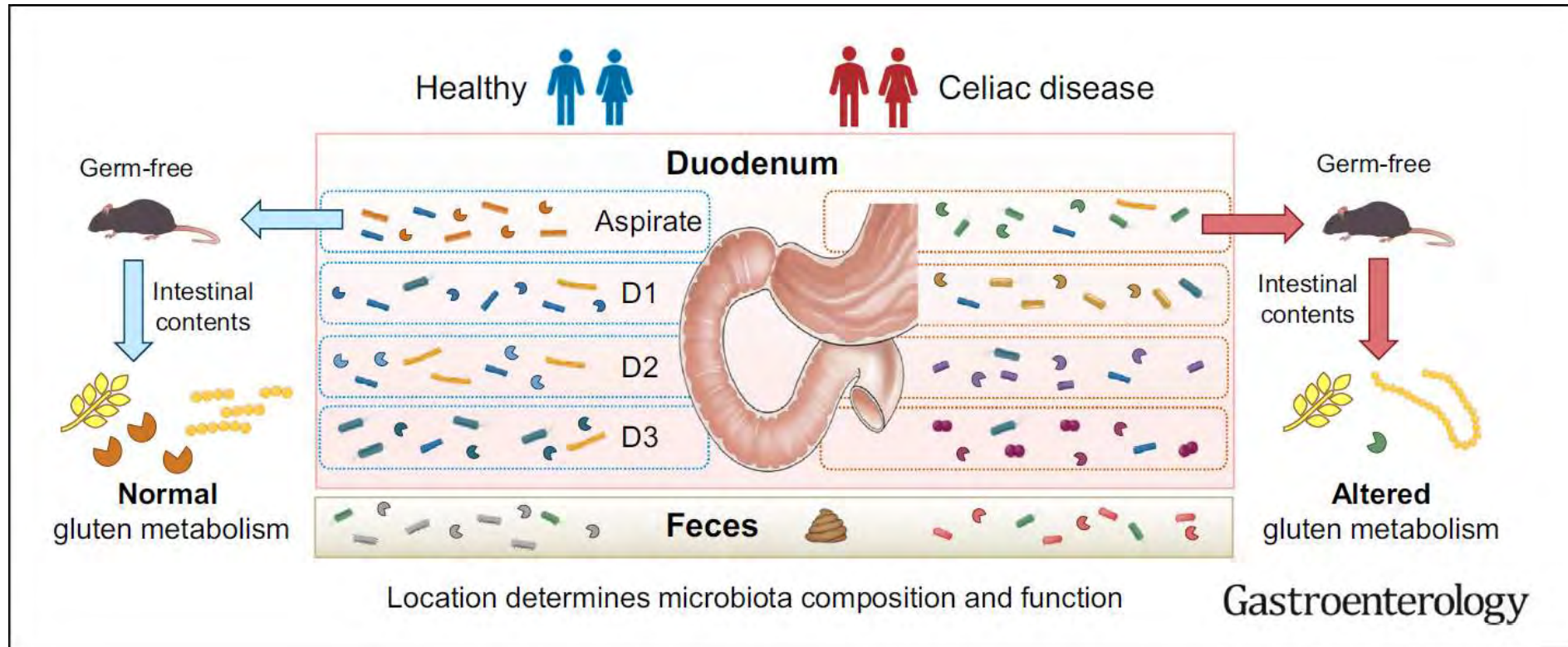
# A coeliakia előfordulásának aránya a gliadin bevezetésének függvényében



## Összefüggés a coeliakia incidenciája és a bakteriális transzglutamináz felhasználás között

Lerner A et al. Nutrition Reviews 2015, 73, 544-552.



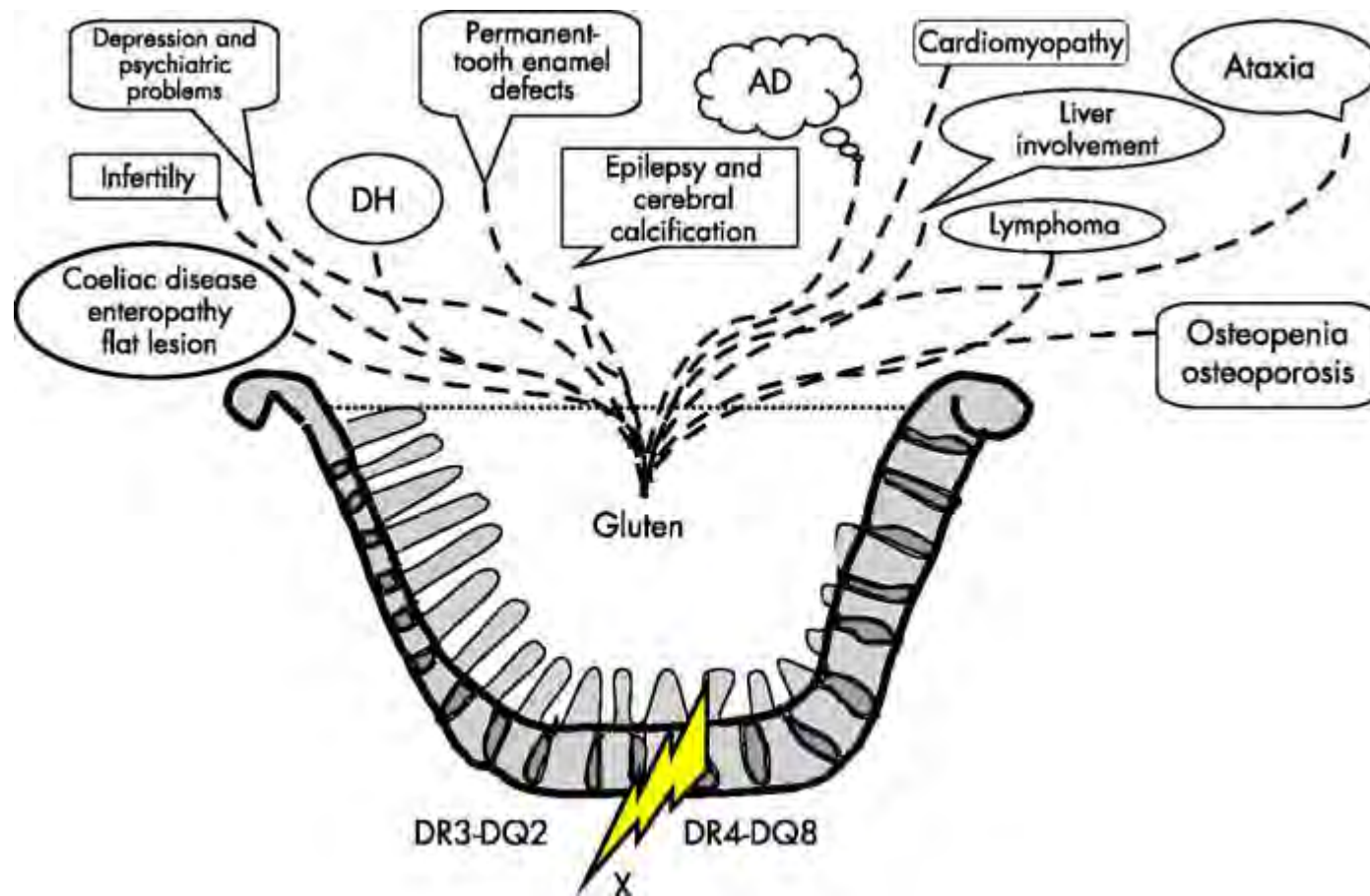


D1: Duodenum bulbus  
D2: Duodenum descending  
D3: Duodenum ascending

Constante M. et al. Gastroenterology 2022, 163, 1351-1363

# A coeliakia mint az autoimmunbetegségek modellje

- Más autoimmun betegségben is keresni kell a trigger faktort, annak eliminálása megszüntetné a betegséget.
- Ha coeliakiában nem ismernénk a trigger faktort, akkor hasonló helyzetben lennénk mint pl. a Crohn betegség kezelésében



Kaukinen, K. et al. Gut 2007;56:1339-1340

# A coeliakia korábbi diagnosztikus kritériumai

- Interlaken (1969): Három biopszia szükséges
  1. A tünetek jelentkezésekor
  2. Egy éves glutenmentes diétán
  3. Glutenterhelés után 1 évvel, ha korábban nincs tünet
- Budapest (1990) Egy biopszia elegendő a tünetek megjelenésekor, glutenmentes diétán szerológiai követés

# A coeliakia jelenlegi diagnosztikus kritériumai a 2020-as irányelv szerint

- A diagnózis biopszia nélkül is felállítható, ha:
  - Az anti-TTG titer a normális érték tízszeresét meghaladja,
  - jellemző klinikai tünetek állnak fenn
  - EMA teszt pozitív
  - HLA-DQ2 és/vagy -DQ8 antigének vizsgálata már nem szükséges
- Minden más esetben ma is nélkülözhetetlen a vékonybél-biopszia elvégzése.
- Ugyancsak szükséges a vékonybél-biopszia elvégzése atípusos esetekben is.

# Újabb fontos elemek a coeliakia diagnosztikájában

1. HLA-DQ meghatározás indokolt az alábbi esetekben:
  - Az elsődleges szűréskor egyes kockázati csoportokban (pl coeliakiások első fokú rokonaiban)
  - Ha bizonytalan a korábbi diagnózis és a beteg fél a gluten terheléstől
  - Olyan gyermekben, akikben glutenterheléskor nem alakul ki szerológiai pozitivitás és a jejunum mucosa is normális

Wessels M et al. Eur J Pediatr 2022, 181, 1785-1795

# Újabb fontos elemek a coeliakia diagnosztikájában

2. Mindegyik anti-TTG-IgG pozitív szelektív IgA-hiányos betegben szükséges az endoszkópos mintavétel
3. Amennyiben biopszia szükséges, akkor fontos a duodenum bulbusból is a mintavétel, mert előfordulhat hogy csak ott észlelhető izolált boholyatrophia

Wessels M et al. Eur J Pediatr 2022, 181, 1785-1795

# Újabb fontos elemek a coeliakia diagnosztikájában

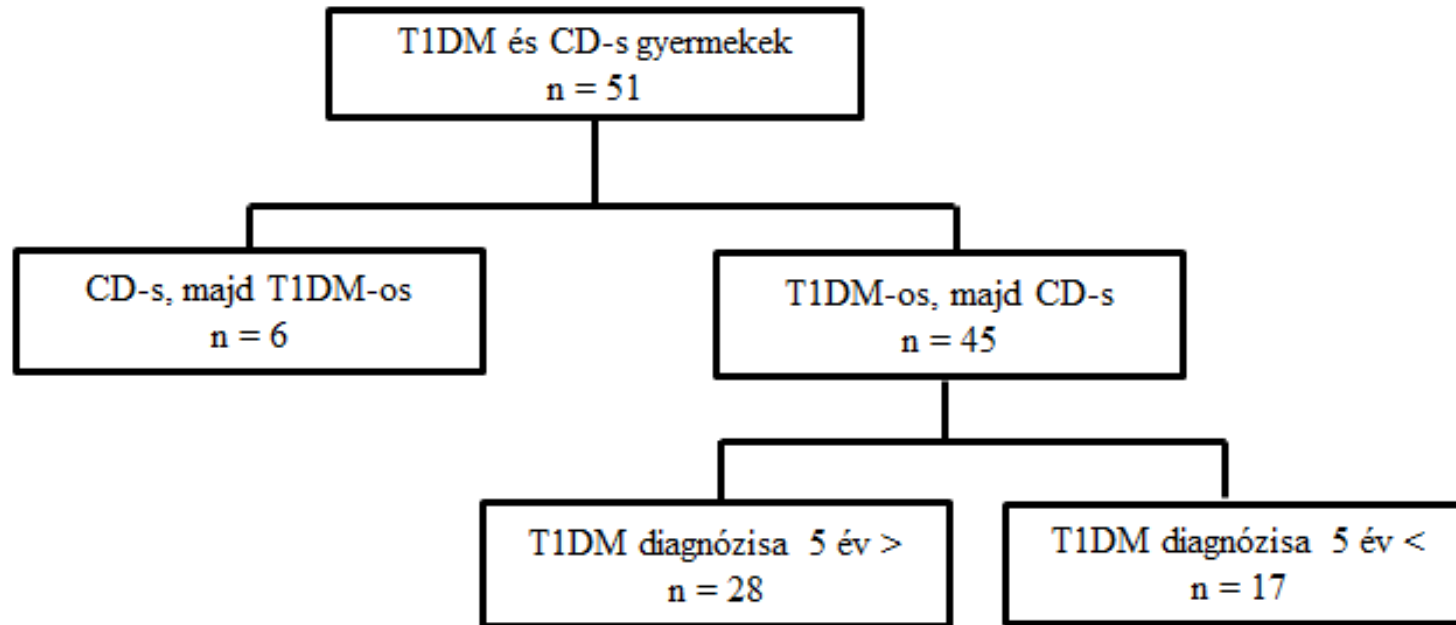
4. Mindig fontos megbeszélni a betegekkel és/vagy a szülőkkel tünetmentes páciensek esetében, hogy egyértelmű pozitív szerológia esetén is lehetőség van az endoszkópiával vett minta elemzésére is. Nagyon fontos, hogy a család teljes mértékben megértse a diagnózist, nem maradjon kétely az életre szóló glutenmentes diéta betartásával kapcsolatban.
5. Amennyiben biopszia szükséges, akkor fontos a duodenum bulbusból is a mintavétel, mert előfordulhat hogy csak ott észlelhető izolált boholyatrophia

Wessels M et al. Eur J Pediatr 2022, 181, 1785-1795

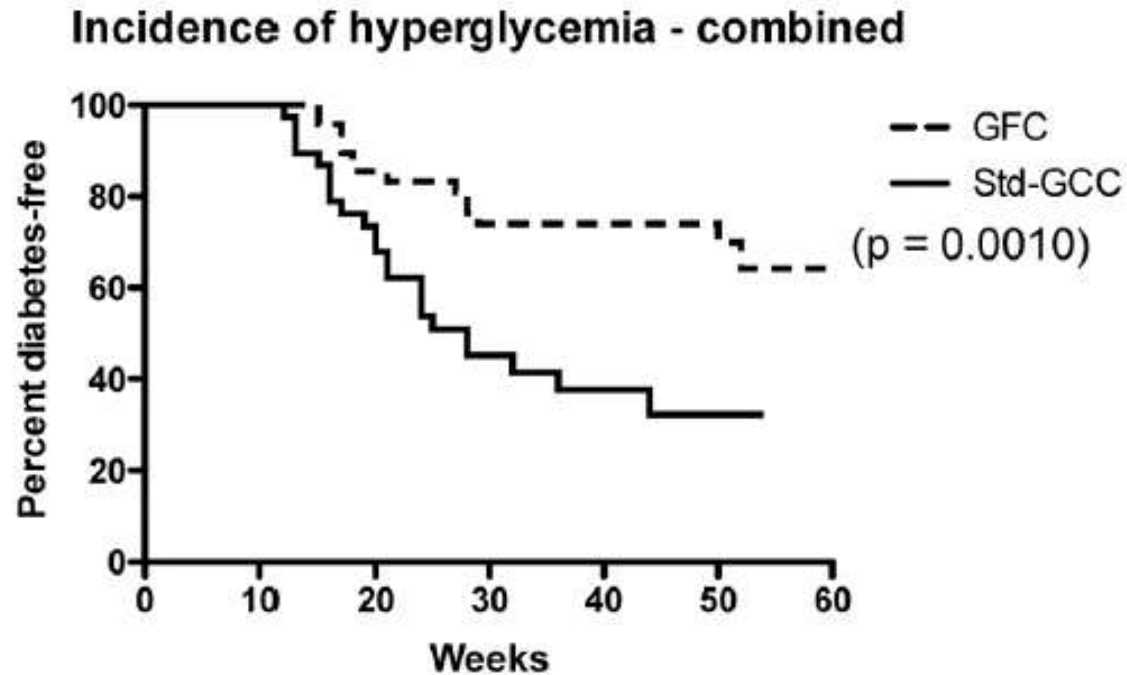
# Coeliakiával gyakran társuló betegségek

- Autoimmun kórképek, főként pajzsmirigy betegségek
- Aspecifikus vastagbélgyulladások
- Epilepsia egyes formái
- Atopia
- Rheumatoid arthritis
- Tüdő betegségek (bronchitis, alveolitis, asthma bronchiale)
- Szelektív IgA hiány
- IgA nephropathia
- Krónikus aktiv hepatitis
- Fogzománc rendellenesség

Az esetek túlnyomó többségében a coeliakia diagnózisa a T1DM után történik

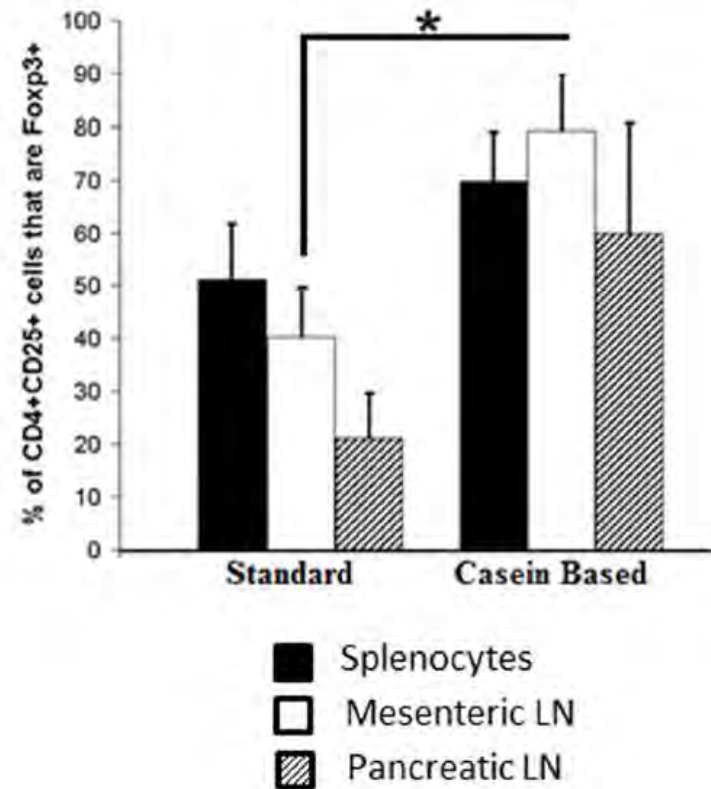


## Gliadinmentes diétán csökken a diabetes kialakulásának gyakorisága a NOD egerekben



Marietta EV et al. PLOS One 2013, 8, e78687.

## A regulátor T sejtek aránya és a diéta közötti összefüggés a NOD egerekben



Marietta EV et al. PLOS One 2013, 8, e78687

# Terápia

- Életreszóló gliadinmentes diéta



- Búza, rozs, árpa, tönköly, khorassán-búza, tönkebúza, tritikále
- kukorica, rizs, köles, hajdina, zab (csak tiszta zab készítmény) amaránt, libatop, hüvelyesek, burgonya, teff, cirok, quinoa

# Glutentartalmú gabonák



# Glutenmentes gabonafélék



# Kockázatos élelmiszerek

- Összetevőként, vagy adalékként glutent tartalmazhatnak
  - Készételek, húskészítmények, szójaszósok és fagylaltok
  - Olyan élelmiszerek, amelyekbe az előállításuk során gluten kerülhetett

# Problémamentesen fogyasztható élelmiszerek

- Glutenmentes gabonafélék
- Burgonya
- Hüvelyesek
- Tápióka, gesztenye
- Tej és tejtermékek
- Húsok, halak
- Tojás, növényi olajok
- Gyümölcsök, zöldségek

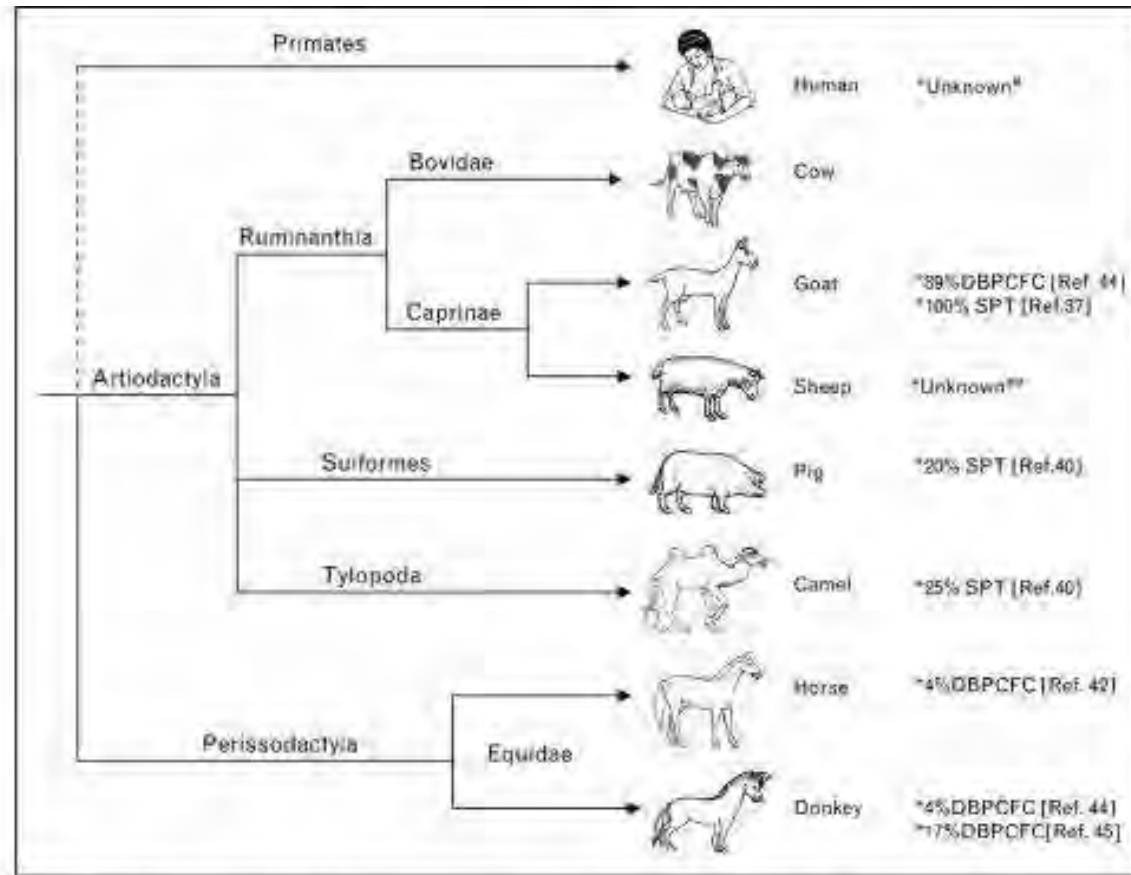
## A gliadinmentes diéta elhagyásának következményei

- Autoimmun betegségek gyakoribb jelentkezése (diabetes mellitus, pajzsmirigy betegségek, ízületi betegségek, bőrbetegségekí)
- Idegrendszeri betegségek
- Osteoporosis
- Daganatos betegségek

# A tejallergia jellemzői

- A tehéntejfehérjék által kiváltott olyan adverz reakció, amit immunreakció okoz
- Transzitorikus állapot, általában a betegek 2-3 éves koruk után már tolerálják a tehéntejet

## Keresztreakció a tehéntej és egyéb emlős tejek fehérjéi között (Jarvinen KM Curr Op Allergy Clin Immunol 2009, 9, 251-258)



DBPCFC, double-blind, placebo-controlled food challenge; SPT, skin prick test. +Cross-reactivity with cow's milk; \*clinical cross-reactivity suggested [50,51]; \*\*no clinical studies available.

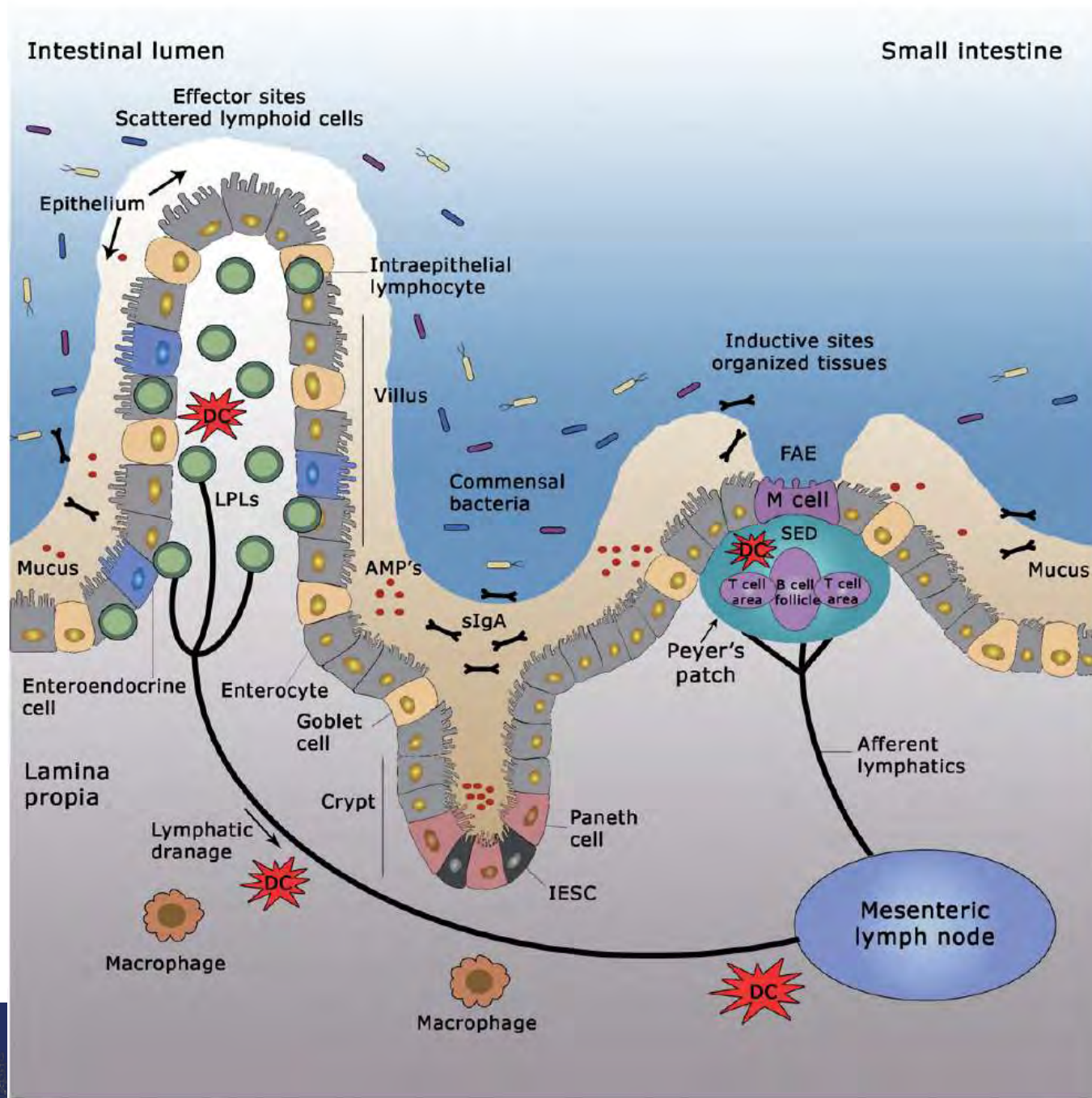
# Klinikai tünetek

- Anaphylaxia
- Bőr tünetek: urticaria, pruritus, exanthema, eczema
- Légúti tünetek: obstructív bronchitis, laryngitis, otitis
- Gastroenterológiai tünetek: hányás, hasmenés, haemorrhagiás colitis, krónikus hasmenés, malabsorptio, GERD, obstipatio, fejlődési elmaradás (FTT), vashiányos anaemia

Anyai tejterhelés hatása kizárólag anyatejes csecsemőben. A terhelés előtt (A) és terhelésre (B).



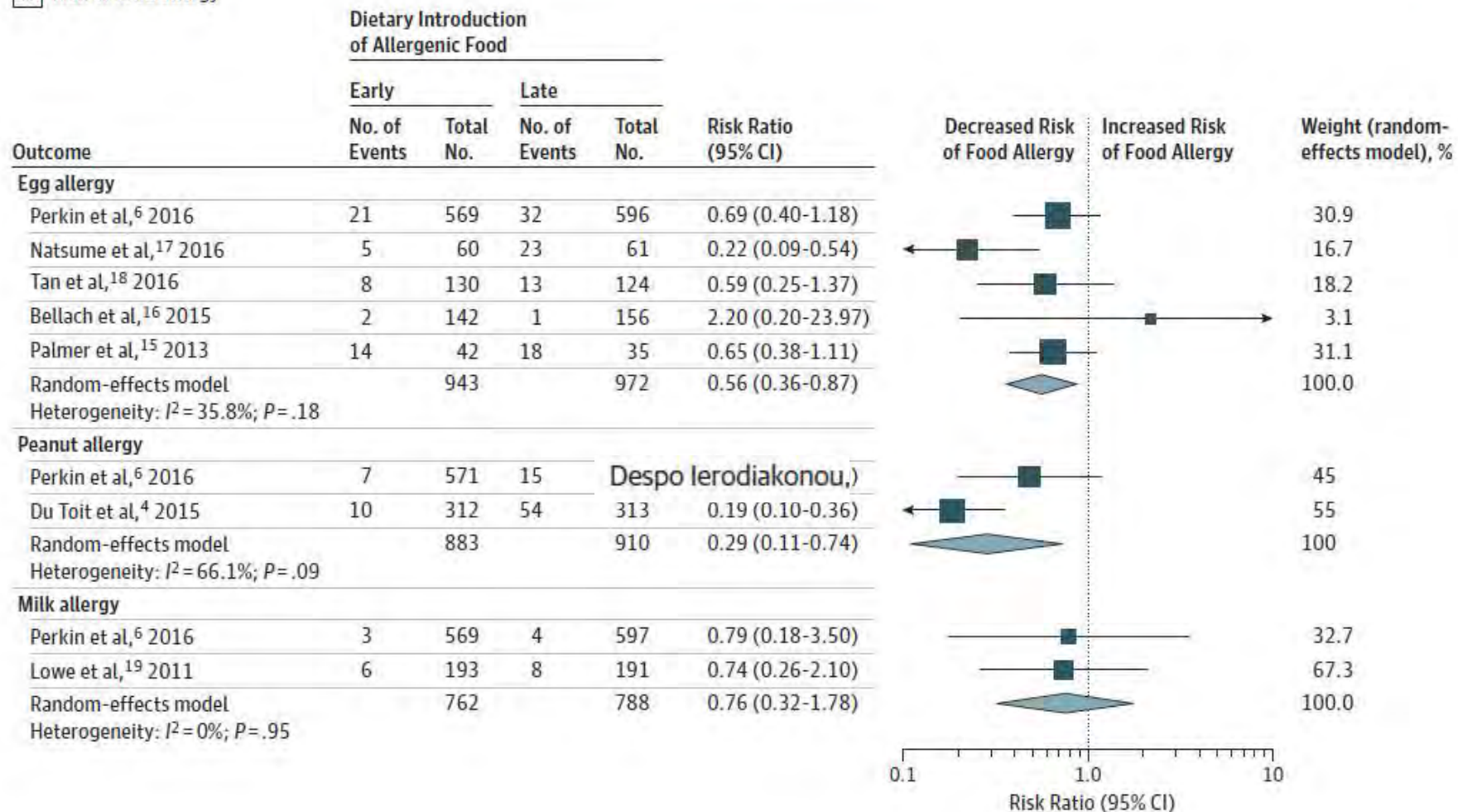
Jarvinen: J Pediatr, Volume 1999, 135, 506-512.



*Ahluwallia B. Scand J. Gastroenterol 2017, 52, 1185-93*

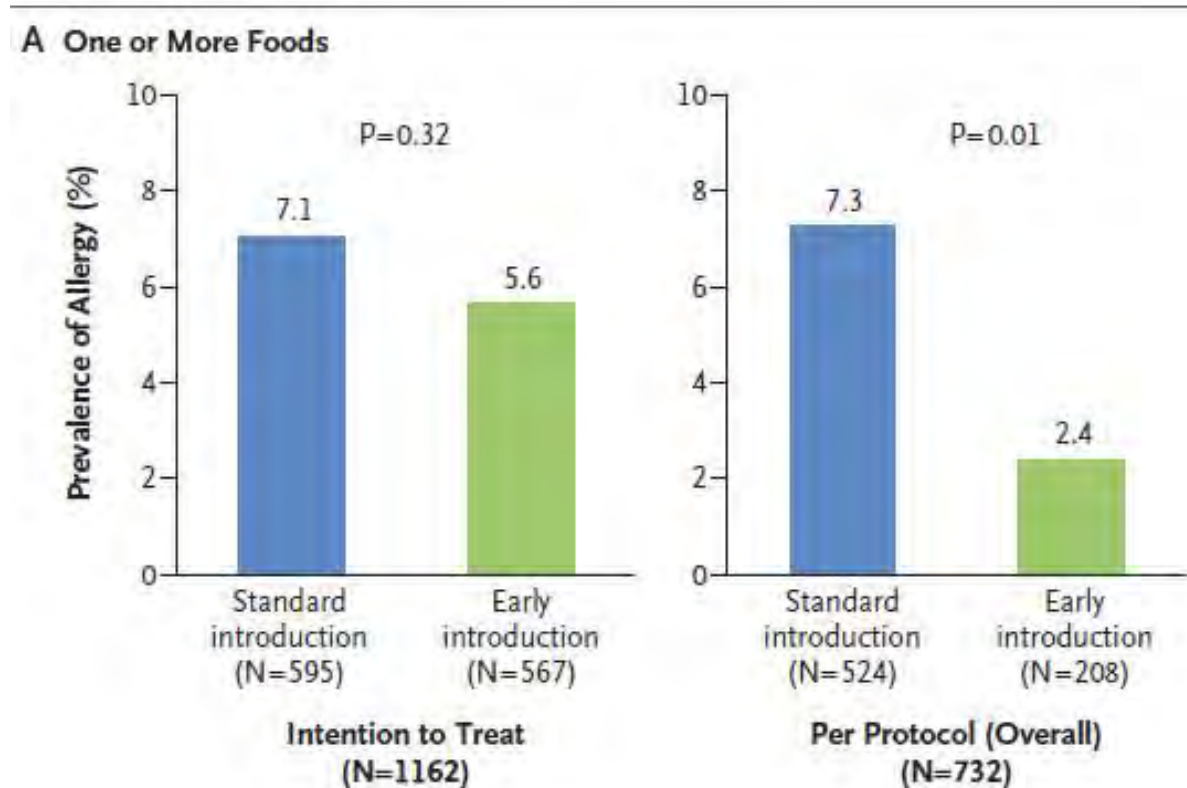
Figure 1. Early Allergenic Food Introduction and Risk of Food Allergy or Food Sensitization

**A** Risk of food allergy



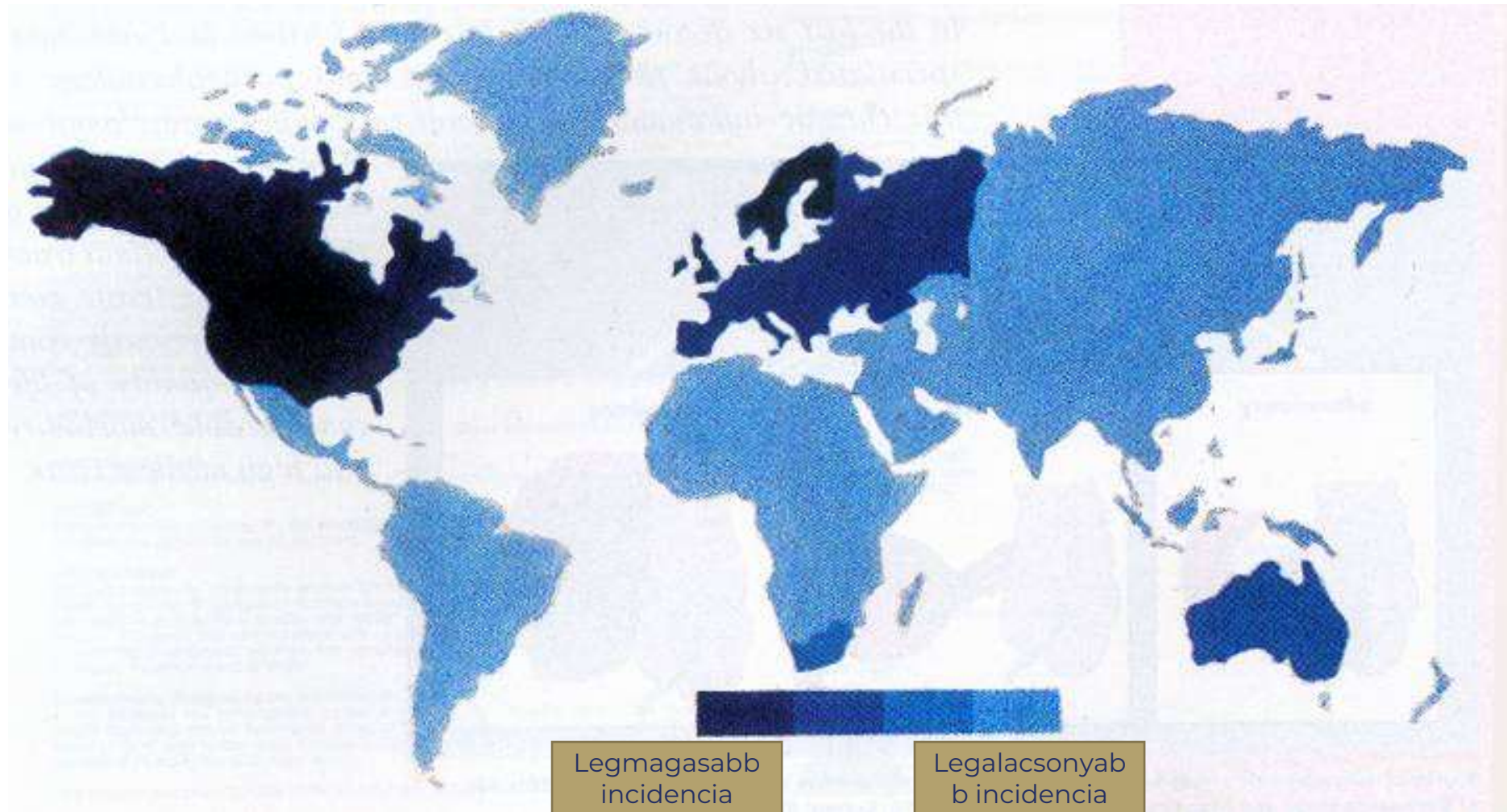
Ierodiakonou D et al. JAMA 2016, 316, 1181-1192.

# Az allergia gyakorisága az allergén bevezetésétől függően anyatejes csecsemőkben

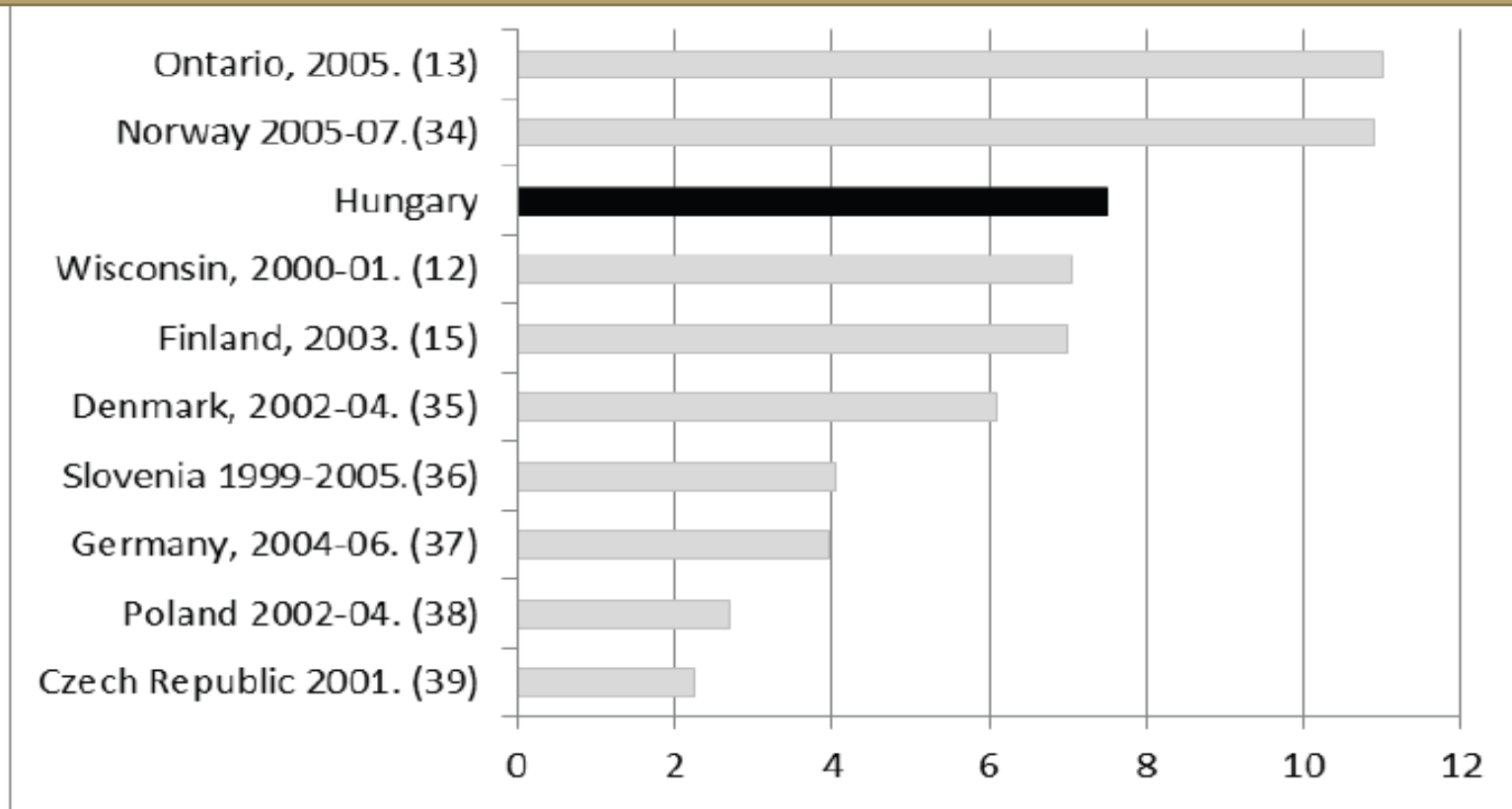


Perkins MR N Engl J Med 2016, 374, 1733-1743

# IBD incidenciája a világban

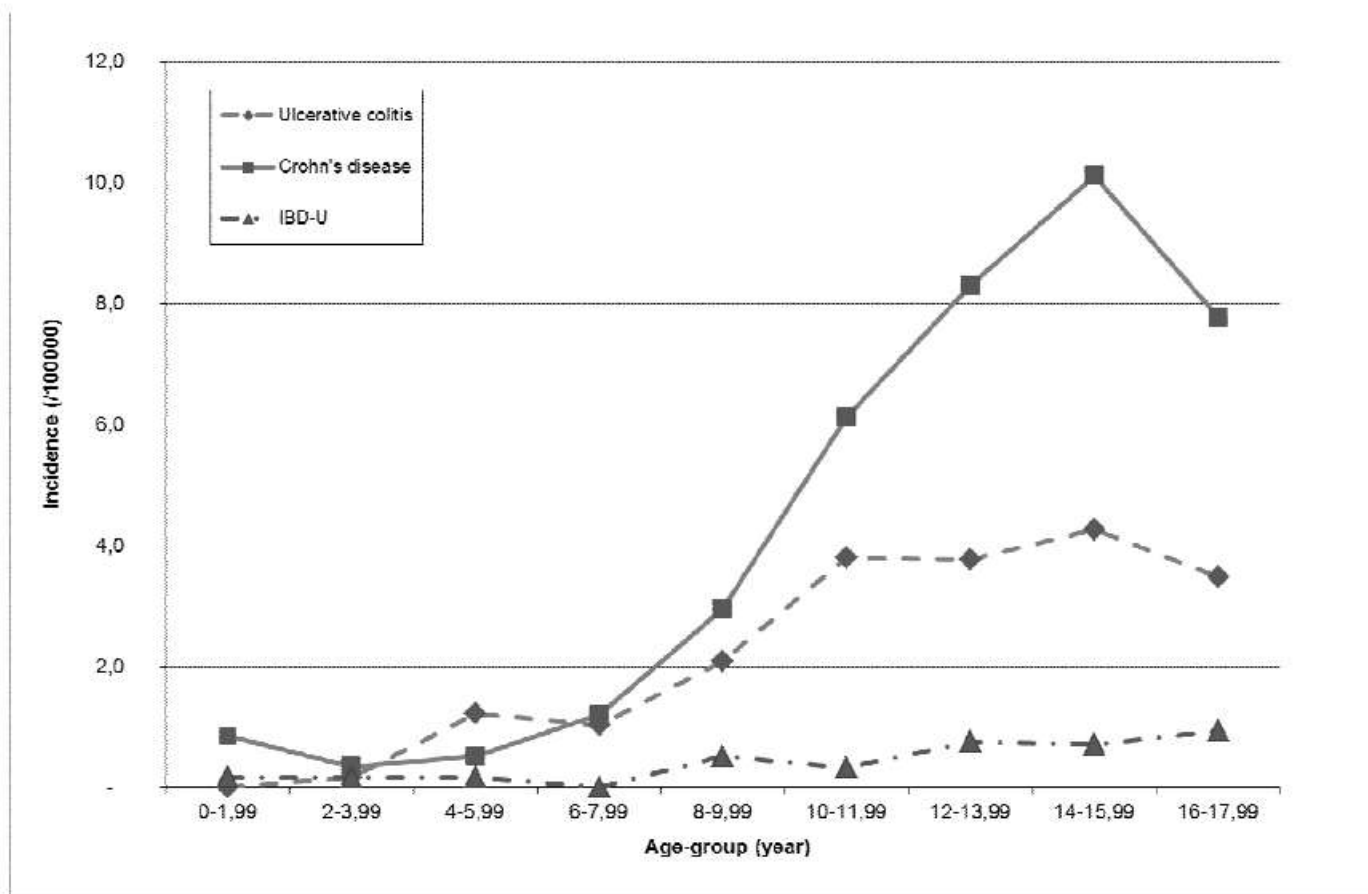


## A gyermekkori IBD (/10<sup>5</sup>) incidenciája különböző országokban



Müller K, Lakatos PL, Arato A, et al.  
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Nov;57(5):576-82

## A CD, UC és az IBD-U incidenciája Magyarországon korcsoportok szerint



Müller K, Lakatos PL, Arató A, et al.

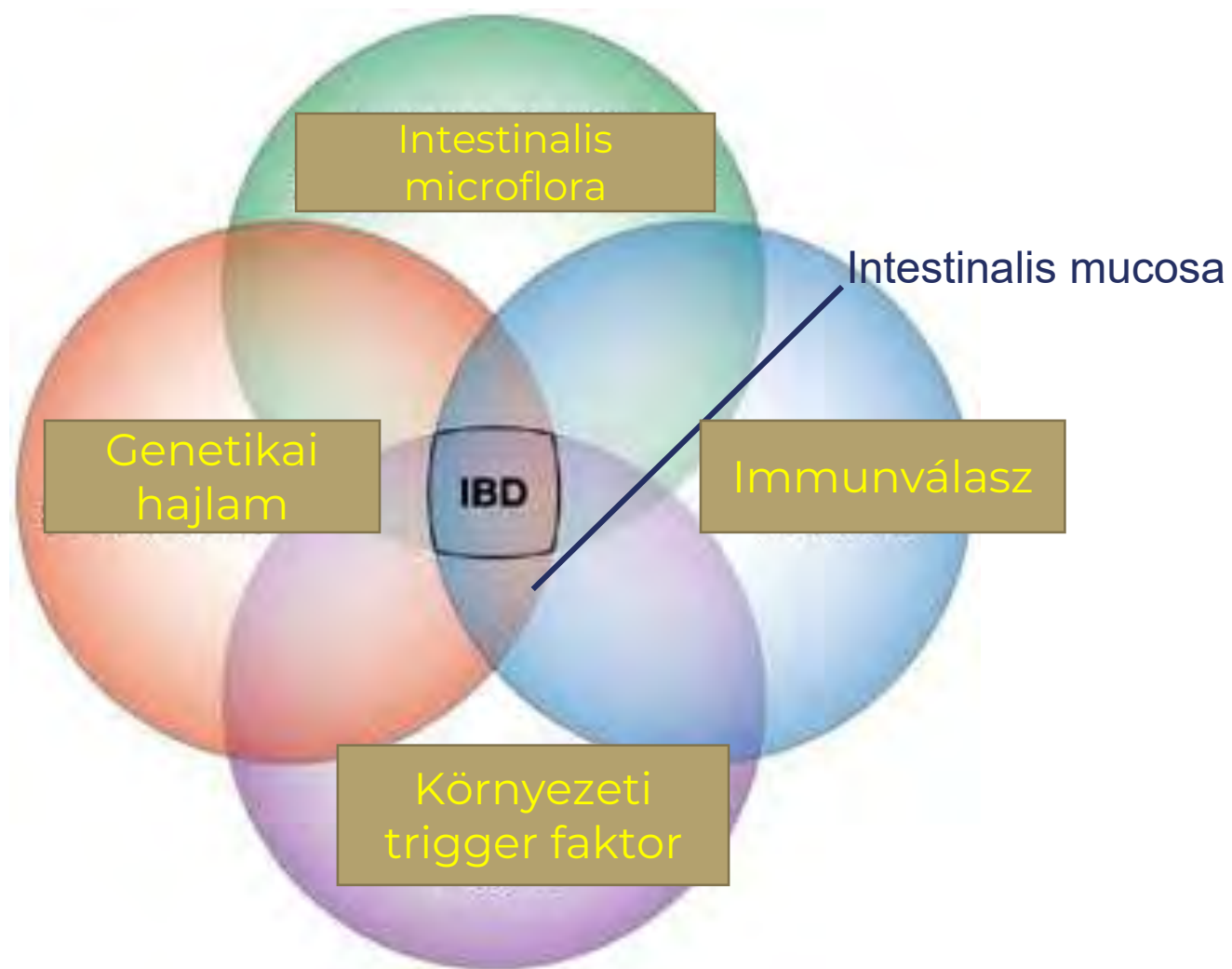
2013;Nov;57(5):576-82

Gyermekegyógyászati Klinika (Bóka részleg)

Incidencia az egyes országokban prospektív vizsgálatok (100.000 gyermekre)

| Ország              | CD         | UC         | IC         | Összes     |
|---------------------|------------|------------|------------|------------|
| Egyesült Királyság  | 3,0        | 1,5        | 0,6        | 5,2        |
| Franciaország       | 2,1        | 0,5        | 0,6        | 3,1        |
| Norvégia            | 2,5        | 4,3        | 0          | 6,8        |
| Svédország          | 2,6        | 1,9        | 0,7        | 5,3        |
| USA                 | 4,6        | 2,1        | 0,3        | 7,0        |
| <b>Magyarország</b> | <b>3,8</b> | <b>2,2</b> | <b>0,5</b> | <b>6,5</b> |

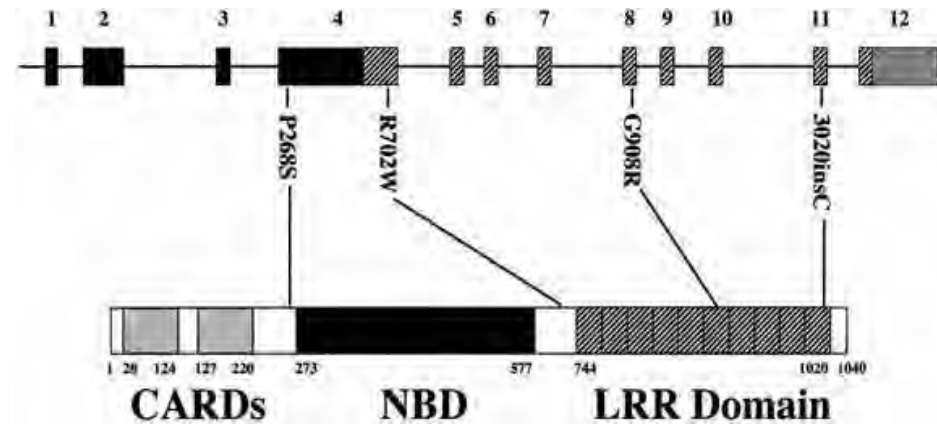
## Tényezők az IBD patogenezisében



| Kr    | Gén              | IBD-re hajlamosító variáns       | OR   | Gén funkció                     |
|-------|------------------|----------------------------------|------|---------------------------------|
| 16q12 | NOD2             | R702W; G908R<br>1007fs           | 4    | Veleszületett immunitás         |
| 1p31  | IL23R            | A381T                            | 2.5  | Th17 differenciálódás           |
| 2q37  | ATG16L1          | T300A                            | 1.28 | Autophagia                      |
| 9q32  | TNFSF15          | ?                                | 1.22 | Inflammatio                     |
| 5q33  | IRGM             | r <sup>2</sup> =1 with del -20kb | 1.33 | Autophagia                      |
| 5p13  | PTGER4?          | Gene desert region               | 1.32 | Inflammatio                     |
| 18p11 | PTPN2            | ?                                | 1.35 | Autoimmunitás                   |
| 10q21 | ZNF365           | ?                                | 1.25 | Transcriptiós faktor            |
| 5q31  | SCL22A4/5?       | ?                                | 1.25 | Carnitin/Xenobiotic transporter |
| 6p21  | MHC?             | ?                                | 1.19 | Immunitás                       |
| 10q24 | NKX2-3           | ?                                | 1.20 | Transcription f                 |
| 3p21  | MST1?            | R689C?                           | 1.20 | Th17 differenciálódás           |
| 12q12 | LRRK2,<br>MUC19? | ?                                | 1.50 | Autophagia, mucus képzés        |
| 1p13  | PTPN22           | ?                                | 1.31 | Autoimmunitás                   |
| 1q23  | ITLN1            | ?                                | 1.14 | Immunitás                       |
| 5q33  | IL12B            | ?                                | 1.11 | Th17 útvonal                    |

# CARD15 mutáció gyakorisága Crohn betegségben

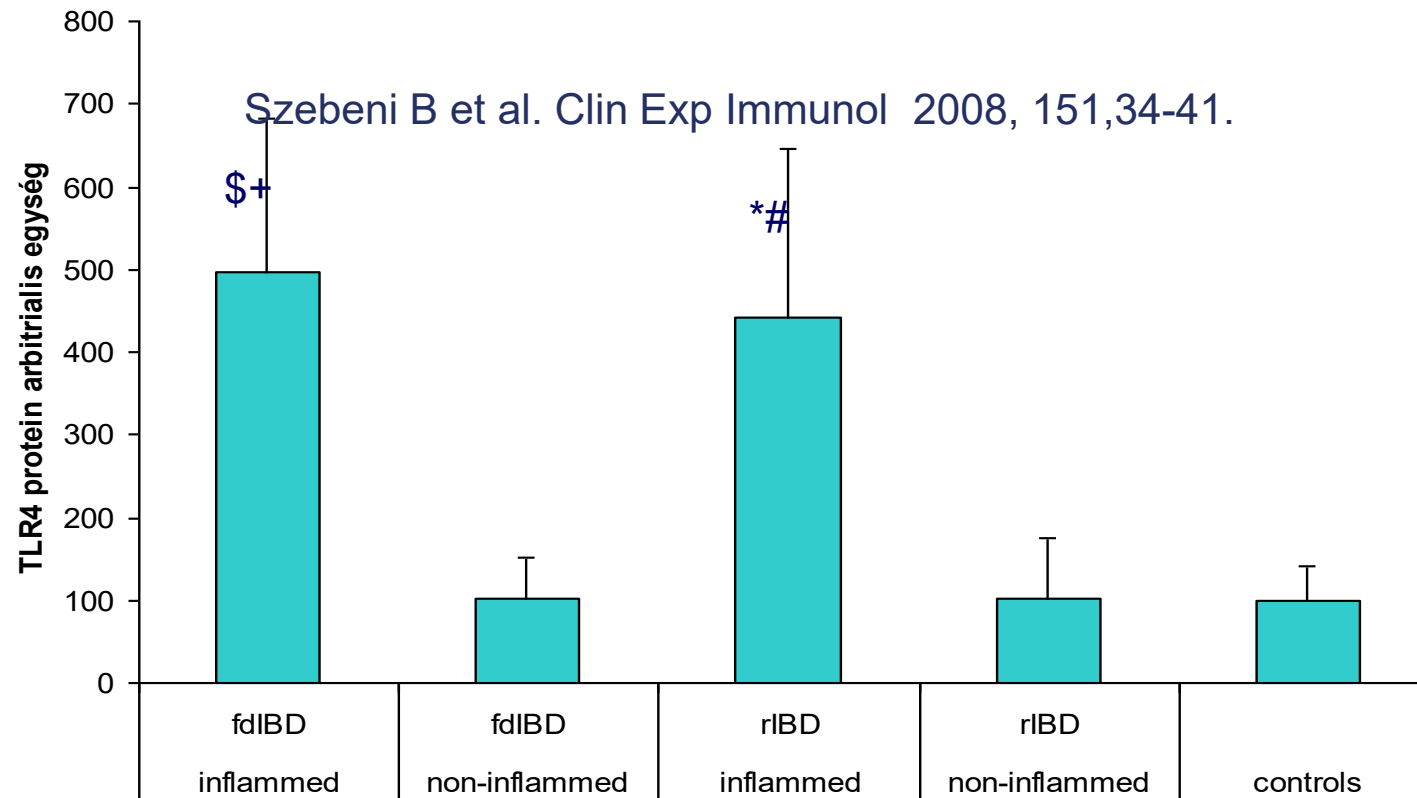
- 10-30% heterozigóta az egyik mutációra
- 3-15% homozigóta vagy összetett (compound) heterozigóta
- Leggyakoribb mutációk:
  - 3020insC (frameshift)
  - Arg702Trp (missense)
  - Gly908Arg (missense)



# A Crohn betegség kockázata CARD15 mutáció esetén

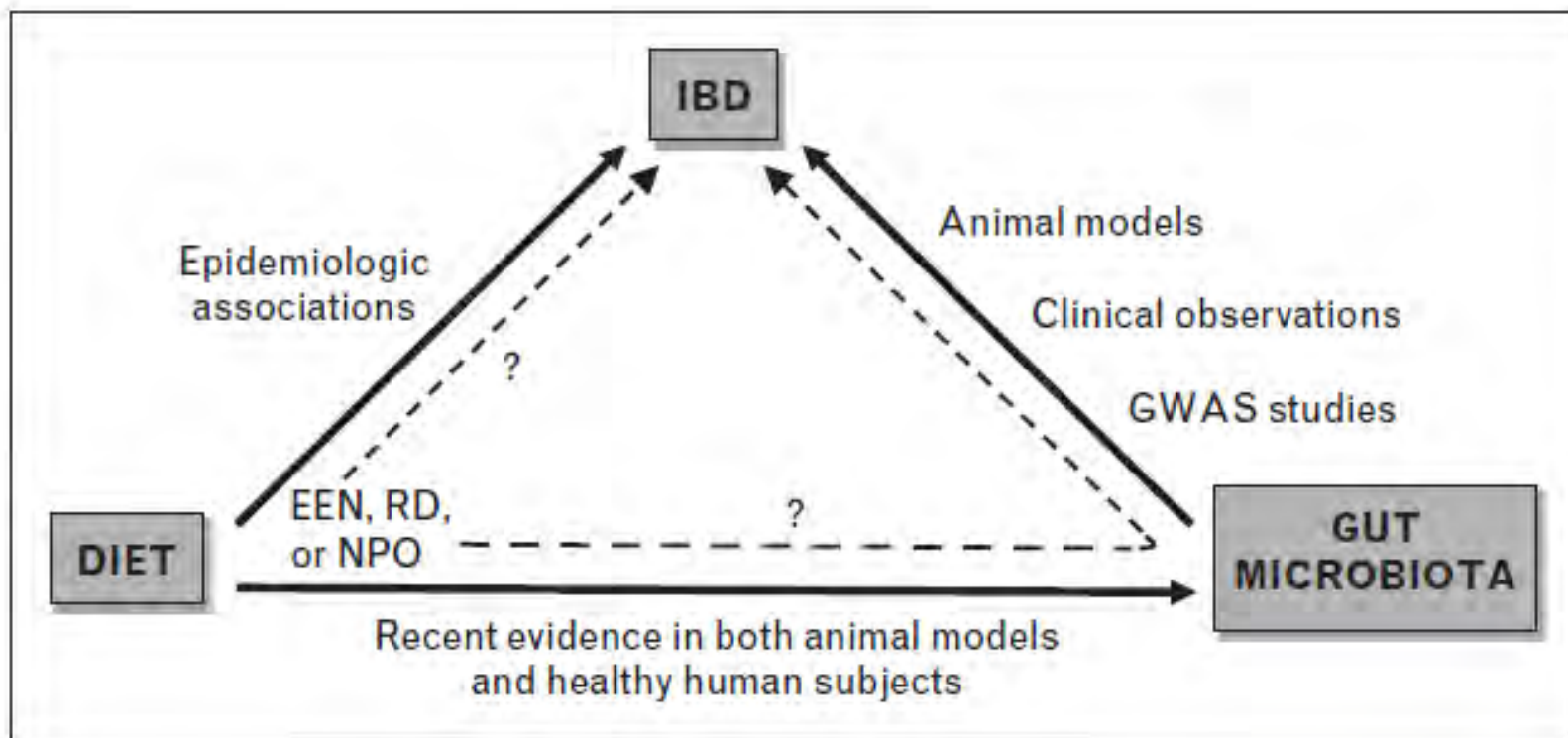
| A CARD15 mutáció<br>öröklődése        | Relatív kockázat (RR) |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Heterozigóták                         | 1,5-3                 |
| Homozigóták                           | 10-42                 |
| Összetett (compound)<br>heterozigóták | 29-44                 |

# TLR4 protein expresszió IBD-ben szenvedő gyermekek bélnyálkahártyájában



**\$ fdIBD gyulladt vs. fdIBD nem gyulladákos nyálkahártya ( $p < 0.001$ ), + fd IBD gyulladákos nyh. vs. controls ( $p < 0.001$ ), \* rIBD inflamed vs. rIBD non-inflamed ( $p < 0.0001$ ), # rIBD gyulladákos vs kontrol ( $p < 0.0001$ )**

## Kapcsolat a diéta, a bélflóra és az IBD kialakulása között



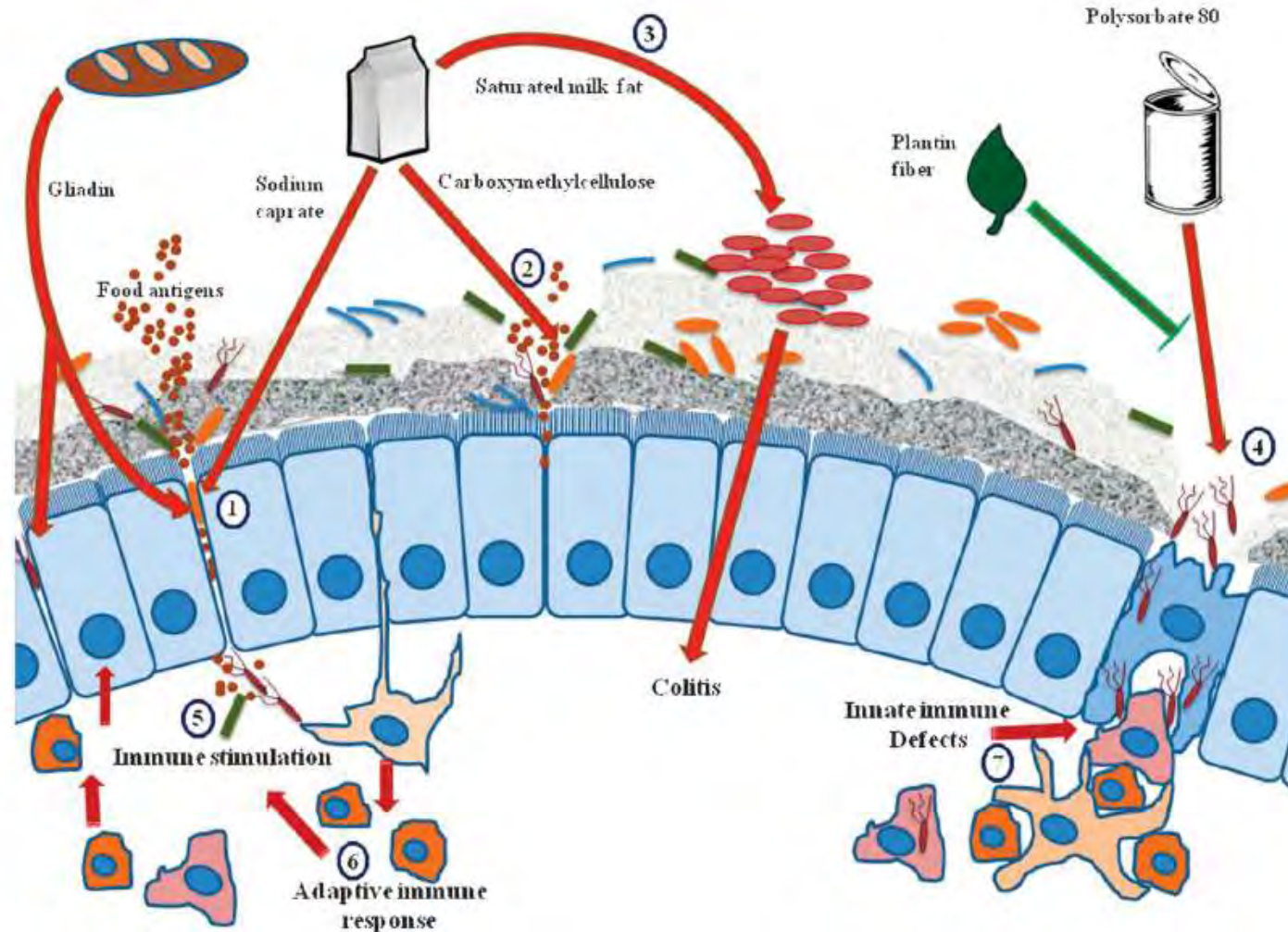
EEN: exclusive enteral nutrition

RD: restricted diet

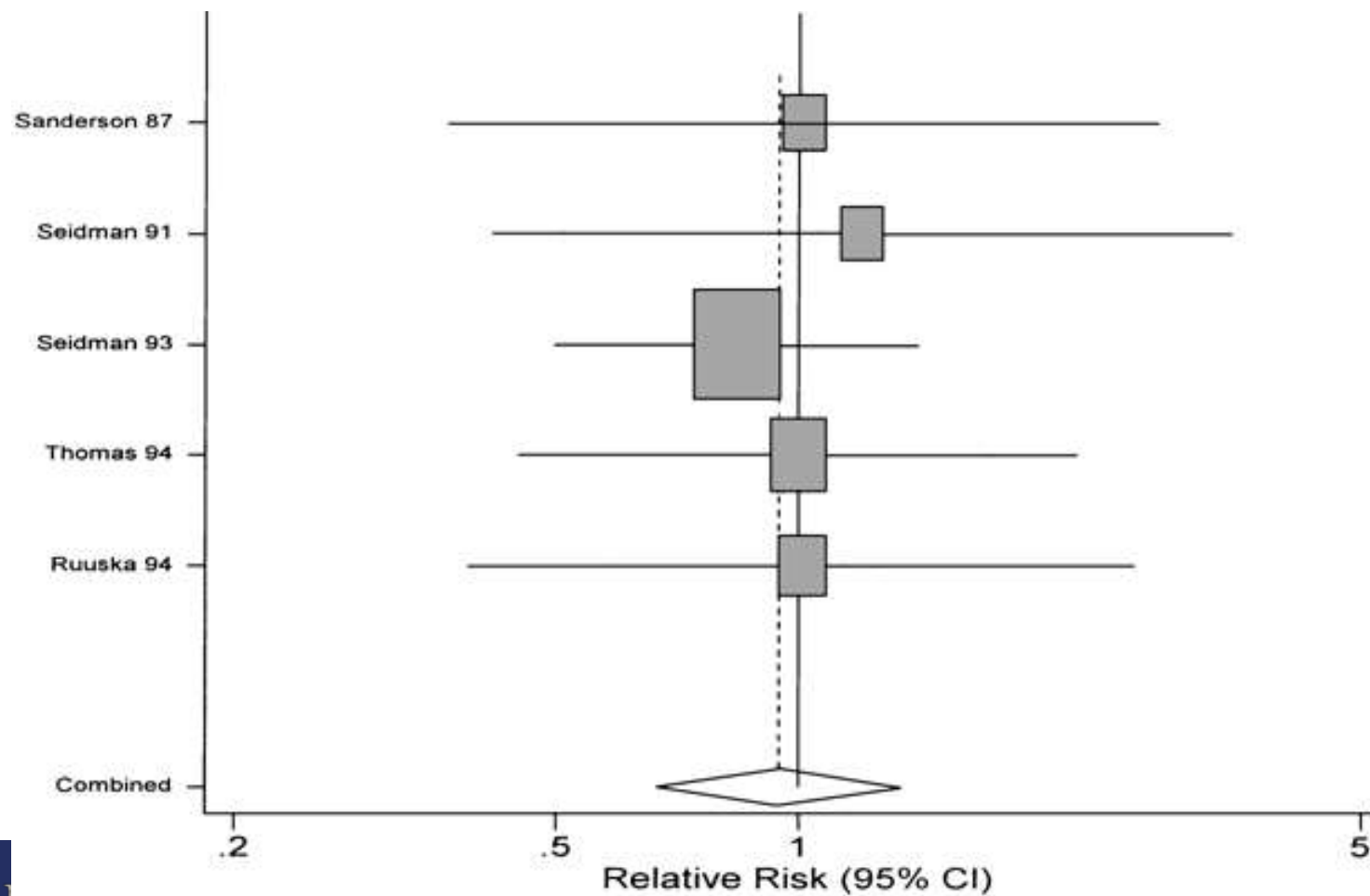
NPO: no per os

Albenberg LG et al Curr Opin Gastroenterol 2012, 28, 314-320.

## Egyes diétás komponensek szerepe az IBD patogenezisében



# Enteralis táplálás versus steroid kezelés Crohn betegségben



Heuschkel et al. JPGN 2000, 31, 8-15

# Mucosal healing EEN és szteroid kezelés esetén

- Egy RCT vizsgálatban 10 hetes kezelés után
  - EEN: 74%
  - Szteroid: 33%

Borrelli O et al. Clin Gastr Hepatol 2006, 4, 744-753.