A gyermekkori gyulladásos bélbetegség epidemiológiájának és diagnosztikájának sajátosságai

Doktori értekezés

dr. Müller Katalin Eszter

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető:	Dr. Veres Gábor, egyetemi docens, MTA doktora
Hivatalos bírálók:	Dr. Müllner Katalin, egyetemi adjunktus, Ph.D.
	Dr. Szabó Imre, egyetemi docens, Ph.D.
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Kulka Janina, egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Tóth Miklós, egyetemi tanár, MTA doktora
	Dr. Lestár Béla, osztályvezető főorvos, Ph.D.

Budapest

2014

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék **2**

Rövidítések jegyzéke **6**

Ábrajegyzék **8**

Táblázatjegyzék **9**

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés **11**

1.1. A gyulladásos bélbetegségek története 12

1.2. A gyulladásos bélbetegségek incidenciája és prevalenciája 13

1.3. A gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezise 16

1.4. A gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenése 21

1.5. A gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája 26

1.6. Gyulladásos bélbetegségek fenotípus szerinti felosztása 35

1.7. Aktivitási indexek gyermekkori Crohn-betegségben és colitis ulcerosában 37

1.8. A gyulladásos bélbetegség kezelése 38

2. Célkitűzések **41**

2.1. A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek incidenciája a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011) 41

2.2. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek klinikai jellegzetességei 41

2.3. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és adherencia a portói kritériumokhoz a hazai Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszter működésének első öt évében 41

2.4. Az oesophagogastroduodenoscopia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték, diagnostic yield) 41

2.5. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek egy éves követésének első tapasztalatai 42

3. Módszerek 43

3.1. A Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterének működése hazánkban 43

3.2. A feldolgozott betegpopuláció bemutatása, statisztikai számítások alapelvei 44

4. Eredmények 50

4.1. A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek incidenciája a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011) 50

4.1.1. A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek incidenciája 2007-2011 között 50

4.1.2. A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek kor és nem szerinti megoszlása 53

4.2. A regisztrált Crohn-betegek és colitis ulcerosások betegségének osztályozása a párizsi klasszifikáció szerint 56

4.2.1. Crohn-betegek bemutatása párizsi klasszifikáció szerint 56

4.2.2. Colitis ulcerosás betegek bemutatása a párizsi klasszifikáció szerint 58

4.3. A bélrendszeren kívüli tünetek előfordulási gyakorisága és összefüggései a klinikai megjelenéssel gyermekkori gyulladásos bélbetegségben 59

4.4. A granulomák előfordulási gyakorisága és kapcsolatuk a Crohn-betegség klinikai megjelenésével 64

4.5. Aktivitási indexek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegség klinikai megjelenésével 67

4.6. Laboratóriumi értékek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével 70

4.7. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és adherencia a portói kritériumokhoz a HUPIR működésének első öt évében 73

4.8. Az oesophagogastroduodenoscopia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték) 74

4.8.1. Az oesophagogastroduodenoscopia során talált eltérések gyakorisága és megoszlása a felső gasztrointesztinális traktus egyes szakaszaiban 74

4.8.2. Az oesophagogastroduodenoscopia diagnosztikus értéke (diagnosztikus érték diagnostic yield,) 76

4.9. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek egy éves követésének első tapasztalatai 78

4.9.1. Aktivitási indexek az egy éves kontroll idején 78

4.9.2. Terápiás gyakorlat diagnózis felállításakor és az egy éves kontroll idején 79

4.9.3. Az egy éves követés tapasztalatai: aktivitási indexek, laboratóriumi eredmények és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia közötti összefüggések 80

5. Megbeszélés 82

5.1. A gyermekkori gyulladásos bélbetegség incidenciája a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011) 82

5.2. A regisztrált Crohn-betegek és colitis ulcerosás betegségének osztályozása a párizsi klasszifikáció szerint 86

5.3. A bélrendszeren kívüli tünetek előfordulási gyakorisága és összefüggései a klinikai megjelenéssel, lokalizációval gyermekkori gyulladásos bélbetegségben 87

5.4. A granulomák előfordulási gyakorisága és kapcsolatuk a Crohn-betegség klinikai megjelenésével 91

5.5. Aktivitási indexek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegség klinikai megjelenésével 94

5.6. Laboratóriumi paraméterek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével 95

5.7. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és adherencia a portói kritériumokhoz a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterének első öt évében 97

5.8. Az oesophagogastroduodenoscopia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték) 98

5.9. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek egy éves követésének tapasztalatai 101

5.9.1. Aktivitási indexek az egy éves kontroll idején 101

5.9.2. Terápiás gyakorlat a diagnózis felállításakor és az egy éves kontroll idején 101

5.9.3. Az egy éves követés tapasztalatai: aktivitási indexek, laboratóriumi eredmények és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia közötti összefüggések 103

6. Következtetések – Értekezés megállapításai 107

7. Összefoglalás 110

7.1. Summary 112

8. Irodalomjegyzék 114

9. Saját publikációk jegyzéke..... 139
10. Köszönetnyilvánítás..... 143
11. Függelék..... 144

Rövidítések jegyzéke

anti-Cbir1	anti-flagellin
anti-OmpC	anti-outer membrane protein C
ASCA	Saccharomyces cerevisiae elleni antitest (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody)
ATG16L1	autophagy-related gene like-1
CARD15	caspase recruitment domain-containing protein 15
CD	Crohn-betegség (Crohn's disease)
DLG-5	Disks like homologs-5 fehérje
ECCO	European Crohn Colitis Organization
EIM	Extraintesztinális manifesztáció
EC-IBD	European Collaboration on Inflammatory Bowel Disease Study
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
GAB	Kehelysejt ellenes antitest (Globlet cell antibody)
GGT	Gamma-glutamil transzferáz
HLA	Humán leukocyta antigén
HUPIR	Hungarian Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry
IBD	Gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease)
IBD-U	Inflammatory bowel disease, type unclassified
IBSEN	Inflammatory Bowel South-Eastern Norway
IC	Indeterminált colitis
IL-1RN	Interleukin-1 receptor antagonistát kódoló gén
IL-6	Interleukin-6
IL-1b	Interleukin-1 béta
IL-10	Interleukin-10
IL23R	Interleukin-23 receptor

IRGM	Immunity-related GTPase family M protein
KP	Kontrasztos passzázs
MBL	Mannóz kötő lektin (mannose binding lectin)
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NOD2/CARD15	Nucleotide-binding oligomerization containing domain/caspase recruitment domain
OCTN	Organikus kation transzporter
OGD	Oesophagogastroduodenoscopia
PAB	Pancreas autoantitest (pancreatic autoantibody)
pANCA	Perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus elleni antitest
PCDAI	Gyermekkori Crohn betegség aktivitási index (Pediatric Crohn's Disease Activity Index)
PGA	Physician global assessment
PSC	Primer sclerotisáló cholangitis
PUCAI	Gyermekkori colitis ulcerosa aktivitási index (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)
SNP	Single nucleotide polymorphism
SPIRIT	Spanish Pediatric Inflammatory Bowel Disease Retrospective study of Incidence Trends
TNF-alfa	Tumor nekrózis faktor-alfa
TI	Terminalis ileum
UC	Colitis ulcerosa (ulcerative colitis)
USD	Egyesült Államok valutája (USA dollár)

Ábrajegyzék

1. ábra A gyermekkori Crohn-betegség incidenciájának emelkedése az elmúlt évtizedekben (/100 ezer fő) 14

2. ábra A gyermekkori colitis ulcerosa incidenciájának emelkedése az elmúlt évtizedekben (/100 ezer fő) 15

3. ábra A gyulladásos bélbetegség patogenezisében feltehetően szerepet játszó környezeti tényezők 19

4. ábra Oesophagogastroduodenoscopia során észlelt makroszkópos léziók Crohn-betegségben. (A) Fekélyek (nyilak) az antrum prepylorikus régiójában. (B) Súlyos fekély és gyulladás az egész gyomor régióban. (C) Duodenális fekélyek (nyilak) a bulbusában. (D) Aphthás léziók Crohn-betegség korai jeleként (nyíl) a duodenum bulbusában. (dr. Kovács Márta képanyagából, engedélyével bemutatva) 49

5. ábra A gyermekkori gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség és colitis ulcerosa korra és nemre standardizált incidenciája 2007-2011 között Magyarországon 52

6. ábra Korcsoportonkénti betegszám Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és az összes regisztrált betegnél (2007-2011) 53

7. ábra A nemek korcsoportonkénti százalékos aránya Crohn-betegségben 54

8. ábra A nemek korcsoportonkénti százalékos aránya colitis ulcerosában 54

9. ábra A gyulladásos bélbetegség korra és nemre standardizált incidenciájának változása évenként korcsoportos bontásban 55

10. ábra Az oesophagogastroduodenoscopia (OGD), az ileocolonoscopia, a CT és az MRI gyakorisága hazánkban gyermekkori Crohn-betegségben (2007-2011.) 74

11. ábra A oesophagogastroduodenoscopia diagnosztikus értéke Crohn-betegségben 77

12. ábra A kezdeti és az egy éves kontrollnál leírt aktivitási indexek Crohn-betegségben (PCDAI) és colitis ulcerosában (PUCAI) 78

13. ábra A gyermekkori gyulladásos bélbetegség incidenciája Magyarországon nemzetközi összehasonlításban 83

Táblázatjegyzék

1. táblázat A nemzetközi irodalomban publikált, gyulladásos bélbetegségben előforduló extraintesztinális manifesztációk 24

2. táblázat Crohn-betegség osztályozása a párizsi és a montreali klasszifikáció szerint 36

3. táblázat Colitis ulcerosa osztályozása párizsi és montreali klasszifikáció szerint .. 37

4. táblázat Az elemzésekhez használt betegpopulációk a regisztráció ideje szerint ... 45

5. táblázat 2007. évközépi adatok: 18 év alatti fiúk és lányok száma korcsoportos bontásban (Központi Statisztikai Hivatal) 46

6. táblázat A 2007–2011 között regisztrált gyulladásos bélbetegek demográfiai és klinikai adatai 50

7. táblázat A gyermekkori Crohn-betegség, a colitis ulcerosa és a gyulladásos bélbetegség **i**ncidenciája (/100 ezer) évenkénti lebontásban Magyarországon 2007-2011 között. 52

8. táblázat A Crohn-betegek, a colitis ulcerosás és a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek száma a 14-18 éves korosztályban 55

9. táblázat A 2007. január 1. és 2009. december 31. között regisztrált Crohn-betegek bemutatása párizsi klasszifikáció szerint 57

10. táblázat A 2007. január 1. és 2009. december 31. között regisztrált UC-s betegek bemutatása a párizsi klasszifikáció szerint 58

11. táblázat A rögzített extraintesztinális manifesztációk a diagnózis felállításakor Crohn-betegségben és colitis ulcerosában 60

12. táblázat A HUPIR-ban regisztrált tágabban értelmezett extraintesztinális manifesztációk bemutatása 60

13. táblázat Az extraintesztinális manifesztációk jelenléte alapján csoportosított Crohn-betegek klinikai és demográfiai adatai 61

14. táblázat Az extraintesztinális manifesztációk jelenléte alapján csoportosított colitis ulcerosás betegek klinikai és demográfiai adatai 63

15. táblázat 2007-2010. között regisztrált granulomás és nem granulomás Crohn-betegek demográfiai és klinikai jellemzői 64

16. táblázat Granulomák lokalizációja a béltraktus különböző szakaszaiban 66

17. táblázat A 2008. január 1-je és 2010. december 31. között diagnosztizált Crohn-betegek és colitis ulcerosás betegek klinikai és demográfiai adatai 67

18. táblázat A Crohn-beteg gyermekek aktivitási indexe (PCDAI) a diagnózis felállításakor 68

19. táblázat A colitis ulcerosás gyermekek aktivitási indexe (PUCAI) a diagnózis felállításakor 69

20. táblázat Kezdeti laboratóriumi értékek Crohn-betegségben és colitis ulcerosában. 70

21. táblázat A laboratóriumi értékek és a Crohn-beteg gyermekek néhány demográfiai és klinikai jellemzőjének statisztikai elemzésének eredménye 72

22. táblázat A laboratóriumi értékek és a colitis ulcerosás gyermekek néhány demográfiai és klinikai jellemzőjének statisztikai elemzésének eredménye 72

23. táblázat Az elvégzett diagnosztikus vizsgálatok gyakorisága Crohn-betegségben és colitis ulcerosában 73

24. táblázat A Crohn-betegeknél (n=176) leírt specifikus makroszkópos léziók gyakorisága 75

25. táblázat A 2007.01.01.-2009.12.31. között regisztrált gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél leírt makroszkópos és hisztológiai eltérések előfordulási gyakorisága a felső gasztrointesztinális traktusban 76

26. táblázat A kezdeti és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia Crohn-betegségben és colitis ulcerosában 79

27. táblázat Extraintesztinális manifesztációk gyakorisága gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek körében a nemzetközi irodalomban 89

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

A gyulladásos bélbetegség (IBD) egy élethosszig tartó kórállapot, melynek kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Az IBD megnevezés két kórképet foglal magába: a colitis ulcerosát (UC) és a Crohn-betegséget (CD). További alcsoportot jelentenek az atípusos, egyértelműen nem besorolható esetek [inflammatory bowel disease, type unclassified (IBD-U) és az indeterminált colitis (IC)] (1). Az indeterminált colitis megnevezést akkor használjuk, ha a beteg colectomián átesett, és a patológus még ezt követően sem talál UC-t és CD-t egyértelműen elkülönítő jegyeket. IBD-U ajánlott akkor, ha a beteg kivizsgálása nem volt teljes, és a rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a CD és az UC nem differenciálható.

Az IBD a beteg életminőségét jelentősen rontja (2). Kiemelendő, hogy gyermekkorban negatív hatással van a testi fejlődésre, a tanulmányokra, a társas kapcsolatokra, később a munkavállalásra, párválasztásra. Az IBD incidenciája és prevalenciája az elmúlt évtizedekben jelentősen megemelkedett (3). Egy nemrégen megjelent közlemény szerint a publikált incidencia adatokat extrapolálva a teljes európai népességre évente 78.000 új CD-s és 178.000 új UC-s esetet diagnosztizálnak Európában, ennek alapján a mintegy 2,5-3 millió IBD-s beteg van kontinensünkön (4).

Az IBD-s betegek a relapszusok és a kialakuló szövődmények miatt az évek során gyakran szorulnak egészségügyi ellátásra. Az IBD az egészségügyre is komoly terhet ró. A biológiai terápia előtti érában Timmer és munkatársai szerint az IBD-sek évente 3-6 hetet hiányoztak a munkahelyükről, és átlagosan 10 napot töltöttek kórházban (5). Az IBSEN kohorsz (Inflammatory Bowel South-Eastern Norway) legutóbbi eredményei szerint 10 év betegség fennállás után a betegek 20%-a részesül rokkantsági nyugdíjban (6).

A betegséggel összefüggő mortalitási ráta lényegesen javult az új kezelési lehetőségeknek köszönhetően. Ugyanakkor az Európai Unió tanulmánya szerint a Crohn-betegek 10 éves halálozási aránya kétszerese az átlagpopulációénak (7). Egy dániai tanulmányban az 1986 és 2010 közötti időszakban elemezték az IBD-s betegek halálozási arányát. Eredményeik szerint UC-ben jelentősen csökkent a halálozás, elsősorban a gasztrointesztinális kórállapotok és a colorectalis daganatok okozta mortalitás. CD-seknél

50%-kal magasabb volt a mortalitás az átlagpopulációénál, ami a vizsgálat időtartama alatt lényegében nem csökkent (8).

Igen kevés tanulmányban ismertették az IBD-vel kapcsolatos egészségügyi költségeket. A legfrissebb, gyermekek körében elvégzett számítások szerint az USA-ban (Cincinnat-i Egyetem) a CD-s gyermekek ellátásának átlagos évenkénti költsége 10.176 USD (9), míg UC-ben 11.836 USD volt. DeBruyn és munkacsoportja az IBD-s gyermekek kórházi költségeinek változását vizsgálta 1997 és 2009 között. 1997-ben a CD-s gyermekek egy-egy kórházi bennfekvésének költsége 14.598 USD-ről 2009-re 23.472 USD-re emelkedett. A kórházi ellátás költségei UC-ben 14.841 USD-ről 25.681 USD-re növekedtek (10).

Az IBD jelentőségét tehát az adja, hogy egy fiatalkorban induló, életminőséget rontó, élethosszig tartó, növekvő incidenciájú, az átlag populációval összehasonlítva magasabb mortalitással járó kórkép. Ennek köszönhetően az egészségügyi gazdálkodásra kifejtett hatása is egyre hangsúlyosabbá válik. Az elmúlt évtizedekben az IBD egyre több figyelmet kapott, az ESPGHAN a 90-es évektől nagy intenzitással foglalkozott az IBD-vel. AZ IBD iránti érdeklődés fokozódását mutatja, hogy a 2000-es évek derekán egy olyan társaság szerveződött - az Európai Crohn Colitis Társaság (European Crohn Colitis Organization, ECCO)-, mely az IBD-s betegekre fókuszál, célja a meglévő ismeretek szintézise, az IBD-s betegek ellátásának javítása.

1.1. A gyulladásos bélbetegségek története

Az első beszámolók, melyek megfelelhettek az IBD mai klinikai képének és definíciójának, a római időkből származnak. A 300-as években Areatus írt le egy esetet, melyet ma IBD-nek tartanánk. A 17-19. század során néhány izolált esetbemutatás jelzi a betegség jelenlétét. Az 1760-as években Morgagni, olasz anatómus egy olyan 20 éves fiatalemberről számolt be, akinek magas láza és hasmenése volt, majd két hét múlva meghalt - mint kiderült korai halálát az ileum perforációja okozta. Morgagni feljegyzéseiben fekélyekről és összenövésekről is beszámol. Az ilyen esetek száma azonban a 19-20. század fordulóján megszaporodott (11).

Éppen száz évvel Morgagni feljegyzése után Samuel Wilks használta először a colitis ulcerosa kifejezést Londonban. 1875-ben jelent meg Wilks és Moxon írása, melyben rávilágítanak, hogy a colitis ulcerosa nem fertőző betegség. Korábban azt gondolták, hogy minden hasmenéssel járó bélbetegség hátterében valamilyen fertőzés áll. Wilks és Moxon tanulmánya tulajdonképpen a fekélyes vastagbélgyulladás első meghatározása.

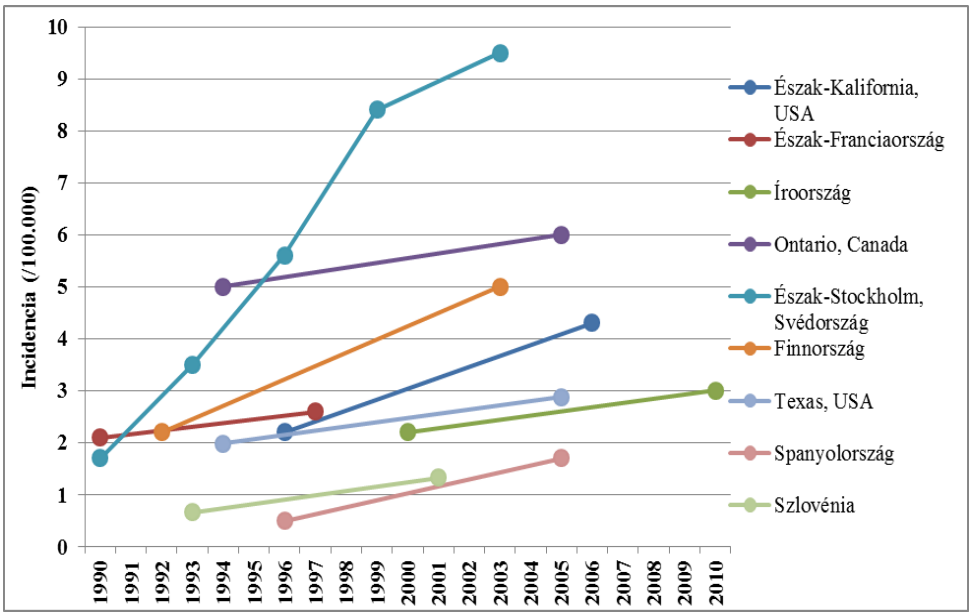
A Crohn-betegség története kicsit később kezdődött. 1932-ben jelentetett meg az American Gastroenteorology Association újságjában egy közleményt Burril B. Crohn (gasztroenterológus New Yorkban), Leon Ginzburg és Gordon D. Oppenheimer (sebészek a Mt. Sinai Kórházban, New York), melyben olyan megbetegedésről számoltak be, amelyet nem tudtak beazonosítani. Az új kórt „Regional Ileitis" névvel illették. Valójában azonban 30 évvel korábban egy lengyel orvosi lapban Antoni Lesniowski, lengyel sebész, több Crohn-betegségnek megfeleltethető esetről számolt be. A kórképet önálló entitásnak tartotta, melynek hátterében a bélfal krónikus gyulladását sejtette. Lengyelországban a Crohn-betegséget máig Lesniowski-Crohn betegségként emlegetik. A következő évtizedekben egyre több esetet közöltek, és így formálódhatott a Crohn-betegség klinikai képéről kialakított mai elképzelésünk. Csak az 1960-as évekre vált elfogadottá, hogy a Crohn és munkatársai által bemutatott kórkép nemcsak a vékonybelet érintheti, hanem a vastagbelet is. Ekkortájt terjedt el a Crohn-betegség elnevezés is Lockhart és Mummery közleményei alapján. Az eredeti publikáció három szerzőjének sorrendjét megegyezés szerint névsor szerint határozták meg, ennek köszönhető, hogy ma Crohn-betegségként emlegetjük ezt a kórképet (12).

1.2. A gyulladásos bélbetegségek incidenciája és prevalenciája

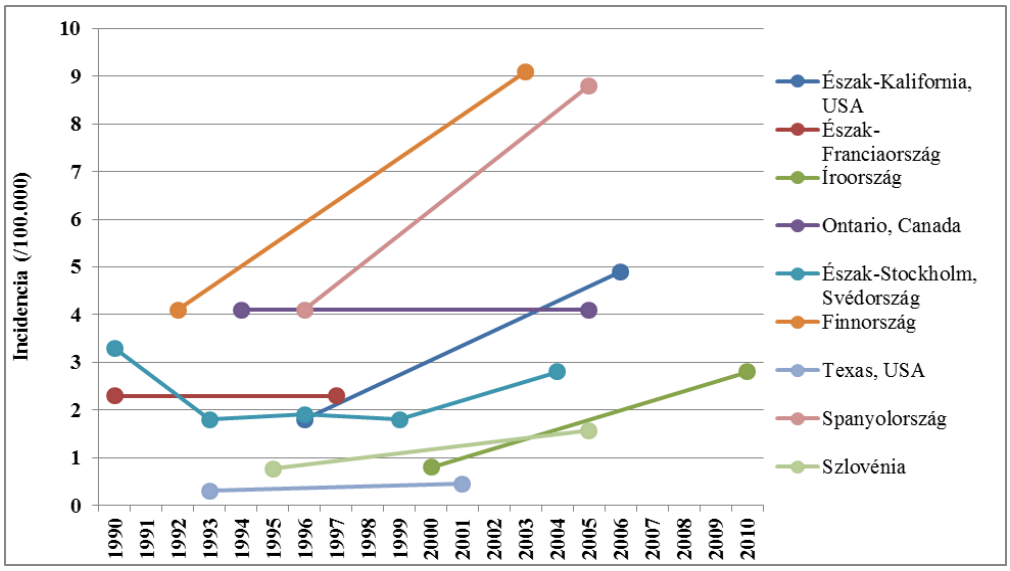
A nyugat-európai országokban és Észak-Amerikában az UC incidenciája a 20. század közepétől emelkedett, a Crohn-betegségé némi késéssel követte (13). Hagyományosan az IBD előfordulására kifejezett földrajzi különbség volt jellemző. Az IBD a fejlettebb, nyugati országokban gyakoribbnak bizonyult, mint Ázsiában, Afrikában. A 20. század vége felé azonban kiegyenlítődés indult el. A fejlett országokban az incidencia stagnált, míg az alacsonyabb incidenciájú területeken az előfordulás gyors ütemben emelkedett. A CD incidenciája Európában 0,5-10,6/100 ezer személy/év, míg az

UC incidenciája 0,9-24,3/100 ezer személy/év között mozog (4). A legmagasabb incidenciáról Skandináviában és az Egyesült Királyságban számoltak be, míg a dél-és kelet-európai országokban volt a legalacsonyabb az incidencia.

Megjegyzendő, hogy az incidenciák összevetését számos tényező nehezíti. Az egyes felméréseknél különbözik az IBD definíciója, a kivizsgálás kritériumai, az esetek azonosításának módszere (regiszterek vs. kórházi adatbázisok). Továbbá az egyes országok összehasonlítása a különböző gazdasági-társadalmi helyzet miatt még azonos időszakokban is nehézségekbe ütközik. Az azonban egyértelmű, hogy az incidencia mind gyermekkorban, mind felnőttkorban emelkedik **(1. ábra és 2. ábra)** (14-18).



1. ábra A gyermekkori Crohn-betegség incidenciájának emelkedése az elmúlt évtizedekben (/100 ezer fő)



2. ábra A gyermekkori colitis ulcerosa incidenciájának emelkedése az elmúlt évtizedekben (/100 ezer fő)

Felmerülhet, hogy a gyermekkori incidencia növekedésének hátterében az IBD koraibb indulása áll, azonban ezt a vizsgálatok nem igazolták (19). Az IBD incidenciájának emelkedése nem magyarázható pusztán a technikai és az elméleti felkészültség javulásával, hiszen a magas szintű egészségügyi ellátással bíró országokban is hasonló emelkedést írtak le. Bár az IBD genetikáját az elmúlt években igen intenzíven tanulmányozták, nem valószínű, hogy a genetikai anyag megváltozása magyarázná az incidencia növekedését, inkább a környezeti változások állhatnak a jelenség mögött (20). Ennek megfelelően az elvégzett genome-wide association vizsgálatok számos hajlamosító gént azonosítottak, azonban ezek nem különböztek a felnőtt- és a gyermek populációkban (15). A megváltozott környezet jelentőségére utalnak azok a beszámolók is, melyek szerint az alacsony incidenciájú országokból „nyugati” életmódot folytató országokba költöző családokban az IBD kockázata megnő (15, 21). Az étkezési szokások megváltozása a bélnyálkahártya luminális antigének expozíciójának megváltozását hozta magával, mely az IBD patogenezisében lényeges momentumnak tekinthető. Jelenleg azonban az említett környezeti tényezők pontos mibenléte, szerepe nem tisztázott (22, 23).

Hazánkban az IBD incidenciájáról az 1970-es évek óta van adat a Veszprém megyében működő regiszternek köszönhetően. Eszerint 1977 és 2002 között az UC incidenciája 1,66/100 ezerről 11/100 ezerre, a CD incidenciája 0,41/100 ezerről 4,68/100 ezerre emelkedett (24). A 2002-2006 közötti időszakban a CD átlagos incidenciája 8,9/100 ezer, az UC-é 11,9/100 ezer volt. A 11-20 éves korcsoportban a CD incidenciája 2/100 ezerről (1977-2002) 12,7/100 ezerre (2002-2006), az UC-é 4/100 ezerről 8/100 ezerre emelkedett (24, 25).

A fentiek alapján látható, hogy az IBD incidenciája egyre emelkedik hazánkban és a világ legtöbb részén. Számos közlemény született a gyermekkori IBD incidenciájáról, azonban országos lefedettséggel, prospektíven működő gyermek-regiszterből eddig kevés publikáció született. Egy ilyen regiszter az incidencia mellett az „átlagos" IBD-s gyermek jellemző klinikai jegyeit is bemutatná, ami eltérhet az IBD-re specializált centrumok tapasztalataitól, ahol rendszerint túlsúlyba kerülnek a súlyosabb esetek.

1.3. A gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezise

Mai elképzelésünk szerint az IBD genetikailag fogékony egyénekben bizonyos környezeti antigének és a mucosalis immunrendszer sajátos kölcsönhatása révén alakul ki. Egyre nyilvánvalóbbnak tűnik, hogy a környezeti, genetikai és immunológiai tényezők nemcsak a betegség patogenezisében fontosak, hanem a betegség fenotípusának, viselkedésének, terápiás befolyásolhatóságának meghatározásában is.

Genetika

A genetikai tényezők fontosságára először az epidemiológiai vizsgálatokban megfigyelt családi halmozódás hívta fel a figyelmet. Közvetlen rokon esetében 5-20-szorosára nő az IBD kialakulásának esélye (26). Az iker tanulmányokban az egypetéjű ikreknél tapasztalt IBD megjelenés gyakorisága megerősíti a genetikai meghatározottságot. Egypetéjű ikreknél 20-50%, kétpetéjűeknél 10% alatti a CD együttes megjelenése. UC-ben a vizsgálatok szerint a genetikai meghatározottság gyengébb: egypetéjű ikreknél 16%, míg kétpetéjűeknél csak 4% volt az UC együttes megjelenése

(27). Nemcsak az IBD halmozódása figyelhető meg családon belül, hanem a betegség fenotípusa is gyakran hasonló (terminalis ileum érintettség, viselkedés, EIM) (28).

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 (29, 30). A gén terméke a bakteriális lipopoliszharidokat felismerő citoszolikus receptorban lévő NOD2 fehérje. Ismert, hogy a NOD2/CARD15 szabályozza a toll like receptor2 (TLR2) aktivációját is, ami sérül a NOD2 deficiens sejtekben. A NOD2/CARD15 gén mutációinak jelenléte 2-4-szeres rizikót jelent CD-re a heterozigóta és 20-40-szeres kockázatot a homozigóta hordozó betegekben. Összességében a NOD2/CARD15 mutációi, polimorfizmusai CD-ben mintegy 25–50%-ban játszhatnak szerepet a betegség kialakulásában (13). A genotípus-fenotípus összefüggésének vonatkozásában a NOD2/CARD15 variánsok több tanulmányban kapcsolatot mutattak a betegség korai kezdetével, az ileum érintettséggel és a fibrosztenotizáló betegséggel (31-33).

A bakteriális érzékelésben szerepet játszó gének közül a NOD2/CARD15 mellett további gének polimorfizmusairól is igazolódott, hogy összefüggést mutatnak CD-vel vagy UC-vel. Ilyen az ATG16L1 (autophagy-related gene like-1) polimorfizmusa (rs2241880, T300A) (34) és az IRGM gén (35, 36). Ismert, hogy a patomechanizmusban a TLR2 és TLR4 receptorok is szerepet játszanak. Klinikánk gasztroenterológiai munkacsoportja dr. Arató András vezetésével kimutatta, hogy kezeletlen IBD-ben a gyulladt nyálkahártyában fokozott a TLR2 és TLR4 expresszió (33). Ugyanakkor az irodalmi adatok szerint ezen receptorok genetikai mutációja nem TLR fokozza az IBD kialakulásának kockázatát (37, 38). A veleszületett immunitás mellett a nyálkahártya-transzport és -integritás biztosításában résztvevő gének, valamint az IBD között is írtak le asszociációt (OCTN1, OCTN2 és DLG5). Számos, az immunválasz regulációjában résztvevő gén szerepét is vizsgálták, azonban ezek a kapcsolatok a korábban ismertetett NOD2/CARD15-höz képest lényegesen gyengébb asszociációt mutattak. A legtöbb vizsgálat a HLA I. és II. osztály (humán leukocyta antigén) génjeivel történt, melyek szerint UC-ben a HLA meghatározottság erősebb, mint CD-ben. A citokinek közül az IL23R génjének SNP-jei (single nucleotide polymorphism) és a CD között; az IL-1RN 2

(Interleukin-1 receptor gén) allélje és az UC között; a TNF-alfa polimorfizmusai (tumor nekrózis faktor-alfa) és a CD között találtak kapcsolatot az elmúlt évek során (38).

Összefoglalva bizonyítottnak tekinthető, hogy az IBD-re való hajlam az esetek egy részében genetikusan meghatározott. A betegség fenotípusát a különböző genetikai és környezeti tényezők, valamint ezek kölcsönhatása alakítja ki. Azon gének felismerése, melyek hajlamosítanak az IBD-re, felhívják a figyelmet egy-egy patogenezisben résztvevő fehérjére, amelyek kóros működése hozzájárulhat az IBD-ben látott kóros immunválasz kialakításában. Elképzelhető, hogy néhány éven belül a genetikai ismereteket a diagnosztikában és a gondozásban is lehet majd alkalmazni.

Környezeti tényezők szerepe

Az IBD kialakulásában a genetikai tényezők mellett a környezeti tényezők szerepére hívja fel a figyelmet számos megfigyelés:

- IBD gyakoriságának észak-déli tengely szerinti változása
- Európában kelet-és nyugat-európai országok közötti különbségek (39)
- az alacsony incidenciájú területekről magas incidenciájú területekre költözők körében az IBD előfordulása megemelkedik (40)
- az elmúlt évtizedekben leírt incidencia emelkedés is a környezeti tényezők szerepére utal, hiszen a genetikai anyag ilyen mértékű változása nem valószínű.

Az IBD eloszlásában az úgynevezett észak-dél grádienst mind Észak-Amerikában, mind Európában leírták. Azonban az EC-IBD vizsgálatban (European Collaboration on IBD Study), amelybe 20 európai centrumból 2.000 beteget prospektíven, egységes diagnosztikai kritériumok alapján vontak be, az észak-dél különbséget a korábbiaknál kisebbnek találták (41). Ennek hátterében állhat, hogy a korábbiakhoz képest a déli országokban is emelkedik az IBD incidenciája. Az elmúlt néhány évben az észak-dél grádiens mellett a kelet-európai politikai, társadalmi-gazdasági átrendeződés miatt a kelet-nyugat grádiens kérdése került előtérbe. Erre fókuszált az ECCO Epicom munkacsoportja által elvégzett tanulmány, melybe 31 európai országból 1.515, 15 év feletti, egységes diagnosztikus kritériumok alapján értékelt IBD-s felnőttet vontak be. A

nyugat-európai országokban a CD incidenciája 6,5/100 ezer, míg Kelet-Európában az incidencia 3,1/100 ezer volt. Az UC gyakoribb volt a CD-nél mindkét régióban, a nyugati területeken az incidencia 10,8/100 ezer volt, ami meghaladta a kelet-európai országokban talált 4,1/100 ezres incidencia értéket (42).

Nagy populációkat felölelő epidemiológiai vizsgálatokban keresték az IBD kialakulását elősegítő környezeti tényezőket (43, 44). A vizsgált faktorok közül a legerősebb összefüggést a dohányzás, az appendectomia és az UC között írták le. Az a tény, hogy a városban élőknél magasabb az IBD előfordulása az életkörülmények szerepét jelzi (45). Hasonlóan változnak az életkörülmények, amikor a fejlődő országok iparosodása megindul: megváltoznak az életkörülmények, életmód, étkezési szokások, és ezzel párhuzamosan először az UC előfordulása fokozódik, majd a CD incidenciája is követi (**3. ábra**).

3. ábra A gyulladásos bélbetegség patogenezisében feltehetően szerepet játszó környezeti tényezők

Mára jól ismert ténnyé vált, amit a 20. század közepén egy háziorvos UC-ben szenvedő felesége figyelt meg saját magán, miszerint a dohányzás enyhítette panaszait. Később eset-kontroll vizsgálatok igazolták, hogy a dohányzás védelmet jelent az UC kialakulásával szemben (46), sőt a dohányzók körében a betegség lefolyása is enyhébb. Ezzel ellentétben CD-ben a dohányzás fokozza a betegség kialakulásának rizikóját, és a betegség lefolyását is negatívan befolyásolja (47, 48).

Az appendectomiáról szintén több vizsgálat igazolta, hogy UC-ben protektív hatású. Egy Svédországban elvégzett felmérésben 212.000 appendectomián átesett beteg adatainak elemzése során kiderült, hogy a 20 éves életkor előtt elvégzett műtét kifejezettebb védő hatást mutat. Érdekes, hogy a protektív hatás elsősorban akkor figyelhető meg, ha utóbb a szövettani vizsgálat is igazolta az appendix gyulladását (49). CD-ben több publikáció tanúskodott az appendectomia ellenkező hatására, azonban az összefüggés nem olyan egyértelmű, mint UC-ben (46).

Az IBD előfordulási gyakoriságában mutatkozó földrajzi eltérések könnyen magyarázhatóak lennének a világ különböző tájain megszokott eltérő étkezési szokásokkal. Az IBD etiológiájában is egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a luminális antigéneknek. Korábbi vizsgálatok felvetették, hogy a CD-sek több cukrot fogyasztanak. Prospektív vizsgálatok alapján felmerült, hogy a magas fehérje (különösen állati eredetű) fogyasztása esetén az IBD rizikója fokozódik (13, 46). Számos vizsgálatban elemezték a gyümölcsök, zöldségek, rostok, gyorséttermi és kész élelmiszerek, cukrok, zsírok, fehérjék, ivóvíz és más étkezési tényezők szerepét. Azonban nincs meggyőző adat a kezünkben, amely oki összefüggést mutatna az étrend és az IBD között. Ugyanakkor egyre több bizonyíték áll rendelkezésre, hogy az ún. „nyugati étrendet” képező feldolgozott nyersanyagok és adalékanyagok a bélpermeabilitást fokozásával, a nyák réteg károsításával hozzájárulnak a bélflórával szembeni tolerancia elvesztéséhez. Ez magyarázhatja a kizárólagos enterális táplálás hatásosságát (50).

Egyre több szó esik a perinatalis tényezők (anyatejes táplálás, antibiotikumok, korai infekciók) szerepéről is az IBD kialakulása kapcsán. A perinatalis tényezők szerepét retrospektív vizsgálatokban elemezték, az eredmények ellentmondásosak, melynek részben feltehetően metodikai okai vannak. Ezért ezek az adatok fenntartásokkal kezelendőek. Egy nemrégen publikált összefoglaló az anyatejes táplálás védő szerepét hangsúlyozta, ezt a hatást elsősorban CD-ben mutatták ki (51). Születtek felmérések,

melyek a korai gasztrointesztinális infekciókat rizikótényezőnek találták az IBD későbbi kialakulása szempontjából. Felvetették, hogy a korai antibiotikum használat (első év során) a bélflóra kialakulásának-stabilizálódásának időszakában fokozhatja az IBD kialakulásának kockázatát (52). A későbbiekben ezen - a patofiziológiai megértést is elősegítő - tényezők alaposabb tanulmányozására van szükség (13, 46).

1.4. A gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenése

Kezdeti tünetek Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

Klinikai kép Crohn-betegségben

A Crohn-betegség jellemzően adoleszcens korban indul, tünetei nem specifikusak. A klasszikusnak tekintett triád – hasfájás, hasmenés, fogyás – csak a betegek negyedénél áll fenn. Leggyakoribb panasz a krónikus hasfájás (72%), ami lehet diffúz, vagy terminalis ileum érintettség esetén rendszerint jobb alhasi fájdalom (53). Ez utóbbi lokalizáció appendicitis, lymphadenitis mesenterialis klinikai képét is utánozhatja. Segítheti a diagnózist, ha a perianalis vizsgálat során skin tag-et, fistulát, abscessust találunk. Ismeretlen eredetű láz szintén lehet az IBD tünete. A gyermekkori CD-s esetek 10%-ában jelentkezik perianalis fistula/abscessus a betegség indulásakor (54). Lényeges, hogy CD indulhat extraintesztinális manifesztáció (EIM) formájában, illetve a gondozás során is fontos az erre utaló klinikai és anamnesztikus adatokra figyelni (2.4.2.).

A CD lefolyása hullámzó, rendszerint relapszusok és remissziók követik egymást. Az évtizedeken át fennálló gyulladásos folyamat következményei függenek a betegség lokalizációjától. Jellemző szövődmények a szűkületek, sipolyok-tályogok, és fennáll a malignus transzformáció lehetősége. Az ileocecalis lokalizáció felnőttkorban a leggyakoribb típus, amelyhez agresszívabb viselkedés, gyakran penetráló folyamat csatlakozik. A vékonybelet érintő folyamat jellegzetes szövődménye a strictura, ami miatt újra és újra rezekciós műtétre van szükség (55). A CD-s betegek 80%-a esik át rezekciós műtéten élete során. Öt éven belül az ismételt műtétek aránya 11-32%, 10 év után 20-44% (56). Jelenleg nem tisztázott, hogy a jelenlegi gyógyszeres terápiákkal

befolyásolható-e a betegség progressziója, megváltoztatható-e a sebészeti beavatkozások szükségessége, bár egyre több adat szól emellett (57, 58).

Klinikai kép colitis ulcerosában

Colitis ulcerosában a diagnózis késedelme rendszerint rövidebb, mint CD-ben. Jellemző tünetei ugyan nem specifikusabbak, azonban a gyermekek és a szülők számára lényegesen ijesztőbbek. Az UC-s gyermekek leggyakoribb kezdeti panasza a véres széklet (84%) és a hasmenés (74%), amit rendszerint hasi fájdalom kísér (62%) (53). Jellegzetes panasz a tenezmus és az éjszakai székletürítés. A súlyvesztés (31% vs. 58%), növekedéselmaradás ritkább, mint CD-ben (59). Colitis ulcerosában, akárcsak CD-ben EIM-k színesíthetik a klinikai képet (2.4.2.).

Az UC lefolyása szintén változatos, a relapszusok és a remissziók váltakozása mellett vannak olyan betegek, akiknél a betegség folyamatos aktivitást mutat. UC-ben a kiterjedés és a klinikai kép súlyossága között megfigyelhető bizonyos összefüggés. A gondozás során az egyik legtöbb aggodalmat kiváltó szövődmény a súlyos, akut colitis. Gyakori a mai napig, hogy a beteg élete csak colectomiával menthető meg.

A 20. század első felében a felismert UC-s betegek halálozása 33% volt, ami a következő évtizedekben a gyógyszeres kezelés bővülésével, a sebészi technika javulásával lényegesen csökkent mára. A műtét indokát leggyakrabban a terápiarezisztens folyamatok és a súlyos, akut colitisek jelentik. Az utóbbiak indikációját azonban az immunmoduláns kezelések és a biológiai terápia tovább szűkítette. Széles körben elfogadott, hogy UC-ben a colorectalis carcinoma rizikója fokozott, bár a legutóbbi felmérések szerint ez a kockázat kisebb, mint a korábbi publikációkban. A veszprémi adatok szerint 10 év betegség fennállás után a kockázat 0,6%, 20 év után 5,4%, és 32 év után 12,6% (60). Az alacsonyabb rizikó feltehetően egyrészt az egyre hatékonyabb terápiáknak, másrészt a rendszeresen végzett surveillance endoszkópiáknak köszönhető.

Extraintesztinális manifesztációk gyulladásos bélbetegségekben

Az IBD elsősorban a gasztrointesztinális rendszert érinti, de számos EIM is ismert. Az irodalomban szinte minden szervrendszer érintettségére találhatunk példákat (61, 62) (**1. táblázat**). Egyes tanulmányokban mindazokkal a kórállapotokkal számolnak, melyek a gasztrointesztinális rendszeren kívüli szervhez kapcsolódnak és IBD-ben gyakoribbak, mint a normál populációban; míg mások csak a bélbetegséggel szoros összefüggést mutató, autoimmun jellegű tüneteket jegyzik.

Az EIM-ket a bélbetegséggel összefüggő és a bélbetegségtől független csoportba sorolják. A bélbetegséggel összefüggő, annak aktivitásával együtt változó EIM-k közé tartozik többek között az erythema nodosum, az episcleritis, a perifériás arthritis. Ezzel ellentétben egyes EIM-k - primer sclerotisáló cholangitis, uveitis, pyoderma gangrenosum - lefolyása független az alapbetegség aktivitásától (63, 64). Külön kérdés az iatrogén ártalmak EIM-ként történő értelmezése (61).

Az EIM patogenezise nem tisztázott minden részletében. Jelenlegi ismereteink szerint eredetük multifaktoriális. Tanulmányokban bizonyították egyes EIM-k genetikai meghatározottságát (65, 66). Néhány betegség - primer sclerotisáló cholangitis (PSC), vasculitisek - esetében autoantitestek kialakulása áll a háttérben a humorális immunválasz zavarát jelezve (67-69). Más EIM-k a bélbetegség következményeként alakulnak ki – pl. felszívódási zavar folyományaként növekedéselmaradás.

A felnőtt, IBD-ben szenvedő betegek 6-50%-ában észlelnek legalább egy EIM-t a betegség fennállása során, de a betegek 0,3-14%-ánál több EIM is jelentkezik (70-72). Gyermekkorban a betegség indulásakor az EIM gyakorisága 6-20% attól függően, hogy milyen kórképeket vesznek számításba (73-75). Hazánkban az EIM gyakorisága gyermekkori IBD-ben nem ismert. Emellett az EIM-k és az IBD klinikai megjelenése közötti összefüggésekről eddig igen kevés adat áll rendelkezésünkre.

1. táblázat A nemzetközi irodalomban publikált, gyulladásos bélbetegségben előforduló extraintesztinális manifesztációk (62)

Bőr-és nyálkahártya Erythema nodosum Pyoderma gangrenosum Pyostomatitis vegetans Psoriasis Erythema multiforme Epidermolysis bullosa acquisita Polyarteritis nodosa Sweet szindróma Metasztatikus Crohn-betegség Stomatitis angularis Stomatitis aphthosa Cheilitis Perianalis skin tag **Ocularis** Uveitis/iritis Episcleritis Scleritis Conjunctivitis Glaucoma Neuritis retrobulbaris **Muszkuloszkeletális rendszer** Perifériás arthritis Sacroileitis Spondylosis ankylopoetica Granulomatosus arthritis Rheumatoid arthritis Rhabdomyolysis Osteoporosis/osteopenia **Urogenitalis rendszer** Nephrolithiasis Obstructiv uropathia Glomerulonephritis Nephrotoxicitás **Endokrin és metabolikus zavarok** Thyreoiditis Növekedéselmaradás Megkésett pubertás	**Neurológiai** Mononeuropathia Meningitis Myopathia Pseudotumor cerebri Vestibularis diszfunkció **Cardialis** Pleuropericarditis Cardiomyopathia Endocarditis Myocarditis **Haematológiai** Anemia Leukocytosis Thrombocytosis Thrombocytopenia Alvadási zavar Hyposplenismus Takayasu arteritis Wegener arteritis **Hepatobiliaris rendszer** Primer sclerotisáló cholangitis Cholangiocarcinoma Steatosis hepatis Granulomatosus hepatitis Cholelithiasis Autoimmun hepatitis Primer biliaris cirrhosis **Pulmonalis** Fibrotizáló alveolitis Pulmonaris vasculitis Bronchitis, Bronchiectasia Trachea stenosis Sarcoidosis **Egyéb** Amyloidosis Pancreatitis Acute myelocytás leukaemia

Gyermekkori gyulladásos bélbetegség jellegzetességei

Az IBD-s betegek 20-25%-a gyermek a diagnózis felállításakor. Máig vitatott, hogy van-e különbség a gyermekkori és a felnőttkori IBD klinikuma és lefolyása között: egy betegség súlyosabb megjelenési formája-e a gyermekkori IBD, vagy két (vagy több) külön entitással állunk-e szemben (76, 77). Az epidemiológiai vizsgálatok alapján a gyermekkori IBD néhány sajátosságára derült fény az elmúlt években. Gyermekkorban a CD gyakoribb, míg a felnőtteknél az UC dominál. Érdekes megfigyelés, hogy gyermekkori CD-ben a fiúk vannak túlsúlyban, míg felnőttkori CD-ben a női nem kerül előtérbe. A családi érintettség jellemzőbb a gyermekkori formában, ami a genetikai meghatározottság szerepére utalhat korai indulású IBD-ben.

A felnőttkori IBD-vel kapcsolatos különbségek szempontjából kiemelt jelentőséggel bír – a megfelelő hossznövekedés, súlygyarapodás és a kései pubertás. A növekedéselmaradás elsősorban CD-ben jellemző. A növekedési zavar patomechanizmusában több kórfolyamat játszik közre: 1. a bélbetegség következtében kialakuló táplálkozási hiányállapot (csökkent étvágy, malabszorpció); 2. a gyulladásos folyamat során felszabaduló citokinek étvágytalanságot okoznak; és 3. csökkentik a növekedési hormon szintjét; valamint 4. a gyulladásos folyamat következtében az alapanyagcsere felgyorsul (78). A gyermek gasztroenterológus számára ezért kiemelt jelentőségű a pubertás ideje alatt a remisszió elérése, fenntartása, a kortikoszteroid terápia elkerülése (79).

A CD és az UC kiterjedése is eltér a felnőttkori formákétól. Gyermekkori CD-ben gyakoribb a panentericus forma, míg felnőtteknél az ileocecalis régió érintettsége jellemző. Az izolált Crohn-colitis szintén gyakoribb a gyermekeknél – különösen a 10 év alattiaknál -, mint a felnőtteknél. Vitatott, hogy gyermekkorban gyakoribb-e a felső gasztrointesztinális érintettség. A korai közleményekben leírt gyakoribb felső gasztrointesztinális érintettség mögött állhat az a gyakorlat is, hogy a felnőtteknél csak panaszok esetén végeznek OGD-t, míg a gyermekeknél rutinszerűen. Fontos azonban, hogy felső gasztrointesztinális traktusban akkor is lehetnek IBD-re jellemző léziók, ha a betegnek nincs ilyen irányú panasza (80). UC-ben is különbözik a betegség kiterjedése. Felnőttkori UC-ben rendszerint a proctitis dominál, a pancolitises esetek aránya csupán 20-30%, ezzel ellentétben gyermekeknél a pancolitises forma teszi ki az esetek 60-70%-át (76).

A korai indulású (5 éves kor alatt) gyulladásos bélbetegség az IBD sajátos formája. Ebben az életkorban a CD is jellemzően colitis formájában jelentkezik, terminalis ileum érintettség nélkül. Gyakoribb a perianalis betegség és a növekedéselmaradás (81). A CD-ben megszokott fiú túlsúllyal sem találkozunk ebben a korcsoportban. Ez a betegpopuláció egyre inkább a patogenezist kutatók fókuszába kerül, mivel a genetikai tényezők itt hangsúlyosabbak, és ebben az életkorban a környezeti hatások is könnyebben azonosíthatóak.

Kérdéses az irodalmi adatok alapján, hogy a gyermekkorban induló IBD súlyosabb lefolyású, aggresszívebb betegség lenne-e, mint a felnőttkori forma. Pigneur és munkacsoportja összehasonlította 206 CD-s gyermek és 419 CD-s felnőtt klinikai adatait. Végső megállapításuk szerint a gyermekkori indulású CD aktívabb lefolyású, és a betegek gyakrabban igényeltek immunszuppresszív kezelést, ugyanakkor a bélrezekció gyakorisága azonos volt a két csoportban (82). Nemrégen jelent meg egy közlemény, amiben egy kanadai IBD centrum (Winnipeg) 451 CD-s betegének adatait elemezték retrospektíven. Számításaik szerint a stricturáló/penetráló forma a követés (5,767 személy/év, átlagosan 11 év) során hasonló volt a felnőttkorban és a gyermekkorban induló formákban. A sebészeti beavatkozások aránya szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a felnőttkorban induló CD-ben (83).

Összefoglalásként megállapítható, hogy a gyermekkori és a felnőttkori IBD számos tekintetben különbözik, az azonban nem egyértelmű, hogy a korai indulású IBD prognózisa rosszabb lenne, mint a felnőttkorban induló formáké.

1.5. A gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája

Néhány éve világossá vált, hogy a gyermekkori IBD jellegzetességeiről, lefolyásáról és a kezelésre adott válaszáról kialakult kép nem egységes. Ezért az ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) létrehozta a Portói Munkacsoportot, melynek elsődleges feladata egységes diagnosztikai kritériumok kidolgozása volt, hogy később az egységes szempontrendszer szerint kivizsgált betegekben lehetővé váljon a fenotípus és a lefolyás összehasonlítása (84).

A **portói kritériumok** szerint, amennyiben a tünetek alapján egy gyermeknél felmerül az IBD lehetősége, az infekciós colitis kizárása és a laboratóriumi vizsgálatok elvégzése mellett ileocolonoscopia, oesophagogastroduodenoscopia (OGD) és vékonybél képalkotó vizsgálatok elvégzése szükséges. A vizsgálat során a tápcsatorna minden vizsgált szegmenséből biopsziás mintavétel javasolt. Azon ritka esetekben, melyeknél az UC egyértelmű klinikai képét mutatja az endoszkópia és a szövettan, a vékonybél képalkotó vizsgálata elhagyható (84).

Laboratóriumi vizsgálatok szerepe IBD-ben – diagnózis, követés

A laboratóriumi vizsgálatok nélkülözhetetlenek az IBD diagnosztikájában és kezelésében. Számos laboratóriumi teszt végezhető IBD gyanúja esetén: az alapvető vizsgálatok mellett (vérkép, vér kémiai vizsgálata) szerológiai vizsgálatok (ASCA, p-ANCA, anti-Cbir1, anti-OmpC), székletvizsgálat (széklet bakteriológia, Clostridium difficile toxin, széklet calprotectin), és genetikai vizsgálatok (NOD2 mutáció, IL-10 receptor hiány).

A **szerológiai vizsgálatok** közül az ASCA és a p-ANCA érhető el a mindennapi gyakorlatban. Az ASCA CD-vel (szenzitivitás 44-76%, specificitás 88-95%), a p-ANCA UC-vel (szenzitivitás 57-83%, specificitás 65-97%) mutat összefüggést. Szenzitivitásuk és specificitásuk meglehetősen alacsony, ezért csak kiegészítő vizsgálatként alkalmazhatóak a diagnosztikában (85). Az ASCA-pozitív CD-s betegeknél gyakoribb a stenotizáló és a penetráló forma kialakulása (86). Hasonló összefüggéseket írtak Papp és munkatársai a szerológiai markerek és a CD fenotípusa között (87, 88). Munkacsoportunk további szerológiai markereket keresve elemezte az MBL (mannose binding lectin), a PAB (pancreatic autoantibody) és a GAB (globlet cell autoantibodies) szintek eltéréseit gyermekkori IBD-ben. Megállapítottuk, hogy az MBL szintje alacsonyabb mind CD-ben, mind UC-ben, mint a kontrollcsoporté (89). Az MBL felnőttekben azonban nem mutatott hasonló eltéréseket (32). A PAB és GAB szintek magasabbak voltak az IBD-s gyermekekben, mint az egészséges kontrollokban. Továbbá UC-ben magasabb PAB koncentrációt találtunk, mint CD-ben. A PAB és az ASCA/pANCA kombinációjával a szenzitivitás 87%, a specificitás 89,3% volt CD-ben, UC-ben a szenzitivitás 89%, a specificitás 93,2% volt. Megállapítottuk, hogy a szerológiai markerek kombinációjával a

szerológiai vizsgálatok érzékenysége hasonlóan javítható (90) gyermekekben, mint felnőttekben (91).

A székletben található calprotectin koncentrációjának meghatározása bélnyálkahártya gyulladásáról ad információt. A calprotecin a bélbe kerülő neutrophil granulocytákból kerül a székletbe, azok mennyiségét tükrözi. Jelzi, hogy gyulladt-e a nyálkahártya, azaz az IBD és az irritábilis bél szindróma elkülönítésében igen hasznos. Továbbá a gyulladás intenzitásának változásával jól korrelál, így a követésben is jól alkalmazható (92). Normál értéknek tartjuk a 150-300 mikrogramm/ml alatti értéket a székletben. Az elmúlt években noninvazivitása miatt egyre népszerűbb vizsgálat, esetenként kiválthat egy endoszkópos vizsgálatot, hazánkban is egyre több helyen elérhető.

Alapvető laboratóriumi vizsgálatok szerepe a diagnosztikában

A rutin laboratóriumi paraméterek már a diagnózis felállításában is kulcsszerepet játszhatnak. Számos publikáció foglalkozik az alapvető laboratóriumi paraméterek szerepével a diagnosztikában és a differenciáldiagnosztikában (93, 94). Az IBD diagnózisának idején a vérszegénység, vashiány mellett jellegzetes eltérés a trombocitózis, az emelkedett CRP és a gyorsult süllyedés. CD-ben nem ritka a felszívódási zavar, a bélnyálkahártyán keresztüli proteinvesztés kapcsán jelentkező hypoalbuminaemia. A kóros laboratóriumi értékek EIM-re, gyógyszerek mellékhatásaira hívhatják fel a figyelmet, pl. a megemelkedett GGT (gamma-glutamil transzferáz) jelezhet PSC-t.

A laboratóriumi vizsgálatok szerepe a követésben

A rutin vizsgálatok a beteg követésben is jól alkalmazhatóak, mivel a CRP, a süllyedés, a vérlemezkeszám és a hematokrit korrelálnak a betegség aktivitásával (93). Ennek köszönhető, hogy a gyermekkori Crohn-betegség aktivitási index (PCDAI) részét képezi három laboratóriumi paraméter is (süllyedés, hematokrit, albumin). Az aktivitás és a laboratóriumi paraméterek közötti kapcsolat sokkal erősebb CD-ben, mint UC-ben (94). Érdemes megjegyezni, hogy UC-ben jellemzően inkább csak a mérsékelt-súlyos aktivitást kísérik laboratóriumi eltérések. A különbség oka nem tisztázott, Gross és munkatársai leírták, hogy a CRP szintézisét indukáló szérum IL-6 (interleukin-6)

koncentrációja magasabb volt CD-ben, mint UC-ben (94). A másik magyarázat szerint UC-ben a gyulladás felszínes, így kevesebb CRP szintézist indukáló citokin jut el a CRP-t szintetizáló májhoz. Azonban a kiterjedtebb gyulladás esetén magasabb a szérum citokin szint is, s így a szérum CRP szint is megemelkedik. A laboratóriumi vizsgálatok a gondozás során utalhatnak relapszusra, szövődményekre (intraabdominalis tályog), a kezelés hatásosságára (95), gyógyszer mellékhatásokra (azathioprine kezelés mellett jelentkező csontvelő depléció).

A laboratóriumi vizsgálatok szerepe a relapszusok előrejelzésében

Amennyiben noninvazív laboratóriumi vizsgálatok megbízhatóan előre jeleznék a betegség hosszú távú lefolyását, akkor kiválaszthatóak lennének azok a betegek, akiknél nincs szükség agresszív kezelésre. Számos tanulmányban kerestek olyan laboratóriumi paramétereket, melyek IBD-ben előrejelzik a relapszusokat. A CRP több kórkép lefolyásának jó markere, pl. kardiovaszkuláris betegségben (94), így többen vizsgálták IBD-ben is. Egy francia munkacsoport 6 hetente kontrollálta 71 felnőtt CD-s vérképét, CRP-jét és süllyedését. A követési idő alatt 38 betegnek volt relapszusa, akiknél a CRP (20 mg/l felett) és a süllyedés (15 mm/h felett) prediktív értékűnek bizonyult. Azoknál, akiknél mind a két paraméter kóros volt, a relapszus rizikója nyolcszoros volt. A negatív prediktív értéket 97%-nak számították, azaz szinte teljes biztonsággal kizárható volt, hogy a beteg tünetei fellángolnának a következő 6 hétben (96). Colitis ulcerosában egy hasonló vizsgálat nem erősítette meg a laboratóriumi paraméterek prediktív jelentőségét a relapszusok előrejelzésében (97).

Közép- és hosszú távú prognózis és laboratóriumi vizsgálatok

A CRP a relapszusok rövid távú előrejelzésén túl a középtávú prognózis előrejelzésében is hasznosnak tűnik egy hazai munkacsoport által publikált közleményben (98). Kiss és munkatársai 260 CD-s beteg adatait elemezték. A diagnóziskor emelkedett CRP korrelált a későbbi azathioprine és infliximab kezelések iránti igénnyel. A diagnóziskor mért CRP a későbbi relapszusok (12 hónapon belül) független prediktorának bizonyult. A kezdeti CRP prognosztikai jelentőségre utal, hogy az IBSEN kohorszban a kezdeti emelkedett CRP a későbbi sebészeti beavatkozásokkal is összefüggést mutatott CD-ben és UC-ben egyaránt (99).

Az alapvető laboratóriumi vizsgálatokkal kapcsolatban számos elemzést végeztek gyermekek és felnőttek körében. Ennek ellenére a laboratóriumi paraméterek és az IBD klinikai jellemzői közötti kapcsolatokról keveset tudunk. Az alapvető laboratóriumi paraméterek esetleges prediktív szerepe a betegség lefolyás terén nem tisztázott.

Colonoscopos kép Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

Az IBD diagnózisának alapköve az endoszkópos és szövettani vizsgálat. A colonoscopia során kiemelendő a terminalis ileum intubáció jelentősége. Gyermekkorban az UC gyakran pancolitis formájában jelentkezik, ezért kiemelt jelentőségű a differenciáldiagnosztikában a colitises betegnél a terminalis ileum vizsgálata.

Crohn-betegség a tápcsatorna bármely szakaszán jelentkezhet. Az első endoszkópos elváltozás az aphthás lézió, majd a betegség előrehaladtával megjelennek a mély, hosszanti, serpinginosus fekélyek és az utcakőrajzolat. A pseudopolipok megjelenése már a krónikus gyulladásos folyamatra utalnak. CD-ben a fenti elváltozásokkal a tápcsatorna bármely szakaszán találkozhatunk, jellemző a léziók szegmentális elhelyezkedése (100).

A **colitis ulcerosa** a klasszikus definíció szerint csak a vastagbelet és a rectumot érinti. Szegmentális gyulladás helyett diffúz, felszínes gyulladás jellemző. A nyálkahártya erythemás, sérülékeny, granuláris, az érhálózat elmosódott lehet. UC-ben felszínes fekélyeket látunk, melyek a gyulladt nyálkahártyán alakulnak ki, míg CD-ben ép szélű, ám mély fekélyek jellemzőek. UC-ben a lokalizáció tekintetében három vitatott jelenséget kell megemlíteni, amelyek a klasszikus megközelítésnek ellentmondanak. Az első a „backwash ileitis”, amiről akkor beszélünk, ha a terminalis ileum területén látott aktív makroszkópos vagy szövettani gyulladás folyamatosan terjed át a cecumból és enyhébb, mint cecum gyulladása. Azonban a fokális léziók, eróziók a CD-re jellemzőek. Egy felnőtt vizsgálatban a betegek 20%-ánál írtak le backwash ileitist. Második a „rectal sparing”, mely alatt UC-ben a rectum megkíméltségét (makroszkópos vagy szövettani) értjük. Felnőtteknél a rectum látszólagos megkíméltségét inkább a lokális kezelés kapcsán látjuk, amikor az oralis szakaszon lévő léziók kevésbé gyógyulnak, mint a rectum. Végül a „cecal patch”, amely alatt a cecum foltos gyulladását értjük bal oldali colitisben. Minden olyan esetben, amikor a klinikai és az endoszkópos kép UC-nek tűnik, de a gyulladás nem diffúz, hanem ép szakaszok is beékelődnek a gyulladt területek közé,

rendkívül fontos a vékonybél képalkotó vizsgálatok elvégzése, és ilyen betegek esetén a betegség lefolyás során mindvégig keresni kell azon jeleket, melyek CD-re utalhatnak (101).

Az oesophagogastroduodenoscopia jelentősége gyermekkorban

A portói kritériumok szerint az OGD elvégzése minden IBD-re gyanús gyermeknél javasolt, a NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ajánlása szintén javasolja az OGD elvégzését, bár nem hangsúlyozza szerepét (102). Az OGD jelentőségét az adja, hogy a CD a béltraktus bármely szakaszában megjelenhet. Gyermekkorban nem ritka az izolált colitises forma, amikor egy specifikus lézió (aphtha) vagy az OGD során vett biopsziában igazolt granuloma segítheti a CD és az UC elkülönítését. További példa az OGD szerepére a diagnosztikában, amikor egy betegnél backwash ileitissel szövődött pancolitist látunk. Ilyenkor a negatív OGD támogathatja a feltételezett diagnózist, illetve felső gasztrointesztinális traktusban a granuloma, aphthás léziók CD irányába billenthetik a mérleg nyelvét. Kiemelendő, hogy több közlemény is beszámolt arról, hogy UC-ben is jelen lehetnek a felső gasztrointesztinális traktust érintő endoszkópos és hisztológiai eltérések (53, 103-107). 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 felnőttekben (105, 108). Ezekben az esetekben az OGD hasznos többlet információt adhat.

CD-s felnőtteknél egy multicentrikus, nagy esetszámú felmérésben 8,8%-ban mutattak ki makroszkópos léziókat a felső gasztrointesztinális csatorna vizsgálata során (109), két dán populációs vizsgálatban pedig 7%-ban, illetve 8%-ban írtak le felső gasztrointesztinális (terminális ileumig terjedő) érintettséget a betegek kivizsgálása során (110, 111). A rutinszerűen végzett OGD során gyermekek körében makroszkópos elváltozást 40-64%-ban írtak le (103-106). Szövettani eltérést, a betegek több mint 70%-ánál írtak le (103, 104).

Hazánkban a felső gasztrointesztinális érintettség előfordulási gyakorisága gyermekkori IBD-ben nem ismert. Továbbá a nemzetközi irodalomban is kevés, nagy

esetszámú prospektív vizsgálatban elemezték az OGD diagnosztikus értékét („diagnostic yield”).

Szövettani eltérések gyulladásos bélbetegségben

CD-ben a bélfal minden rétege érintett, ugyanakkor a szegmentális, foltos gyulladásos folyamatok miatt a szövettani értékelés nehézkes lehet. A szövettani vizsgálat során CD-ben lymphocytás, plasmasejtes gyulladást tapasztalunk, gyakran neutrophil granulocyták is jelen lehetnek. Az el nem sajtosodó, ún. microgranulomák jelenléte csak CD-re jellemző, UC-re nem.

UC-ben a fekélyképződés csak a mucosát illetve a submucosát érinti. A hisztológiai képre lymphocytás-plasmocytás gyulladás jellemző. A homogén lobsejtes beszűrődés az egész lamina propriában látható, karakterisztikus UC-ben a basalis plasmocytosis. A szövettani vizsgálat során a crypta abscessusok és a crypták torzulása mellett nyákdepléció megfigyelhető (112).

A granulomák szerepéről gyulladásos bélbetegségben

A granulomák jelenléte tekinthető az egyetlen szövettani elváltozásnak gyulladásos bélbetegségben, amely alapján biztonsággal elkülöníthető az UC és a CD. Bár a granulomák a Crohn-betegség diagnosztikájában kulcsszerepet játszanak, 1913-as első leírásuk óta mindmáig tisztázatlan szerepük a betegségben. Nem ismert keletkezésük körülménye CD-ben, és ellentmondásosak az irodalmi adatok abban, hogy van-e jelentőségük a betegség klinikai megjelenési formájában, illetve prognózisában.

A granuloma epitheloid sejtek halmaza, amely azokat a toxikus vagy fertőző ágenseket határolja el, amiket az akut gyulladás során nem sikerült az immunrendszernek megsemmisítenie. Logikusnak tűnhet, hogy a granuloma az a pont, ahol a kiváltó ok elhelyezkedik Crohn-betegségben. Itt történne az antigén felismerés és a T-sejtek differenciálódása. Ezt az elméletet azonban mindezidáig nem sikerült bizonyítani. Ugyanakkor több vizsgálatban leírták, hogy a fiatalabb életkorban kezdődő betegségben gyakoribb a granuloma képződés, ami alátámasztja az előbbi feltételezést (113-115). Megerősíti a granulomák és a kiváltó okok közötti kapcsolat lehetőségét, hogy kezeletlen

felnőtteknél gyakoribbnak bizonyult a granuloma, mint a kezeltekben (108). E megközelítésre alapozva több tanulmányban próbálták – sikertelenül - a granulomákban lokalizálni a kiváltó tényezőket. Az immunrendszer bakteriális eredetű elemeket felismerő folyamatainak károsodása specifikus folyamatokhoz vezethet, hiszen nem működik az antigén felszámolása. Lesage és munkatársai gyenge korrelációt találtak a CARD15/NOD2 két mutációja és a granulomák előfordulása között CD-ben (116). A CARD15/NOD2 gén és a granuloma képződés közötti kapcsolatra mutat rá, hogy a CARD15/NOD2 gén „gain of function" mutációjával járó Blau-szindrómára is granulomák jellemzőek, azonban ezek más jellegűek mint CD-ben, ami a CARD15/NOD2 gén funkcióvesztő („loss of function") mutációjával jár (117). Az intracelluláris bakteriális komponensek feldolgozásának folyamatában (autofágia) a hibás lépések granuloma kialakulásához vezethetnek. Brinar és munkatársai kimutatták, hogy egyes autofágia gének variánsai (ATG4, ATG2A, FNBP1L, ATG4D) összefüggést mutatnak a granulomák előfordulásával (118).

A granulomák gyakorisága CD-ben az irodalmi adatok szerint 15-70% között mozog (119, 120), továbbá több tanulmányban elemezték a granulomák és a klinikum közötti kapcsolatokat. A felnőttek körében elvégzett vizsgálatok szerint a granulomás betegeknél gyakoribb az EIM, a perianalis betegség, az extenzív kiterjedés, a penetráló forma és a sebészeti beavatkozások igénye (113, 121-123). Gyermekkorban alig néhány vizsgálatban elemezték a granulomák előfordulását, esetleges szerepét a klinikai megjelenésben. Markowitz és munkatársai összehasonlították a klinikai és prognosztikai tényezőket a granulomás és a nem granulomás CD-s gyermekekben (19 vs. 37). A betegség kiterjedése és a perianalis léziók gyakorisága nagyobb volt a granulomás csoportban. Átlagosan 5 éves követés után megállapították, hogy a szisztémás szteroid, immunmoduláns iránti, valamint hospitalizációs igény hasonló volt. A sebészeti beavatkozások azonban a granulomás csoportban voltak gyakoribbak (124). A Markowitz és munkatársai által felvetett összefüggéseket csak részben igazolta De Matos és munkatársainak vizsgálata (108). Száznyolcvannégy kezeletlen CD-s gyermek 61%-ánál találtak granulomát. A granulomák jelenléte az ASCA pozitivitással és a perianalis betegséggel mutatott szignifikáns összefüggést. A követés során a biológiai kezelés gyakoribb volt a granulomások körében, míg a sebészeti beavatkozások terén nem találtak különbséget. A kor, a nem szerinti megoszlás, laboratóriumi paraméterek (CRP,

hemoglobin, süllyedés), NOD2 mutáció, testmagasság z score-ok nem mutattak érdemi különbséget.

Összefoglalva, a granulomák és a klinikai kép, betegség lefolyás közötti esetleges kapcsolat nem tisztázott.

Képalkotó vizsgálatok szerepe a gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában

A portói kritériumok szerint minden IBD-re gyanús gyermeknél indokolt vékonybél képalkotó vizsgálat elvégzése. A vékonybél képalkotó vizsgálatok segíthetik a diagnózis felállítását, ha izolált colon érintettség esetén, vagy ha a terminalis ileum intubációja a colonoscopia során nem történt meg. Továbbá igen ritka esetekben kizárólag a vékonybél érintettséggel járó CD-vel is találkozhatunk, így erős klinikai gyanú esetén a vékonybél képalkotó vizsgálatok lehetnek segítségünkre. Az IBD azonban krónikus, recidiváló betegség, emiatt ismétlődő Röntgen-, esetleg CT-vizsgálatokkal kell számolnunk a betegség lefolyása során, ami nagy kumulatív sugárdózissal terheli meg a szervezetet (84). Sauer es munkatársai szerint a CD-s gyermekek 2/3-ánál 35 éves korukra eléri a sugárterhelés az 50 mSv-t (125).

Emiatt a gyermek gasztroenterológusok előnyben részesítik az MR-enteroclysis vagy MR-enterográfia. Az MRI előnye, hogy noninvazív, nem jár sugárterheléssel, jó lágyszöveti kontraszttal rendelkezik. Segítségével elkülöníthető az aktív gyulladás és a krónikus fibrózis (126). Előnyös, hogy az extramuralis érintettség (mesenterium zsírszöveti infiltrációja, lymphadenopathia, perirectalis régió) és a szövődmények (szűkületek, fistulák, tályogok) is kiválóan vizsgálhatóak (127). Hátránya, hogy a korai, felszínes nyálkahártya-eltéréseket nem mutatja, ami újonnan kórismézett betegekben gyakori. Ennek ellenére javasolható minden IBD-re gyanús gyermeknél vékonybél képalkotó vizsgálat elvégzése a betegség kiterjedésének meghatározása céljából, aminek a várható későbbi lefolyás előrejelzésében és a kezelés intenzitásának megválasztásában is lényeges szerepe van.

1.6. Gyulladásos bélbetegségek fenotípus szerinti felosztása

A CD és az UC osztályozásának igénye, mint a betegek prognosztikai szempontból történő besorolásának eszköze, mintegy 20 éve merült fel először. Ekkor született meg az első, CD fenotípus szerint osztályozó római klasszifikáció (1991). Ez a rendszer azonban a mindennapi gyakorlatban nem bizonyult jól alkalmazhatónak, így 1998-ban megjelent a bécsi osztályozás. Az osztályozás alapját a betegség kezdetén a beteg életkora (A, age), a betegség lokalizációja (L, location) és a viselkedés (B, behavior) alapján képezték. A bécsi klasszifikációt 2006-ban a montreali klasszifikáció követte, amiben a felső gasztrointesztinális rendszer érintettség jelölését fejlesztették tovább (1, 128). Az utolsó, 2008-as párizsi klasszifikáció során elsősorban a gyermekkori IBD jellegzetességeit is figyelembe vevő változtatások történtek (**2. táblázat, 3. táblázat**) (129). A korábbi 17 év alatti korosztályt (A1) felosztották 10 év alatti (A1a) és 10-17 év közöttiekre (A1b). Továbbá a felső gasztrointesztinális rendszer érintettség besorolásában megkülönböztethetővé vált a Treitz szalagtól proximális és disztális kiterjedés (L4a, L4b, L4ab). Korábban a cecum érintettsége esetén zavaros volt a besorolás. Végül a viselkedés jelölésében lehetővé vált a stricturáló és penetráló forma együttes megjelenésének esetére a B2B3 jelölést.

2. táblázat Crohn-betegség osztályozása a párizsi és a montreali klasszifikáció szerint

	Montreali klasszifikáció	**Párizsi klasszifikáció**
Életkor a diagnózis idején	A1:17 év alatt A2: 17-40 év A3: 40 év felett	A1a: <10 év alatt A1b: 10–<17 év A2: 17–40 év A3: 40 év felett
Lokalizáció	L1: terminalis ileum +/- cecum érintettség L2: colon érintettség L3: ileocolonicus érintettség L4: izolált felső gasztrointesztinális érintettség	L1: ileum disztális 1/3 +/- cecum érintettség L2: colon érintettség L3: ileocolonicus érintettség L4a: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól proximálisan L4b: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól disztálisan az ileum disztális harmadától proximálisan
Viselkedés	B1: nem stricturáló- nem penetráló B2: stricturáló B3: penetráló p: perianalis betegség	B1: nem stricturáló- nem penetráló B2: stricturáló B3: penetráló B2B3: penetráló és stricturáló betegség egyszerre vagy eltérő időpontban p: perianalis betegség (módosító tényező)
Növekedés-elmaradás		G0: Nincs növekedéselmaradás G1: Növekedéselmaradás fennáll

3. táblázat Colitis ulcerosa osztályozása párizsi és montreali klasszifikáció szerint

	Montreali klasszifikáció	Párizsi klasszifikáció
Kiterjedés	E1: ulcerativ proctitis E2: bal oldali colitis (flexura lienalistól disztálisan) E3: pancolitis (flexura lienalistól proximálisan)	E1: ulcerativ proctitis E2: bal oldali colitis (flexura lienalistól disztálisan) E3: extenzív colitis (flexura hepaticától disztálisan) E4: pancolitis (flexura hepaticától proximálisan)
Súlyosság		S0: sosem volt súlyos (nem volt a PUCAI* 65 felett) S1: súlyos aktivitás előfordult már (PUCAI* 65 felett)

* PUCAI: Gyermekkori colitis ulcerosa aktivitási index

1.7. Aktivitási indexek gyermekkori Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

Az IBD tünetei igen sokrétűek (gasztrointesztinális panaszok, EIM, szövődmények, fogyás), így a kezelés hatásosságának értékelése egy-egy tünet alapján nem lehetséges. Azonban a klinikusnak meg kell tudnia ítélnie a beteg állapotát a sokféle tünetet összegezve. Ennek elősegítésére születtek a különböző aktivitási indexek, melyek az endoszkópos, szövettani eltérések súlyossága, a laboratóriumi értékek és a betegek klinikai tüneteit használják fel az IBD aktivitásának megítélésére. A gyermekgyógyászok számára azonban az invazív, altatásban elvégzett vizsgálatok nem elfogadhatóak a betegség aktivitásának felmérésére, ezért olyan speciális aktivitást mérő kérdőíveket dolgoztak ki, melyek nem igényelnek invazív vizsgálatokat.

CD-ben a gyermekkori CD aktivitási index (pediatric Crohn disease activity index, PCDAI) a leggyakrabban használt aktivitási index (130), ami a klinikai vizsgálatokban és a mindennapi gondozásban is széles körben elterjedt (131). (Függelék, I. Táblázat és II. Táblázat). Az értékelés 0-100-ig terjed, 10 pont alatt tekintjük inaktívnak a betegséget, 11 és 30 között mérsékelt, 31 felett súlyos aktivitásról beszélünk.

A gyermekkori UC aktivitási index (pediatric ulcerative colitis activity index, PUCAI) a PCDAI-vel ellentétben kizárólag a beteg klinikai tüneteire hagyatkozik (hasfájás, székletszám, -konzisztencia, rectalis vérzés, általános állapot) (Függelék, II. táblázat) (132). Mindkét aktivitási indexet nagyszámú betegen validálták, és a legújabb klinikai vizsgálatokban a terápia hatásosságának megítélésére alkalmazzák (133). Az értékelés 0-85-ig terjed. Inaktívnak tekintjük a betegséget 10 pont alatt, 11 és 30 között enyhe, 31-64 mérsékelt, 65 felett súlyos aktivitásról beszélünk.

1.8. A gyulladásos bélbetegség kezelése

A gyulladásos bélbetegség kezelése indukciós és fenntartó terápiából áll, melyek célja a beteg állapotának, életminőségének javítása mellett a fellángolások és a későbbi szövődmények, rezekciós műtétek megelőzése. Hazánkban az elmúlt években érvényes vezérfonal nem támogatta a gyermek gasztroenterológusok munkáját, és nemzetközi konszenzuson alapuló guideline is csak colitis ulcerosában áll készen (134), a Crohn-betegség irányelv jelenleg kidolgozás alatt áll.

A Crohn-betegség kezelése

A Crohn-betegség kezelése rendszerint igazi kihívás a gondozó orvos számára. Az 5-aminoszalicilátok alkalmazása igen elterjedt, azonban igen kevés evidencia szól mellettük. A legfrissebb nemzetközi irányelvek alkalmazásukat nem támogatják Crohn-betegségben, kivéve az izolált Crohn-colitis enyhe eseteit (135). Az indukciós kezelésben elsősorban tehát a kortikoszteroidok használhatóak, emellett Európában a gyermekkori CD kezelésében egyre nagyobb teret hódít a kortikoszteroidok alternatívájaként kizárólagos enterális táplálás (exclusive enteral nutrition, EEN). Az EEN előnye a kortikoszteroidok mellékhatásainak kiküszöbölése mellett, hogy a beteg tápláltsági állapotát is javítja. Ennek megfelelően néhány országban (pl. Kanada, Japán) az indukciós kezelésben az elsővonalbeli terápiát az EEN képviseli. A kortikoszteroidokkal hasonló remissziós rátáról számoltak be a korábbi tanulmányokban (136). Figyelemre méltó, hogy a kortikoszteroidok esetében a nyálkahártya gyógyulás mindössze a betegek

30%-ában valósult meg egy vizsgálatban, míg az EEN alkalmazása esetén ez az arány 74% körüli (137). Ugyanakkor a fenntartó kezelésre feltehetően az EEN indukció után is szükség van.

A legutóbbi ECCO irányelv az azathioprine hatásosságát megalapozottnak tartja indukcióban és fenntartó kezelésben, ennek alapján javasolják alkalmazását a CD legtöbb formájában. Nagy előrelépést jelentett a krónikusan aktív, terápiarezisztens és szteroid-dependens esetek kezelésében a TNF-alfa gátló kezelés. Hazánkban ez a kezelés 2007 óta elérhető gyermekek számára, a súlyos terápiarefrakter és fistulázó eseteknél lehet alkalmazni a szabályozás szerint. Más országokban a kezdeti indukciós kezelés is megengedett, melynek számos előnyéről számoltak be. Külön kérdés lehet az antibiotikumok alkalmazása (metronidazol, ciprofloxacin), melyek használata a betegség kialakulásában kulcsfontosságúnak tartott bélflóra helyreállítása mellett a tályogok, fistulák jelenléte miatt tűnik ésszerűnek. Jelenleg azonban az indukcióban betöltött szerepük kérdéses, egyedül szeptikus állapotban, perianalis fistulák jelenléte esetén van egyértelműen előnyös hatásuk (135).

A sebészeti beavatkozások CD-ben sokáig kerülendőek voltak, melyhez csak végső esetben folyamodtak. Mára a szemlélet a modern sebészeti technikáknak köszönhetően megváltozott. A lokalizált ileocecalis CD-ben elfogadottá vált a sebészi indukció. A betegség lefolyás során kialakuló szűkületek kezelésére ma már lehetőség szerint nem rezekciót alkalmaznak, ami magában rejti az ismétlődő műtétek kapcsán a rövidbél szindróma kialakulását, hanem stricturoplasticával oldják meg a szűkületet. Azonban az általános szemlélet CD-ben ma is a minél hosszabb bélszakaszok megőrzése.

Colitis ulcerosa terápiája

A gyermekkori colitis ulcerosa kezelésének nemzetközi konszenzuson alapuló irányelve 2012-ben jelent meg (134). Colitis ulcerosában az indukciós kezelésre enyhébb esetben rectalis és orális 5-aminoszalicilát készítmények alkalmazhatóak a betegség kiterjedésétől, súlyosságától függően. Kifejezett aktivitás esetén indukciós kezelésként kortikoszteroidok javasolhatóak, azonban nem ritka a szteroid-dependencia és -refrakteritás. Fenntartó kezelésre a remisszió elérését követően az 5-aminoszalicilát készítmények mellett súlyos, szteroid-dependens és -refrakter esetekben az azathioprine

adható. A fentiek mellett a colitis ulcerosa kezelésében egyre nagyobb teret kapnak a Crohn-betegség kezelésében már régóta sikerrel alkalmazott biológiai kezelések (infliximab, adalimumab). Korábban végleges gyógyulást biztosító megoldásnak a colectomiát tartották. Ennek azonban számos szövődménye van, és a betegek életminőségét sem javítja minden esetben. Ezért manapság colectomiára súlyos, akut colitis uralhatatlan eseteiben és a krónikusan aktív, terápia rezisztens esetekben kerül sor.

Colitis ulcerosában külön problémakört jelent a súlyos, akut colitis kezelése. Korábban az esetek jelentős részében csak colectomiával lehetett a betegek életét megmenteni. Mára a cyclosporin, a tacrolimus és az infliximab alkalmazásával a colectomia gyakran elkerülhető, de legalábbis a műtét időpontja eltolható, ami a beteg számára mind mentálisan, mind általános állapota miatt előnyösebb (138). A legutolsó irodalmi adatok szerint a leghatékonyabb konzervatív terápia súlyos, akut colitisben az infliximab .

2. Célkitűzések

Vizsgálataim során a Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaság által működtetett Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterének (HUPIR) adatbázisát használva meghatároztam hazánkban a gyermekkori gyulladásos bélbetegség incidenciáját 2007 és 2011 között. Továbbá vizsgáltam a hazai betegpopulációban a demográfiai paramétereket, a betegség jellemző jegyeit, valamint feldolgoztam az egy éves kontrollnál gyűjtött adatokból levonható tapasztalatokat. Fontosabb kérdéseim, célkitűzéseim a következők voltak:

2.1. A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek incidenciája a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011)

2.2. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek **klinikai jellegzetességei**

2.2.1. A regisztrált Crohn-betegek és colitis ulcerosások betegségének osztályozása **a párizsi klasszifikáció** szerint

2.2.2. A **bélrendszeren kívüli tünetek** előfordulási gyakorisága és összefüggései a klinikai megjelenéssel gyermekkori gyulladásos bélbetegségben

2.2.3. A **granulomák** előfordulási gyakorisága és kapcsolatuk a Crohn-betegség klinikai megjelenésével

2.2.4. **Aktivitási indexek** a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével

2.2.5. **Laboratóriumi paraméterek** a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével

2.3. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és **adherencia a portói kritériumokhoz** a hazai Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszter működésének első öt évében

2.4. Az **oesophagogastroduodenoscopia jelentősége** a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték, diagnostic yield)

2.5. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek **egy éves követésének első tapasztalatai**

2.5.1. Aktivitási indexek az egy éves kontroll idején

2.5.2. Terápiás gyakorlat a diagnózis felállításakor és az egy éves kontroll idején

2.5.3. Az egy éves követés tapasztalatai: aktivitási indexek, laboratóriumi eredmények és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia közötti összefüggések

3. Módszerek

3.1. A Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterének működése hazánkban

A Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterét (HUngarian Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry, HUPIR) dr. Veres Gábor a Semmelweis Egyetem I. számú Gyermekklinikájának docense kezdeményezte és szervezte meg a Magyar Gasztroenterológusok Társaságának Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának támogatásával. A 2007. január 1.-je óta működő regiszter egy prospektív adatbázis, melynek felépítésében az a 27 gyermekgasztroenterológiai intézmény (Függelék) vesz részt, mely az IBD-s gyermekek ellátását biztosítja hazánkban, ezzel országos lefedettséget biztosítva. A központok önkéntesen vesznek részt az adatgyűjtésben, anyagi ellenszolgáltatásban nem részesülnek. A koordinátor szerepét kezdettől fogva én láttam el.

A diagnózist a közreműködő centrumok gasztroenterológusai állítják fel a klinikai kép, a képalkotó vizsgálatok, az endoszkópos és a szövettani leletek alapján. Nem kerül be a regiszterbe az a beteg, akire az alábbi feltételek közül legalább egy érvényes: 1. a beteg betöltötte 18. életévét; 2. nem történt endoszkópos vizsgálat és/vagy sebészeti beavatkozás szövettani vizsgálattal.

A regisztrációhoz a résztvevő intézményekben minden újonnan kórismézett 18 év alatti IBD-ben szenvedő gyermekről egy adatlap kerül kitöltésre. Az adatgyűjtés során havonta lépünk kapcsolatba a résztvevő centrumokkal, az újonnan diagnosztizált betegek felől emailen, telefonon, majd személyesen érdeklődünk. A kérdőíveket postai vagy elektronikus úton kapja meg a regiszter koordinátora (dr. Müller Katalin Eszter). A validációt egy IBD-ben járatos gyermek gasztroenterológus (dr. Veres Gábor) végzi. Az adatokat anonim módon rögzítjük, a betegek kódot kapnak a regisztrációkor.

A kérdőíven kezdettől fogva rögzítjük a demográfiai (születési dátum, nem) és antropometriai adatok mellett a panaszok kezdetének időpontját, a családi halmozódást (elsőfokú rokonság), az EIM-ket, az elvégzett diagnosztikai eljárásokat (képalkotó vizsgálatok, endoszkópia, szövettan) és ezek eredményeit (kóros/nem kóros/nem vizualizálható) (Függelék, 149. oldal).

A regiszter indítását követően egy évvel – látva, hogy a regiszter életképes – a kérdőívet kiegészítettük. 2008. január 1-jétől a kezdeti laboratóriumi eredményekre, aktivitási indexekre és az indukciós kezelésre is rákérdezünk. A laboratóriumi vizsgálatok közül a CRP, a vas koncentrációját, a hematokritot és a vérlemezkeszámot gyűjtjük. Az aktivitás megítélésére a PCDAI-t (130) és a PUCAI-t (132) alkalmazzuk (Függelék, I. és II. táblázat). A regisztrált betegekre három hónappal és egy évvel a diagnózis felállítása után visszakérdezünk. A három hónapos kontrollnál a diagnózis megerősítése mellett az alkalmazott terápiát is rögzítjük, az egy éves kontrollnál ezek mellett az aktivitási indexekre, az antropometriai adatokra, és az esetleges műtéti beavatkozásokra kérdezünk rá. 2010. január 1.-jétől prospektív, évenkénti követést kezdtünk el.

A HUPIR-t az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásetikai Bizottság engedélyével működtetjük.

3.2. A feldolgozott betegpopuláció bemutatása, statisztikai számítások alapelvei

A célkitűzésekben megjelölt **elemzéseket különböző időszakokban** regisztrált betegek adatai alapján végeztük el az elmúlt évek során (**4. táblázat**).

A 2007. január 1-je és 2011. december 31. között regisztrált betegpopuláció adatait felhasználva meghatároztuk a **gyermekkori IBD incidenciáját**, és elemeztük a kor és nem szerinti megoszlást. Az incidencia számításokhoz a Központi Statisztikai Hivatal adatait alkalmaztuk. A nyers incidencia értékeket az adott évre vonatkozó évközépi adatok felhasználásával végeztük. A korra és nemre standardizált incidencia értékek számításához a 2007-es évközépi adatokat használtuk (1.892.473 18 év alatti gyermek) (**5. táblázat**). Az incidencia változását a vizsgált időszakban Poisson-regressziós modell segítségével vizsgáltuk.

4. táblázat Az elemzésekhez használt betegpopulációk a regisztráció ideje szerint

Vizsgálat célja	Elemzett betegpopuláció
A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek incidenciája a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011)	2007. január 1.-2011. december 31.
A regisztrált Crohn-betegek és colitis ulcerosások betegségének osztályozása a párizsi klasszifikáció szerint	2007. január 1.-2009. december 31.
A bélrendszeren kívüli tünetek előfordulási gyakorisága, összefüggései a klinikai megjelenéssel gyermekkori gyulladásos bélbetegségben	2007. január 1.-2011. december 31.
A granulomák előfordulási gyakorisága és kapcsolatuk a Crohn-betegség klinikai megjelenésével	2007. január 1.-2010. december 31.
Aktivitási indexek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével	2008. január 1.-2010. december 31.
Laboratóriumi paraméterek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével	2008. január 1.-2010. december 31
Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és adherencia a portói kritériumokhoz a hazai Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszter működésének első öt évében	2007. január 1.-2011. december 31.
Az oesophagogastroduodenoscopia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték, diagnostic yield)	2007. január 1.-2009. december 31.
A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek egy éves követésének első tapasztalatai	2008. január 1.-2010. december 31.

5. táblázat 2007. évközépi adatok: 18 év alatti fiúk és lányok száma korcsoportos bontásban (Központi Statisztikai Hivatal)

	Fiúk száma	**Lányok száma**	**Összes gyermek száma**
0-4 évesek	248.033,5	234.816,5	482.850
5-9 évesek	247.525	235.419	482.944
10-14 évesek	283.639	269.795	553.434
15-17 évesek	190.782	182.463,5	373.245,5
Összesen	969.979,5	922.494	1.892.473,5

A **statisztikai feldolgozás** során a következő alapelvek alapján dolgoztunk. Az adatok statisztikai eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. A normális eloszlást nem követő paraméterek esetén nem parametrikus teszteket használtunk. Kategorikus változók esetén a Chi-négyzet tesztet alkalmaztunk, a folyamatos változókat és a binomiális változókat (EIM, granuloma, családi halmozódás) Mann-Whitney teszttel vizsgáltuk. A folyamatos változókat (életkor, laboratóriumi értékek, aktivitási indexek) egyes számításokhoz kategorikus változókká alakítottuk. A többszörös kategorikus változók esetén (colitis ulcerosa kiterjedés, E1-E4) Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk.

A betegek életkor szerinti vizsgálatához a párizsi klasszifikáció 3 kategóriájába osztottuk a betegeket (10 év alattiak, 10-17 évesek, 17 év felettiek) (**2. táblázat**). Az PUCAI-t és a PCDAI-t az irodalomban megadott kategóriák szerint osztottuk fel (ld. 2.7. pont). A CD és az UC lokalizáció, fenotípus szerinti osztályozását a párizsi klasszifikáció alapján végeztük el (**2. táblázat** és **3. táblázat**). A viselkedés összefüggéseinek vizsgálatakor két kategóriát határoztunk meg: a gyulladásos (B1) és a szövődményes (B2, B3, B2/B3) formát. A laboratóriumi értékeket kóros és nem kóros kategóriákba soroltuk. Ehhez a következő határértékeket használtuk: 1. emelkedett CRP: 10 mg/L felett; 2. emelkedett vérlemezkeszám: 450 G/L felett; 3. alacsony vas: 7 mikromol/L alatt; 4. alacsony hematokrit: 34% alatt.

Szignifikáns eltérésnek tekintettük a $p<0,05$ értéket. Az adatokat MS Excel segítségével dolgoztuk fel, a statisztikai számításokat SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) segítségével végeztük.

A **párizsi klasszifikáció** alapján elemeztük a 2007. január 1. és 2009. január 31. között regisztrált betegek adatait (129). A betegség kiterjedését CD-ben a colonoscopia,

OGD és/vagy képalkotó vizsgálatok alapján határoztuk meg. Az egyes lokalizációk megoszlását vizsgáltuk UC-ben és CD-ben nemek, EIM, családi halmozódás alapján. Az életkori megoszlás vizsgálatához a betegeket a párizsi klasszifikáció három kategóriájába soroltuk. CD-ben a viselkedés és a perianalis léziók megoszlását szintén elemeztük, két csoportra bontva a betegeket: gyulladásos (B1) és szövődményes (B2, B3, B2B3). A két csoportot összehasonlítottuk nemek, EIM, családi halmozódás és életkori kategóriák szerint.

Az **EIM-ket** kétféleképpen értékeltük: (1) a szűkebb („klasszikus") [hepatikus és bélbetegséggel összefüggő EIM-ket (ízületi, szemészeti, bőr-, nyálkahártya érintettség)] és (2) tágabb értelemben az összes felmerülő kórképet számításba vettük. Így egy szűkebb EIM és egy tágabban értelmezett EIM gyakoriságot határoztunk meg. A számításokhoz a klasszikus EIM-k alapján két csoportot határoztunk meg: EIM pozitív és negatív. Ezt követően elemeztük, hogy a diagnózis idején EIM-mel jelentkező CD-ben és UC-ben gyakoribb-e a családi halmozódás, CD-ben a stricturáló/penetráló forma vagy a perianalis lézió. Vizsgáltuk, hogy van-e eltérés a két csoport között a nemek és kor szerinti megoszlásban, a lokalizációban, aktivitási indexekben (PUCAI). Továbbá megnéztük, hogy az EIM pozitív és negatív csoportban az egy éves kontroll idején van-e érdemi eltérés az azathioprine és az infliximab igényben, vagy a sebészeti beavatkozások arányában.

A **granulomák előfordulási gyakoriságát** a 2007. január 1. és 2010. december 31. között regisztrált 368 Crohn-beteg adatai alapján vizsgáltuk. A betegeket a granuloma jelenléte alapján két csoportra osztottuk. Az első csoportban szerepeltek azok a betegek (N=107), akiknél a diagnózis felállításakor granulomát találtak, a másodikba azok kerültek, akiknél granuloma jelenléte nem igazolódott (N=232). A két csoportot összehasonlítottuk kor és nem szerinti megoszlás alapján, valamint vizsgáltuk az EIM és a családi halmozódás gyakoriságát, a betegség aktivitását, lokalizációját és viselkedését. Végül összehasonlítottuk a két csoportot az egy éves kontroll idején a remisszióban lévő betegek, az azathioprine-t, infliximabot igénylő betegek aránya alapján.

A **kezdeti aktivitási indexek** (PCDAI, PUCAI), valamint a diagnóziskor rögzített **laboratóriumi paraméterek** eloszlása Kolmogorov-Smirnov teszt szerint nem felelt meg a normál eloszlás kritériumainak, ezért a korábbiakban ismertettetnek megfelelően kategorikus változókká alakítottuk őket. Az aktivitási indexeket és a laboratóriumi

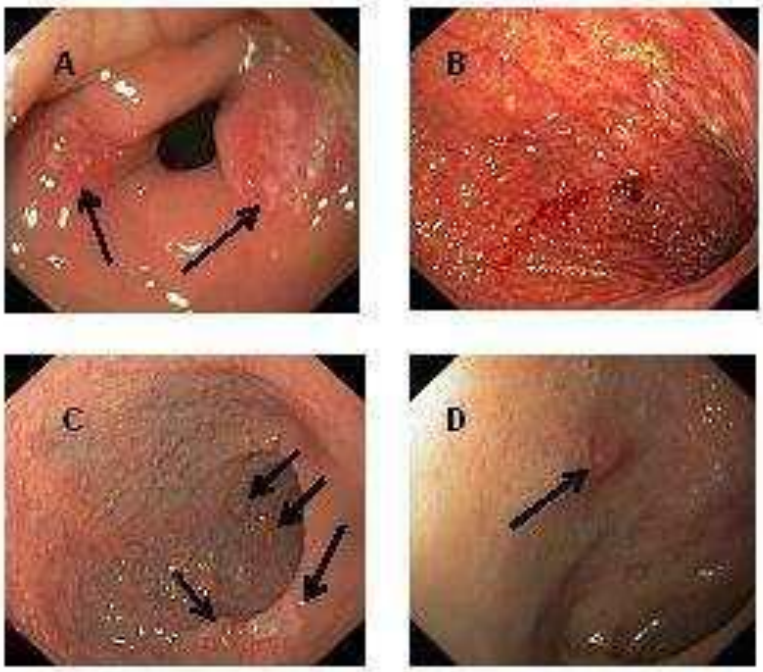
paramétereket elemeztük a párizsi klasszifikáció szerinti korcsoportok (A1a és A1b), nemek megoszlása szerint, továbbá a családi halmozódással, EIM-mel való esetleges összefüggéseiket. CD-ben a terminalis ileum érintettség, a felső gasztrointesztinális érintettség, a viselkedés (gyulladásos vs. stricturáló/penetráló), a perianalis léziók jelenléte és a PCDAI, laboratóriumi eredmények közötti korrelációt is vizsgáltuk. A korcsoportok és aktivitási indexek közötti összefüggéseket regressziós modellel vizsgáltuk lokalizációra korrigálva. UC-ben a PUCAI, a laboratóriumi értékek és a betegség kiterjedése között kerestünk kapcsolatot. A laboratóriumi értékek és a lokalizáció, viselkedés közötti összefüggések elemzése során a laboratóriumi értékekkel, mint bináris változókkal (kóros/nem kóros, alkalmazott határértékeket ld. fentebb) végeztük a számításokat.

A 2007-2009 között HUPIR-ban tapasztalt IBD-s **gyermekek kivizsgálásának** gyakorlatát összevetettük a portói kritériumokkal. Elemeztük az OGD, az ileocolonoscopia és a vékonybél képalkotó vizsgálatok gyakoriságát az összes IBD-s gyermeknél. Összehasonlítottuk a portói kritériumok iránti adherenciát CD-ben és UC-ben. Továbbá megvizsgáltuk a diagnosztikai gyakorlat időbeli változását regressziós modellel végeztem.

Az **OGD diagnosztikus értékének** meghatározása során értékeltük a betegeknél rögzítésre került endoszkópos (normális, abnormális) és a hisztológiai (normális, abnormális, granuloma) eredményeket a felső gasztrointesztinális traktus minden régiójában (nyelőcső, gyomor, duodenum). A kóros makroszkópos léziókat IBD-re jellemző (erózió, fekély, aphtha, utcakőrajzolat, **4. ábra**) és nem specifikus léziók csoportjára osztottuk (fokális vagy diffúz erythema, ödéma). Az OGD diagnosztikus értékét (diagnosztikus érték, diagnostic yield) a felső gasztrointesztinális traktusban észlelt specifikus makroszkópos eltérések valamint a granuloma jelenléte alapján értékeltük azon vastagbél lokalizációjú betegekben (L2), akiknél nem állt fenn terminális ileum érintettség, és nem írtak le a terminalis ileum vagy a vastagbél területéről származó mintákban granulomát.

Az **egy éves követés tapasztalatainak** elemzése során az aktivitási indexek változását a diagnózis és az egy éves kontroll idején kétmintás Wilcoxon teszttel hasonlítottuk össze. Az egy éves követésnél alkalmazott kezelések, műtéti beavatkozások és a kezdeti aktivitás, laboratóriumi értékek összehasonlításánál, a laboratóriumi

értékeket kóros/nem kóros (ld. korábban), az aktivitási indexeket remisszió/nem remisszió (PCDAI és PUCAI <=10) kategóriákba soroltuk.



4. ábra Oesophagogastroduodenoscopia során észlelt makroszkópos léziók Crohn-betegségben. (A) Fekélyek (nyilak) az antrum prepylorikus régiójában. (B) Súlyos fekély és gyulladás az egész gyomor régióban. (C) Duodenális fekélyek (nyilak) a bulbusában. (D) Aphthás léziók Crohn-betegség korai jeleként (nyíl) a duodenum bulbusában. (dr. Kovács Márta képanyagából, engedélyével bemutatva (139))

4. Eredmények

4.1. A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek incidenciája a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011)

4.1.1. A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek incidenciája 2007-2011 között

2007. január 1-je és 2011. december 31. között 713 beteget regisztráltunk a HUPIR-ban: 446 Crohn-beteget, 219 colitis ulcerosást és 48 IBD-U diagnózissal kezelt beteget. A betegek demográfiai és klinikai adatait a **6. táblázat** mutatja be.

6. táblázat A 2007–2011 között regisztrált gyulladásos bélbetegek demográfiai és klinikai adatai

	Crohn-betegség n=446	**Colitis ulcerosa n=219**	**IBD-U* n=48**	**IBD** n=713**
Életkor (n,%)				
A1a ***	60 (14%)	46 (21%)	17 (35%)	123 (17%)
A1b ***	342 (76%)	152 (70%)	30 (62,5%)	524 (73%)
A2 ***	44 (10%)	21 (9%)	2 (4%)	67 (10%)
Fiú:lány (n:n)	1,34:1	1:1,28	1:1,1	1,1:1
Családi halmozódás (n, %)	47/425 (11%)	21/198 (10,6%)	5/44 (11,4%)	73/667 (11%)
Extraintesztinális manifesztációk (n, %)	65/443 (14,7%)	24/219 (10,9%)	4/48 (8,2%)	93/710 (13,1%)
Lokalizáció Crohn-betegségben****				
$L1_{(4)}$ (n, %)	73 (21,8%)	-	-	-
$L2_{(4)}$ (n, %)	62 (18,2%)	-	-	-

	Crohn-betegség n=446	Colitis ulcerosa n=219	IBD-U* n=48	IBD** n=713
$L3_{(4)}$ (n, %)	185 (58,2%)	-	-	-
Izolált L4 (n, %)	6 (1,8%)	-	-	-
Felső gasztrointesztinális érintettség	139/268 (52%)	-	-	-
Viselkedés Crohn-betegségben (n,%)				
Gyulladásos forma (B1)	377 (82%)	-	-	-
Stricturáló forma (B2)	50 (11,4%)	-	-	-
Penetráló forma (B3)	8 (1,8%)	-	-	-
Stricturáló és penetráló forma (B2B3)	2 (0,5%)	-	-	-
Perianalis betegség (n, %)	45 (10,5%)	-	-	-
Lokalizáció Colitis ulcerosában******				
E1 (n, %)	-	9 (5,3%)	-	-
E2 (n, %)	-	48 (27,7%)	-	-
E3 (n, %)	-	18 (10,4%)	-	-
E4 (n, %)	-	98 (56,6%)	-	-

* IBD-U: inflammatory bowel disease –unclassified

** IBD: gyulladásos bélbetegség

*** A1a: 0-<10 év közöttiek; A1b: 10-<17 év közöttiek; A2: 17 év felettiek

**** $L1_{(4)}$: ileocecalis lokalizáció, +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L2_{(4)}$: colonicus érintettség +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L3_{(4)}$: ileocolonicus érintettség +/- felső gasztrointesztinális érintettség; L4: izolált felső gasztrointesztinális érintettség

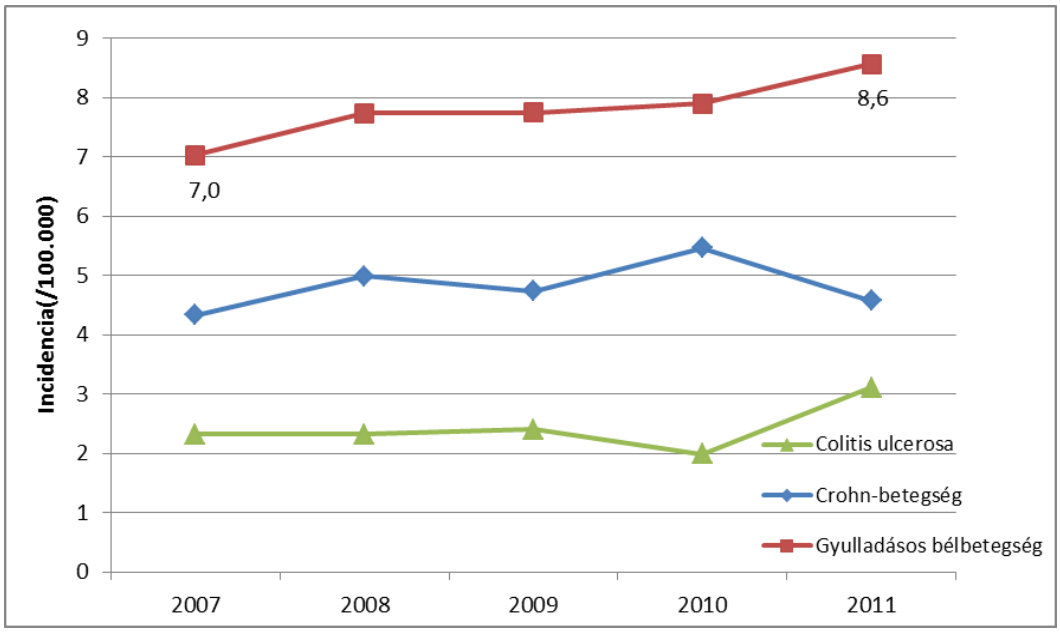
***** E1: ulcerativ proctitis; E2: disztális colitis, a flexura lienalisig; E3: kiterjedt colitis, a flexura hepaticáig; E4: pancolitis, flexura hepaticától oralis irányban

A **7. táblázat**ban láthatóak az évenkénti incidencia adatok. Hazánkban a gyermekkori IBD ötéves átlagos incidenciája 7,8/100 ezer. A CD incidenciája kétszerese az UC incidenciájának (4,8/100 ezer vs. 2,3/100 ezer, p<0,001). A 2007-2011 közötti intervallumban az IBD incidenciája emelkedő tendenciát mutat (7/100 ezerről 8,6/100 ezerre, p=0,031), az **5. ábra** a korra, nemre standardizált incidencia növekedését ismerteti.

7. táblázat A gyermekkori Crohn-betegség, a colitis ulcerosa és a gyulladásos bélbetegség **i**ncidenciája (/100 ezer) évenkénti lebontásban Magyarországon 2007-2011 között.

	Colitis ulcerosa		Crohn-betegség		IBD-U**		IBD***	
	Inc.*	**95%CI**	**Inc.**	**95%CI**	**Inc.**	**95%CI**	**Inc.**	**95%CI**
2007.	2,3	1,73-3,12	4,3	3,49-5,38	0,5	0,25-0,9	7,1	6,03-8,44
2008.	2,3	1,71-3,10	5,1	4,21-6,28	0,4	0,22-0,85	7,9	6,7-9,25
2009.	2,4	1,78-3,20	4,9	4,03-6,07	0,4	0,22-0,86	7,8	6,6-9,15
2010.	1,9	1,39-2,69	5,4	4,39-6,53	0,8	0,46-1,3	8,1	6,85-9,47
2011.	3,0	2,27-3,88	4,5	3,6-5,58	0,5	0,27-0,96	8,0	6,75-9,38
2007-2011.	2,3	1,77-3,2	4,8	3,94-5,96	0,5	0,28-0,97	7,8	6,58-9,13

*Inc= incidencia (/100 ezer)
**IBD-U: inflammatory bowel disease –unclassified;
*** IBD: inflammatory bowel disease

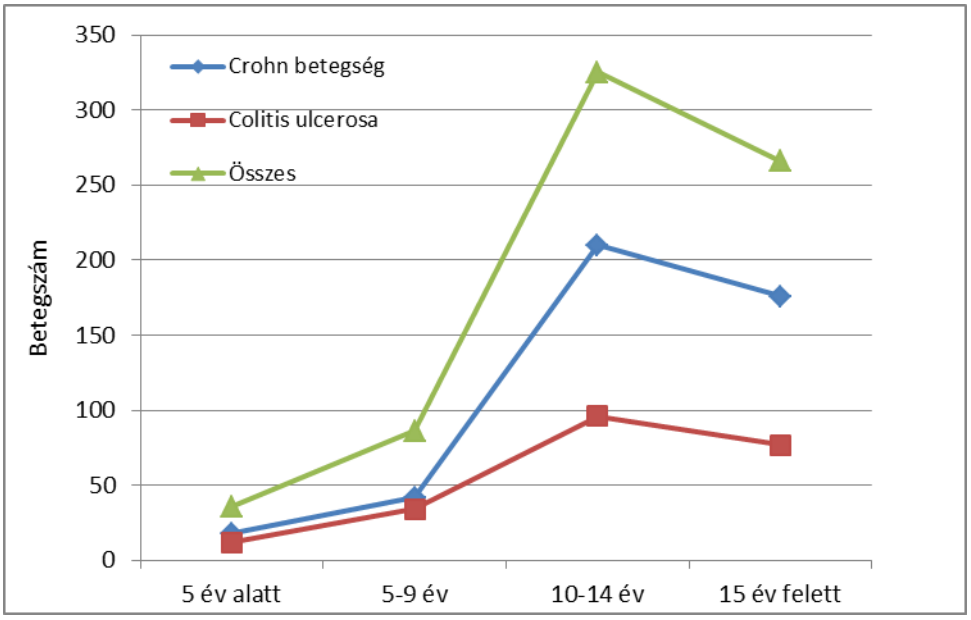


5. ábra A gyermekkori gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség és colitis ulcerosa korra és nemre standardizált incidenciája 2007-2011 között Magyarországon

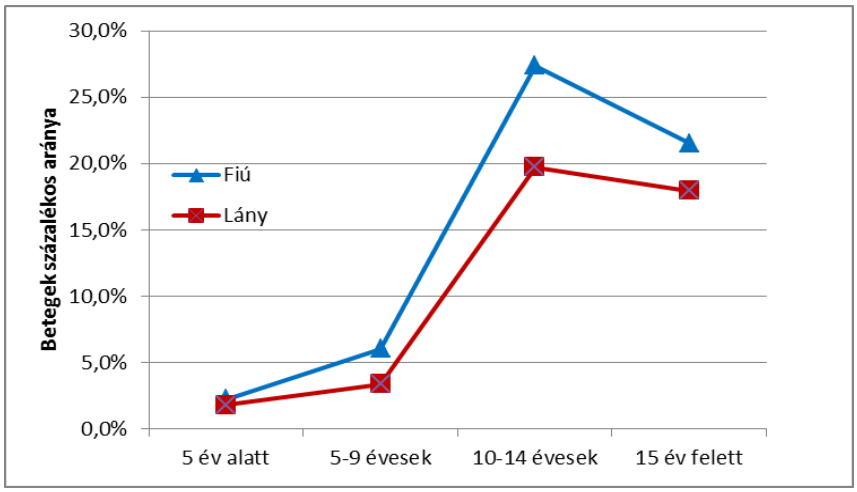
4.1.2. A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek kor és nem szerinti megoszlása

A gyermekkori IBD gyakorisága az életkorral párhuzamosan emelkedik, csúcsát a 10-14 év közötti populációban éri el. A 10 év alattiak körében a CD és az UC gyakorisága megegyező (1,2/100 ezer vs. 0,98/100 ezer, p=0,223), a későbbi életkorokban a CD válik gyakoribbá (8,6/100 ezer vs. 3,6/100 ezer, p<0,001) (**6. ábra**).

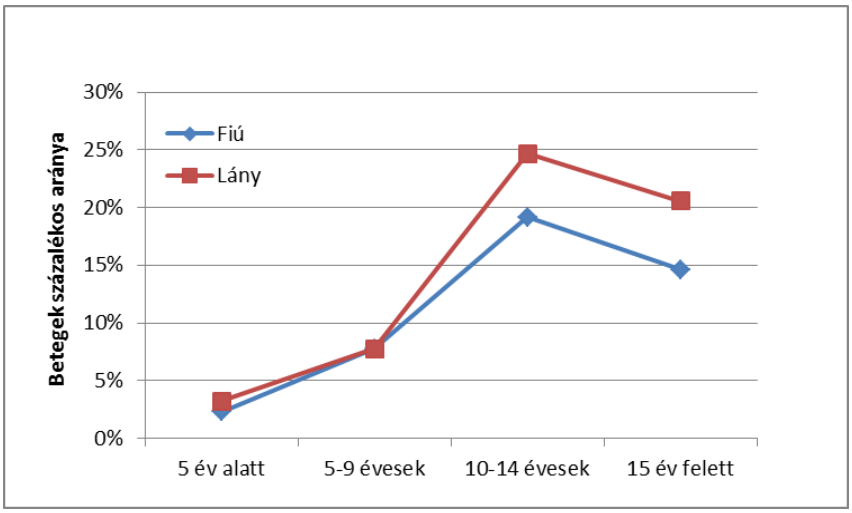
A nemek szerinti megoszlás CD-ben és UC-ben különböző. CD-ben a fiúk (p<0,0001), UC-ben a lányok vannak túlsúlyban (p=0,01) (**7. ábra** és **8. ábra**). IBD-U-ban a nemek között érdemi különbség nem volt. A nemenkénti korcsoportos megoszlásban 10 éves kortól CD-ben a fiúk dominanciája látható (10 éves kor alatt: 1,5/100 ezer vs. 1/100 ezer, p=0,114; 10 év felett: 9,7/100 ezer vs. 7,6/100 ezer, p=0,036). Ezzel ellentétben UC-ben 10 éves korig nincs különbség, ezt követően a lányok túlsúlya jellemző (10 éves kor alatt: 0,9/100 ezer vs. 1/100 ezer, p=0,74; 10 év felett: 3,7/100 ezer vs. 3,9/100 ezer, p=0,271).



6. ábra Korcsoportonkénti betegszám Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és az összes regisztrált betegnél (2007-2011)



7. ábra A nemek korcsoportonkénti százalékos aránya Crohn-betegségben



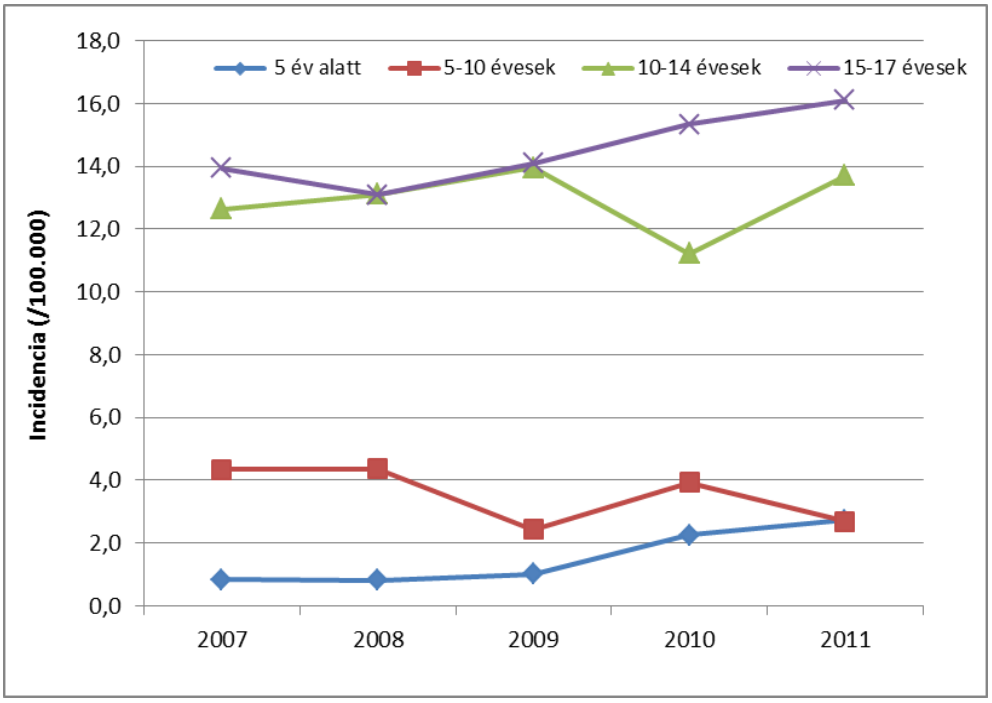
8. ábra A nemek korcsoportonkénti százalékos aránya colitis ulcerosában

A korcsoportos elemzésekből két eredmény emelendő ki. Egyrészt a korcsoportos bontásban a betegszám a 14 év feletti korosztályban alacsonyabb volt, ezért megvizsgáltuk a 14-18 év közöttiek megoszlását két korcsoportra bontva (**8. táblázat**). Jól látható, hogy a 16 év felettiek aránya hasonló a 14-16 évesekéhez. Másrészt az 5 év alattiak korcsoportjában tapasztaltunk jelentős incidencia emelkedést (0,8/100 ezerről 2,7/100 ezerre, $p<0,001$) (**9. ábra**).

8. táblázat A Crohn-betegek, a colitis ulcerosás és a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek száma a 14-18 éves korosztályban

	14-15 évesek n (%)	**16-17 évesek n (%)**	**p**
Colitis ulcerosa, n=219	51 (23,3%)	46 (21%)	0,57
Crohn-betegség, n=446	111 (24,8%)	115 (52,5%)	0,76
Gyulladásos bélbetegség, n=713	171 (23,9%)	169 (23,7%)	0,9

*IBD: gyulladásos bélbetegség



9. ábra A gyulladásos bélbetegség korra és nemre standardizált incidenciájának változása évenként korcsoportos bontásban

A következőkben a gyulladásos bélbetegségek klinikai jellegzetességeit mutatom be a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján. Az adatbázis alapján a betegség lokalizációját, EIM-ket, granuloma jelenlétét, aktivitási indexeket és laboratóriumi paramétereket vettük górcső alá, adatainkat összevetettük a nemzetközi eredményekkel, és elemeztük a klinikai jellemzők közötti fennálló összefüggéseket.

4.2. A regisztrált Crohn-betegek és colitis ulcerosások betegségének osztályozása a párizsi klasszifikáció szerint

2007. január 1-je és 2009. december 31. között 420 IBD-s gyermeket regisztráltunk. 265 Crohn-beteget [fiú:lány 156:109; átlagéletkor 13,2 év (1,2-18 év)], 130 colitis ulcerosást [fiú:lány 60:70; átlagéletkor 12,7 év (2,7-17,9 év)].

4.2.1. Crohn-betegek bemutatása párizsi klasszifikáció szerint

A 247 CD-s beteg többsége – 74,3% (n=197) az A1b csoportba volt sorolható (10-17 év közöttiek). L1 lokalizációt (terminalis ileum és/vagy cecum érintettség) 13%-uknál (33/247) találtunk (**9. táblázat**). Izolált colonicus érintettséggel (L2) a gyermekek 27,5%-ában (68/247) találkoztunk, a legjellemzőbb lokalizáció az ileocolonicus (L3) volt (58,7%, 145/247). Felső gasztrointesztinális érintettséget 74 gyermeknél (29,9%) igazoltak, és izolált felső gasztrointesztinális CD-t egy gyermeknél írtak le (0,4%). A Treitz-szalagtól proximális felső gasztrointesztinális érintettséget (L4a) 56 gyermeknél (22,6%), a Treitz-szalagtól disztálisan (L4b) 25 gyermeknél (10,1%) találtak. Az életkor, nemek szerinti megoszlás és a családi halmozódás aránya nem különbözött az egyes lokalizációkban.

A legtöbb CD-s beteg a diagnózis felállításakor gyulladásos fenotípusba tartozott (B1+B1p: 84,4%), míg az esetek 12,1%-ában stricturáló formában (B2) jelentkezett, és a gyermekek 2,3%-ában penetráló fenotípussal indult a Crohn-betegség. Kevert forma (B2/B3) mindössze a betegek 1,2%-ában fordult elő.

9. táblázat A 2007. január 1. és 2009. december 31. között regisztrált Crohn-betegek bemutatása párizsi klasszifikáció szerint

	Összes Crohn-beteg n=247 n (%)	**A1a*** n=27 (n)	**A1b*** n=197 (n)	**A2*** n=23 (n)
Lokalizáció				
L1**	26 (10,5%)	2	20	4
L1+L4a	5 (2,0%)	1	4	-
L1+L4b	1 (0,4%)	-	1	-
L1+L4ab	1 (0,4%)	-	1	-
L2**	51 (20,6%)	7	41	3
L2+L4a	15 (6,1%)	3	11	1
L2+L4b	-	-	-	-
L2+L4ab	2 (0,8%)	-	1	1
L3**	96 (38,9%)	11	76	9
L3+L4a	29 (11,7%)	4	21	4
L3+L4b	17 (6,9%)	1	14	2
L3+L4ab	3 (1,2%)	-	3	-
Izolált L4b **	1 (0,4%)	1	0	0
Viselkedés				
Gyulladásos forma (B1)	216 (84,4%)	26	170	20
Stricturáló forma (B2)	31 (12,1%)	1	28	2
Penetráló forma (B3)	6 (2,3%)	1	4	1
Stricturáló és penetráló forma (B2B3)	3 (1,2%)	-	2	1
Perianalis betegség	37 (14,5%)	1	34	2
Növekedészavar				
G1, n=244	16 (6,6%)	3	12	1

*A1a: 0-<10 év közöttiek; A1b: 10-<17 év közöttiek; A2: 17 év felettiek

** L1: ileocecalis lokalizáció; L2: colonicus érintettség; L3: ileocolonicus érintettség; L4: izolált felső gasztrointesztinális érintettség; L4a: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól proximálisan; L4b: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól disztálisan; L4ab: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól disztálisan és proximálisan

Perianalis betegség a diagnóziskor 37 esetben állt fenn (14,5%). Érdemi különbséget a különböző fenotípusok, perianalis léziók jelenléte és a nemek, életkor szerinti megoszlás, családi halmozódás tekintetében nem találtunk. A párizsi klasszifikáció része CD-ben a növekedéselmaradás meghatározása is: a CD-s gyermekek 6,6%-ában állt fenn a diagnózis idején növekedéselmaradás (életkorhoz viszonyított testmagasság - 2SD alatt).

4.2.2. Colitis ulcerosás betegek bemutatása a párizsi klasszifikáció szerint

A colitis ulcerosával diagnosztizált gyermekek közül 121-nél (121/130) határoztuk meg a betegség lokalizációját (**10. táblázat**). A betegek 57%-nál (69/121) pancolitist igazoltak a vizsgálatok, míg 5%-ban (6/121) írtak le proctitist. A párizsi klasszifikáció az UC súlyosságát is értékeli, aszerint, hogy volt-e a betegnek valaha 65 feletti aktivitási indexe (S1). Az elemzett betegek (70 gyermeknek volt ismert aktivitási indexe) körében a diagnózis idején 18,6%-ban (n=13) fordult elő ilyen magas PUCAI. A betegség kiterjedése és az életkor, nemek szerinti megoszlás, valamint a családi halmozódás között érdemi összefüggést nem találtunk.

10. táblázat A 2007. január 1. és 2009. december 31. között regisztrált UC-s betegek bemutatása a párizsi klasszifikáció szerint

	Colitis ulcerosa, n=121 n (%)
Lokalizáció	
Proctitis ulcerosa (E1)	6 (5,0%)
Disztális colitis a flexura lienalisig (E2)	30 (24,8%)
Kiterjedt colitis a flexura hepaticáig (E3)	16 (13,2%)
Pancolitis a flexura hepaticán túlterjed oralis irányban (E4)	69 (57,0%)
Súlyosság	70
S0 (PUCAI sosem volt 65 felett)	57 (81,4%)
S1 (PUCAI volt már 65 felett)	13 (18,6%)

4.3. A bélrendszeren kívüli tünetek előfordulási gyakorisága és összefüggései a klinikai megjelenéssel gyermekkori gyulladásos bélbetegségben

A szűkebb értelemben vett „klasszikus" EIM [hepatikus és bélbetegséggel összefüggő EIM-ket (ízületi, szemészeti, bőr-, nyálkahártya érintettség)] gyakorisága a diagnózis felállításakor 13,6% (97/713) volt. A Crohn-betegek 15,3%-ánál (68/446), a colitis ulcerosások 11,4%-ánál (25/219) és IBD-U-ban az esetek 8,3%-nál (4/48) rögzítettünk EIM-t. A tágabban értelmezett bélrendszeren kívüli manifesztációkkal együtt a betegek 17,1%-ánál (122/713) találtunk EIM-t (**11. táblázat** és **12. táblázat**). CD-ben és UC-ben az EIM előfordulása lényegében nem különbözött (68/446 vs. 25/219, X(1)=1,514, p=0,177). Tizenhárom gyermeknél (1,8%) észleltük a „klasszikus" EIM-k halmozódását: 3 UC-s és 10 CD-s.

A leggyakoribb az arthritis/arthralgia volt (34,5%, 46/133), amit a bőr- és nyálkahártya érintettség (19,5%, 26/133), majd a máj érintettség követett (18%, 24/133). CD-ben az ízületi érintettség (arthritis, arthralgia) volt a leggyakoribb (37,5%, 36/96), UC-ben a májérintettség (hepatopathia, PSC) volt a legjellemzőbb (37,5%, 12/32).

Az EIM pozitív és negatív csoportok demográfiai és klinikai jellemzőit a **13. táblázat** és a **14. táblázat** mutatja be. A két csoportban a nemek megoszlása nem különbözött, sem CD-ben (fiú:lány 38:30 vs. 216:161, X(1)=0,047, p=0,829), sem UC-ben (fiú:lány 9:16 vs. 88:106, X(1)=0,786, p=0,375). A párizsi klasszifikáció szerinti korcsoportokban a kezdeti EIM gyakorisága hasonló volt (CD: X(2)=4,261, p=0,119, UC: X(2)=4,026, p=0,134). Ha azonban csak az A1a és A1b korcsoportokban vetettük össze az EIM gyakoriságát CD-ben, akkor a fiatalabb korcsoportban szignifikánsan gyakoribb volt az EIM (A1a vs. A1b, 23,7% vs. 13,7%, U=8910, p=0,039). A pozitív családi anamnézis nem járt együtt gyakoribb EIM-mel (EIM pozitív vs. EIM negatív: CD: 9,5% vs. 11,3%, X(1)=0,177, p=0,674, UC: 9,1% vs. 10,7%, X(1)=0,056, p=0,813). A kezdeti aktivitási index UC-ben nem különbözött a két csoportban (X(3)=2,461, p=0,482).

11. táblázat A rögzített extraintesztinális manifesztációk a diagnózis felállításakor Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

	Crohn-betegség n=446 (n)	**Colitis ulcerosa** n=219 (n)	**IBD-U*** n=48 (n)
Ízületi érintettség			
Arthritis	28	7	-
Arthralgia	8	3	
Bőr-és nyálkahártya érintettség			
Bőr**	1		
Stomatitis aphthosa	9	1	
Erythema nodosum	8	1	1
Pyoderma gangrenosum	3		
Máj érintettség			
Hepatopathia	4	1	1
Primer sclerotisáló cholangitis	6	11	1
Szem érintettség	1		

* IBD-U: inflammatory bowel disease, type unclassified;

** pontosan diagnózis nem ismert

12. táblázat A HUPIR-ban regisztrált tágabban értelmezett extraintesztinális manifesztációk bemutatása

Bőr-és nyálkahártya	**Urogenitalis rendszer**
Alopecia areata	Adnexitis
Alopecia totalis	Cystitis
Endokrinológiai zavarok	Gonitis
Pajzsmirigy diszfunkció	Vulvitis
Autoimmun thyreoiditis	Nephrolithiasis
I.típusú diabetes mellitus	**Egyéb**
Muszkuloszkeletalis rendszer	Mitralis prolapsus
Apophysitis calcanei	Mononeuropathia
Hematológiai kórképek	Parotitis
Autoimmun hemolitikus anaemia	Raynaud fenomén
Sinusthrombosis	Pericarditis
Thrombophlebitis	Pancreatitis
Hepatobiliaris rendszer	
Epekő	
Steatosis hepatis	

CD-ben az EIM pozitív csoportban a terminalis ileum érintettség kevésbé volt jellemző, mint az EIM negatív csoportban (17,5% vs. 29,3%, X(1)=4,395, p=0,036). A felső gasztrointesztinális érintettség sem különbözött az EIM pozitív és a negatív (64,5% vs. 75%, X(1)=1,138, p=0,286) betegekben. A perianalis léziók és az EIM között nem volt korreláció (EIM negatív vs. pozitív: 14,4% vs. 6,1%, X(1)=3,441, p=0,064), míg az EIM szignifikánsan ritkábban párosult stricturáló/penetráló formával (15,0% vs. 3,1%, X(1)=9,197, p=0,009). UC-ben nem találtunk szignifikáns összefüggést az EIM és a kiterjedés között, bár a kiterjedéssel párhuzamosan gyakoribbá váltak az EIM-k (E1: 0%, E2: 4,5%, E3: 6,9%, E4: 16%, X(3)=7,415, p=0,06).

13. táblázat Az extraintesztinális manifesztációk jelenléte alapján csoportosított Crohn-betegek klinikai és demográfiai adatai

	EIM pozitív* csoport n=68 n (%)	**EIM negatív* csoport** n=377 n (%)	**Szignifikancia (p)**
Életkor			
A1a **	14 (23,7%)	45 (76,3%)	0,119
A1b **	45 (13,4%)	292 (86,6%)	
A2 **	6 (15%)	34 (85%)	
Fiú:lány (n:n)	38:30	216:161	0,829
Családi halmozódás	6 (9,5%)	41 (11,3%)	0,177
Lokalizáció			
$L1_{(4)}$	9 (16%)	74 (23,5%)	0,174
$L2_{(4)}$	13 (23%)	46 (14,6%)	
$L3_{(4)}$	32 (57%)	190 (60,3%)	
Izolált L4	2 (3%)	5 (1,3%)	
L4a	2 (3%)	2 (0,5%)	-
L4b	0	1(0,3%)	
L4ab	0	2 (0,5%)	
Felső gasztrointesztinális érintettség	21/28 (75%)	93/144 (65%)	
L4a	16	66	0,617
L4b	3	12	
L4ab	2	15	

	EIM pozitív* csoport n (%) n=68	**EIM negatív* csoport** n (%) n=377	**Szignifikancia (p)**
Viselkedés			
Gyulladásos forma (B1)	63 (92%)	317 (84%)	-
Stricturáló forma (B2)	0	47 (12,5%)	
Penetráló forma (B3)	1 (1,5%)	5 (1,3%)	
Stricturáló és penetráló forma (B2B3)	1 (1,5%)	4 (1,1%)	
Perianalis betegség	4 (6,1%)	54 (14,4%)	0,064
Egy éves kontroll (n,%)	59	265	
Azathioprine kezelésben részesülők (n,%)	31 (53%)	159 (60%)	0,325
Infliximab kezelésben részesülők (n,%)	3 (6%)	24 (8%)	0,592
Rezekciós műtéten átesett betegek száma (n,%)	5 (5%)	29 (5%)	0,947

* EIM: extraintesztinális manifesztáció

** A1a: 0-10 év közöttiek; A1b: 10-17 év közöttiek; A2: 17 év felettiek

*** $L1_{(4)}$: ileocecalis lokalizáció, +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L2_{(4)}$: colonicus érintettség +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L3_{(4)}$: ileocolonicus érintettség +/- felső gasztrointesztinális érintettség; L4: izolált felső gasztrointesztinális érintettség

Végül az EIM esetleges későbbi lefolyásra tett hatását vizsgáltuk az egy éves kontrollnál tapasztalt azathioprine, infliximab igény és rezekciós műtétek gyakorisága alapján. Szignifikáns összefüggést azonban nem találtunk. Az EIM pozitív CD betegek nem igényeltek gyakrabban immunmoduláns (EIM pozitív vs. EIM negatív: 53% vs. 60%, X(1)=0,969, p=0,325) vagy biológiai terápiát (EIM pozitív vs. EIM negatív: 6% vs. 8%, X(1)=0,004, p=0,947), és a műtéti beavatkozásra sem került nagyobb valószínűséggel sor (X(1)=0,288, p=0,592). Colitis ulcerosában csak az azathioprine (EIM pozitív vs. EIM negatív: 32% vs. 34%, X(1)=0,026, p=0,872) igényt vizsgáltuk, ami nem mutatott érdemi összefüggést. Műtéti beavatkozás ebben az UC-s populációban az első év során egy gyermeknél történt, infliximab kezelésben szintén csak két UC-s gyermek részesült.

14. táblázat Az extraintesztinális manifesztációk jelenléte alapján csoportosított colitis ulcerosás betegek klinikai és demográfiai adatai

	EIM pozitív* n=25 n (%)	**EIM negatív*** n=194 n (%)	**Szignifikancia (p)**
Életkor			
A1a **	4 (16%)	44 (22,2%)	0,134
A1b **	21 (84%)	130 (67%)	
A2 **	0	21 (10,8%)	
Fiú:lány (n:n)	9:16	88:106	0,375
Családi halmozódás	2 (9,1%)	19 (10,7%)	0,056
Aktivitási index *			
PUCAI 10>	1 (5%)	2 (1,4%)	0,482
PUCAI 10-34	8 (42%)	59 (42%)	
PUCAI 35-64	9 (43%)	58 (41%)	
PUCAI 65<	1 (5%)	20 (14%)	
Lokalizáció colitis ulcerosában ****			
E1	0	9 (4,6%)	0,06
E2	3 (12%)	63 (32,5%)	
E3	2 (8%)	27 (13,9%)	
E4	16 (64%)	83 (42,8%)	
Egy éves kontroll	22	156	
Azathioprine kezelésben részesülők	7 (32%)	53 (34%)	0,872
Colectomián átesett betegek száma	0	0	-

* EIM: extraintesztinális manifesztáció

** A1a : 0-10 év közöttiek; A1b: 10-17 év közöttiek; A2: 17 év felettiek

*** PUCAI: gyermekkori colitis ulcerosa aktivitási index

**** E1: ulcerativ proctitis; E2: disztális colitis, a flexura lienalisig; E3: kiterjedt colitis, a flexura hepaticáig; E4: pancolitis, flexura hepaticától oralis irányban

4.4. A granulomák előfordulási gyakorisága és kapcsolatuk a Crohn-betegség klinikai megjelenésével

2007. január 1. és 2010. december 31. között 368 Crohn-beteget regisztráltunk, mivel 15 betegnél nem volt adat a granulomák jelenlétéről, így 353 Crohn-beteg gyermek adatait dolgoztuk fel.

Granuloma 111 gyermeknél (31,4%) igazolódott a diagnózis felállítása során, ezek felénél többszörös granulomát (52, 14,7%) találtak. A CD-s gyermekek demográfiai és klinikai adatait a **15. táblázat** mutatja be.

Megvizsgáltuk a granulomák eloszlását a gasztrointesztinális traktus alsó és felső szakaszán. Az alsó gasztrointesztinális traktusban 81 (22,9%) betegnél írtak le granulomát, míg a felső gasztrointesztinális traktusban 14 esetben (4%). Lényeges, hogy a betegek 2,5%-ánál (n=9) izoláltan a felső gasztrointesztinális traktusban, 4,8%-ában (n=17) izoláltan a terminalis ileumban találtak granulomát (**16. táblázat**). Azon betegek száma, akiknél mind a 10 gasztrointesztinális szakaszból történt mintavétel (nyelőcső, gyomor, duodenum, terminalis ileum, colon három szakasza, sigma, rectum) 107 volt. Közülük 43-nál találtak granulomát (40%), míg a fennmaradó betegek (n=246) körében csak 66-nál (27%) igazolódott granuloma (X(1)=3,9, p=0,048).

15. táblázat 2007-2010. között regisztrált granulomás és nem granulomás Crohn-betegek demográfiai és klinikai jellemzői

	Granulomás csoport n (%) n=111	**Granuloma nélküli csoport** n (%) n=242	**Szignifikancia (p)**
Életkor			
A1a *	15 (14,6%)	35 (13,5%)	0,616
A1b *	87 (74,2%)	178 (78,4%)	
A2*	9 (11,2%)	27 (8,1%)	
Fiú:lány (n:n)	57:54	148:93	0,075
Családi halmozódás	14 (13%)	28 (12,5%)	0,905
Extraintesztinális manifesztáció	21 (18,9%)	38 (15,7%)	0,668
Növekedéselmaradás	7 (6,8%)	13 (5,7%)	0,699
PCDAI (medián, IQR)	35 (21-47,5)	30 (20-41,9)	0,092

	Granulomás csoport n=111 n (%)	**Granuloma nélküli csoport** n=242 n (%)	**Szignifikancia (p)**
Lokalizáció			
$L1_{(4)}$	21 (20,2%)	38 (16,7%)	0,451
$L2_{(4)}$	22 (21,2%)	69 (30,3%)	0,080
$L3_{(4)}$	61 (58,7%)	121 (53,1%)	0,377
Izolált L4	2 (1,8%)	3 (1,2%)	0,678
L4b	1	2	
L4ab	-	-	
Felső gasztrointesztinális érintettség (n,%)	38 (34%)	54 (22%)	0,425
L4a	20	37	0,295
L4b	7	14	
L4ab	9	3	
Viselkedés (n,%)			
Gyulladásos forma (B1)	92 (82,9%)	204 (85,4%)	0,549
Stricturáló forma (B2)	12	28	
Penetráló forma (B3)	4	6	
Stricturáló és penetráló forma (B2B3)	3	1	
Perianalis betegség	15 (13,5%)	24 (10%)	0,337

* A1a : 0-<10 év közöttiek; A1b: 10-<17 év közöttiek; A2: 17 év felettiek

** PCDAI: pediatric Crohn disease activity index

*** $L1_{(4)}$: ileocecalis lokalizáció, +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L2_{(4)}$: colonicus érintettség +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L3_{(4)}$: ileocolonicus érintettség +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L4_{(4)}$: felső gasztrointesztinális érintettség; L4a: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól proximálisan; L4b: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól disztálisan; L4ab: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól disztálisan és proximálisan

Összehasonlítva a demográfiai adatokat a két csoportban nem találtunk szignifikáns különbséget a kor szerinti megoszlásban (medián életkor: 14,1 év vs. 14,2 év; U=13075, p=0,782). A granuloma gyakorisága nem különbözött a 10 év alattiak és a 10-17 év közöttiek körében sem (30% vs. 32,8%, U=6437,5, p=0,695). A granulomás csoportban a nemek megoszlása azonos volt (fiú:lány 57:54; arány: 1,1:1) volt, míg a másik csoportban a gyermekkori CD-re jellemző fiú túlsúlyt tapasztaltuk (fiú:lány 148:93, arány: 1,6:1) (X(1)=3,162, p=0,075). Sem a diagnózis felállításához szükséges idő (granulomás csoportban a medián idő 4 hó vs. a nem granulomás csoportban a medián 3

hó; U=12756, p=0,61), sem a családi halmozódás gyakorisága (13% vs. 12,5%; X(1)=0,014, p=0,905) nem különbözött a két csoportban. Az EIM gyakorisága nem mutatott összefüggést a diagnózis felállításakor a granulomás és a nem granulomás csoportban (18% vs. 16,2%, (X(1)=0,184, p=0,668). A kezdeti aktivitási index szintén hasonló volt a két csoportban (granuloma vs. granuloma nélkül medián PCDAI: 35 vs. 30; U=5240, p=0,092).

16. táblázat Granulomák lokalizációja a béltraktus különböző szakaszaiban

	Összes granuloma n (%)	**Izolált granuloma** n (%)
Felső gasztrointesztinális traktus	14 (4,0%)	9 (2,5%)
Alsó gasztrointesztinális traktus	111 (31,4%)	53 (15%)
Terminalis ileum	43 (12,2%)	17 (4,8%)

A granulomák nem voltak gyakoribbak terminalis ileum érintettség esetén (34,3% vs. 25,5%, (X(1)=2,654, p=0,103) és felső gasztrointesztinális érintettség esetén sem (34,5% vs. 30,3%, X(1)=0,636, p=0,425). A perianalis léziók arányát a két csoportban azonosnak találtuk (10% vs. 13,5%, X(1)=0,923, p=0,337), nem volt különbség a penetráló/stricturáló (14,8% vs. 17,3%; X(1)=0,359, p=0,549) és a gyulladásos formák megoszlásában sem.

Háromszázhét betegnél állt rendelkezésre adat az egy éves kontrollnál. A granulomás csoportban a gyermekek 12,5%-a (n=12) kapott infliximabot, míg a granuloma nélküli csoportban 8,6% (n=17), (X(1)=1,11, p=0,291). Azathioprine kezelésben egy évvel a diagnózis után a granulomások 54%-a, míg a nem granulomás csoport 55,9%-a részesült (X(1)=0,102, p=0,75). A sebészeti beavatkozások igénye nem különbözött a két csoportban (granuloma vs. nem granulomás: 5,1% vs. 3,5%; X(1)=0,449, p=0,503). Továbbá a granulomás csoport aktivitási indexe hasonló volt a granuloma nélküliekéhez (medián mindkét csoportban 7,5, U=9904, p=0,75) viszonyítva.

4.5. Aktivitási indexek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegség klinikai megjelenésével

Az aktivitási indexeket és laboratóriumi értékeket a 2008. január 1-je és 2010. december 31. között diagnosztizált 266 Crohn-beteg és 124 colitis ulcerosás gyermek adatai alapján elemeztük. A betegek demográfiai és klinikai adatait a **17. táblázat** mutatja be.

17. táblázat A 2008. január 1-je és 2010. december 31. között diagnosztizált Crohn-betegek és colitis ulcerosás betegek klinikai és demográfiai adatai

	Crohn-betegség n=266	**Colitis ulcerosa** n=124
Életkor		
A1a (n,%)*	38 (14,3%)	23 (18,5%)
A1b (n,%)*	199 (74,8%)	89 (71,8%)
A2 (n,%)*	29 (10,9%)	12 (9,7%)
Fiú:lány (n:n)	149:117	52:72
Családi halmozódás (n,%)	35 (13,2%)	14 (11,3%)
EIM (n,%)**	47 (17,6%)	15 (12%)
Lokalizáció Crohn-betegségben (n,%)***		
$L1_{(4)}$	25 (10,2%)	-
$L2_{(4)}$	55 (22,4%)	-
$L3_{(4)}$	163 (66,3%)	-
Izolált L4	3 (1,2%)	-
L4a (n)	1	-
L4b (n)	2	-
L4ab (n)	-	-
Felső gasztrointesztinális érintettség	98 (44,7%)	-
L4a (n)	70	-
L4b (n)	19	-
L4ab (n)	9	-
Viselkedés (n,%)		-
Gyulladásos forma (B1)	232 (87%)	-
Stricturáló forma (B2)	24 (9%)	-
Penetráló forma (B3)	5 (2%)	-
Stricturáló és penetráló forma (B2B3)	5 (2%)	-
Perianalis betegség	21 (8%)	-

	Crohn-betegség n=266	**Colitis ulcerosa** n=124
Lokalizáció colitis ulcerosában (n,%)*****		
E1		6 (5%)
E2		30 (25%)
E3		16 (13%)
E4		69 (57%)

* A1a: 0-<10 év közöttiek; A1b: 10-<17 év közöttiek; A2: 17 év felettiek

** EIM: extraintesztinális manifesztáció

*** $L1_{(4)}$: ileocecalis lokalizáció, +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L2_{(4)}$: colonicus érintettség +/- felső gasztrointesztinális érintettség; $L3_{(4)}$: ileocolonicus érintettség +/- felső gasztrointesztinális érintettség; L4: felső gasztrointesztinális érintettség; L4a: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól proximálisan; L4b: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól disztálisan; L4ab: felső gasztrointesztinális érintettség a Treitz szalagtól disztálisan és proximálisan

**** E1: ulcerativ proctitis; E2: disztális colitis, a flexura lienalisig; E3: kiterjedt colitis, a flexura hepaticáig; E4: pancolitis, flexura hepaticától orális irányban

A kezdeti aktivitási indexek 376 betegnél (96,4%, 390 CD és UC beteg közül) álltak rendelkezésre. A 256 Crohn-betegnél a PCDAI medián értéke 30 (IQR 20-42,5), közülük 124 gyermeknél (48%) a PCDAI alapján az aktivitás (30 felett) súlyos volt (**18. táblázat, 19. táblázat**). UC-ben ez az arány igen hasonlóan alakult, a súlyos aktivitású betegek (PUCAI >=35) aránya 55,8% (67/120) volt. A PUCAI medián értéke 35 volt (IQR 25-50).

18. táblázat A Crohn-beteg gyermekek aktivitási indexe (PCDAI) a diagnózis felállításakor

PCDAI*	**Crohn-betegség n=256**
Medián (IQR)	30 (20-42,5)
Remisszió (10>) n (%)	20 (7,8%)
Mérsékelt (10-30) n (%)	112 (43,75%)
Súlyos (31<) n (%)	124 (48,4%)

* PCDAI – pediatric Crohn's disease activity index

19. táblázat A colitis ulcerosás gyermekek aktivitási indexe (PUCAI) a diagnózis felállításakor

PUCAI*	**Colitis ulcerosa (n=120)**
Medián (IQR)	35 (25-50)
Remisszió (10>) n (%)	2 (1,7%)
Enyhe (11-34) n (%)	51 (42,5%)
Mérsékelt (35-64) n (%)	52 (43,3%)
Súlyos (65<) n (%)	15 (12,5%)

* PUCAI – pediatric ulcerative colitis activity index

CD-ben a 10 év alatti korosztály (A1a) aktivitási indexe alacsonyabb volt, mint a 10 év felettieké (A1b) (A1a vs. A1b medián PCDAI: 20 vs. 32,5, U=2613,5, p=0,007). Ez az összefüggés eltűnt, amennyiben a terminalis ileum érintettségére korrigálva vizsgáltuk a PCDAI és az életkor közötti kapcsolatot (p=0,247, 95% CI -2,489 – 9,611). UC-ben a párizsi klasszifikáció szerinti korcsoportokban a PUCAI nem volt eltérő (A1a vs. A1b medián PUCAI: 35 vs. 35, U=760, p=0,228). Az aktivitási index nemenként érdemben nem különbözött sem CD-ben (Fiú:lány, PCDAI medián: 30 vs. 30, U=8021, p=0,808), sem UC-ben (Fiú:lány, PUCAI medián 35 vs. 35, U=1641, p=0,892). A családi halmozódás és az aktivitási indexek között sem találtunk relációt egyik kórképben sem (pozitív vs. negatív családi anamnézis: CD: PCDAI medián: 30 vs. 25, U=3377,5, p=0,613, UC: PUCAI medián: 32,5 vs. 35, U=478, p=0,538). Az EIM jelenléte esetén sem tért el a PUCAI azon gyermekekétől, akiknél állt fenn EIM a betegség indulásakor (EIM pozitív vs. EIM negatív PUCAI medián 35 vs. 35, U=813, p=0,554).

Az aktivitási indexeket és a lokalizáció közötti kapcsolatot is elemeztük. A betegek betegség kiterjedésének és viselkedésének jellemzőit a **17. táblázat** mutatja be. Azoknak a gyermekeknek, akiknél terminalis ileum érintettség állt fenn (L1 és L3) a kezdeti aktivitási index magasabb volt, mint a Crohn-colitiseseké (TI megkímélt vs. TI érintett: PCDAI medián 27,5 vs. 32,5, U=3898,5, p=0,026). Felső gasztrointesztinális érintettségben hasonló volt az aktivitási index, mint anélkül (felső gaztrointsztinális érintettség van vs. nincs, medián PCDAI: 32,5 vs. 30, U=6555,5, p=0,587). Colitis ulcerosában minél kiterjedtebb volt a betegség annál magasabbnak bizonyult a PUCAI, azonban ez az összefüggés statisztikailag nem volt igazolható (X(3)=6,593, p=0,086).

4.6. Laboratóriumi értékek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével

A laboratóriumi értékeket a 2008. január 1-je és 2010. december 31. között diagnosztizált 266 Crohn-beteg és 124 colitis ulcerosás gyermek adatai alapján elemeztük. A betegek demográfiai és klinikai adatait a **17. táblázat** mutatja be.

A kezdeti laboratóriumi értékeket CD-ben és UC-ben a **20. táblázat** mutatja be. Összehasonlítva a paramétereket a két kórképben, azt tapasztaltuk, hogy a CRP (CD vs. UC: 23,4 mg/L vs. 7,2 mg/L, U=9815,5, p<0,001) és a vérlemezkeszám (CD vs. UC: 449 G/L vs. 318,3 G/L, U=12385, p=0,001) magasabbnak, a vas koncentráció (CD vs. UC: 4,1 mikromol/l vs. 5 mikromol/L, U=10527, p=0,036) alacsonyabbnak bizonyult CD-ben, mint UC-ben. Ugyanakkor a hematokrit érték hasonló volt (CD vs. UC: 35% vs. 36%, U=14880, p=0,34).

20. táblázat Kezdeti laboratóriumi értékek Crohn-betegségben és colitis ulcerosában.

	Crohn betegség Medián (IQR) n=266	**Colitis ulcerosa** Medián (IQR) n=124	**Szignifikancia (p)**
Vas (mikromol/L)	4,1 (2,9-7,4)	5 (3,4-9,2)	0,036
CRP (mg/L)	23,4 (6,3-55,7)	7,2 (1,4-22,6)	<0,001
Vérlemezke (G/L)	449 (335-585)	318,3(373,5-508,5)	0,001
Hematokrit (%)	35 (32-38,4)	36 (32,7-39)	0,34

Összehasonlítva a 10 év alattiak és 10 év felettiek laboratóriumi értékeit, azt tapasztaltuk, hogy a CRP értéke a kisebbekben alacsonyabb volt (A1a vs. A1b medián CRP: 16 mg/L vs. 26,6 mg/L, U=3060,5, p=0,041). CD-ben a lányok CRP értéke alacsonyabbnak bizonyult, mint a fiúké (U=6944,5, p=0,015). A különbség azonban csak a 10 év felettiek körében volt szignifikáns (A1b) (47,5 mg/L vs. 28,3 mg/L, U=3626, p=0,004), a 10 év alatti korcsoportban a CRP érték hasonló volt (34,5 mg/L vs. 37,5

mg/L, U=149,5, p=0,460) volt. A családi halmozódás illetve az EIM-k fennállása és a laboratóriumi értékek között nem találtunk összefüggéseket CD-ben (**21. táblázat**).

Colitis ulcerosában a laboratóriumi értékek nem különböztek a fiúk és a lányok között. Az EIM-k fennállása esetén azonban gyakoribb volt az emelkedett CRP, mint az EIM nélküli betegekben (19 mg/L vs. 5 mg/L, U=639, p=0,026) (**22. táblázat**).

A betegség kiterjedése és a laboratóriumi értékek között is találtunk néhány relációt. CD-ben a terminalis ileum érintettség gyakrabban párosult emelkedett kezdeti CRP értékkel (TI megkímélt vs. érintett: CRP medián: 42 vs. 63 mg/L, U=4301, p=0,021), a többi laboratóriumi érték nem különbözött a TI érintettséggel induló és a colitises formával induló betegeknél. Összehasonlítottuk a Crohn-colitises és az UC-s betegek laboratóriumi paramétereit, és ebben a betegcsoportban nem különbözött az emelkedett CRP gyakorisága sem (CD vs. UC CRP: 15,8 mg/L vs. 7,3 mg/L, U= 2316, p=0,051, vérlemezke: 409 G/L vs. 377 G/L, U= 2728, p=0,55, hematokrit: 36% vs. 36,1%, U=3012, p=0,064, vas: 5 mikromol/L vs. 5,2 mikromol/L, U=2860, p=0,161). A felső gasztrointesztinális érintettséggel bíró betegek körében gyakoribb volt a kezdeti emelkedett CRP szint (felső gasztrointesztinális érintettség nincs vs. van: 55 mg/L vs. 70 mg/L, U=4300, p=0,030), az emelkedett vérlemezkeszám (felső gasztrointesztinális érintettség nincs vs. van: 559 G/L vs. 603 G/L, U=3512, p<0,001) és az alacsony vas koncentráció (felső gasztrointesztinális érintettség nincs vs. van: 9,3 mikromol/L vs. 6,4 mikromol/L, U=5104, p=0,06), mint a felső gasztrointesztinális érintettség nélküli betegeknél. Továbbá a stricturáló/penetráló viselkedéssel (B2, B3 és B2B3) induló CD-ben is gyakoribb volt az emelkedett CRP koncentráció (gyulladásos vs. stricturáló/penetráló medián CRP: 21, 6 mg/L vs. 65,9 mg/L, U=2620, p=0,01), és az alacsony vas szint (gyulladásos vs. stricturáló/penetráló forma vas szint medián: 4,5 mikromol/L vs. 3,05 mikromol/L, U=2326, p=0,006).

Colitis ulcerosában a kiterjedéssel párhuzamosan gyakoribb volt az emelkedett CRP E1: 0% E2: 16,7% E3: 20,8% E4: 62,5%, X(3)=12,6, p=0,006) és az alacsony vas koncentráció (E1: 0% E2: 19,7% E3: 23% E4: 57%, X(3)=12,14, p=0,004), a hematokrit (E1: 6,6% E2: 31,6% E3: 17,1% E4: 44,7%, X(3)=3,17, p=0,366) és a vérlemezkeszám (E1: 6,8% E2: 32,4% E3: 18,9% E4: 41,9%, X(3)=4,837, p=0,184) nem korrelált a kiterjedéssel.

21. táblázat A laboratóriumi értékek és a Crohn-beteg gyermekek néhány demográfiai és klinikai jellemzőjének statisztikai elemzésének eredménye

	Életkor A1a vs. A1b* medián (p)	**EIM**** pozitív vs. negatív medián (p)	**Családi halmozódás** pozitív vs. negatív medián (p)	**TI *** érintettség** megkímélt vs. érintett medián (p)	**Felső gasztrointesztinális érintettség** nincs vs. van medián (p)
CRP (mg/L)	45 vs. 26,6 (p=0,041)	33,5 vs. 22 (p=0,343)	54,5 vs. 55,6 (p=0,986)	42 vs. 63 (p=0,021)	55 vs. 70 (p=0,03)
Vas (mikromol/L)	9,5 vs. 4 (p=0,013)	5 vs. 4 (p=0,041)	9,33 vs. 7 (p=0,334)	10 vs. 7 (p=0,161)	9,3 vs. 6,4 (p=0,06)
Vérlemezke (G/L)	586 vs.452 (p=0,354)	452,5 vs. 211 (p=0,927)	543 vs. 587 (p=0,162)	522 vs. 589 (p=0,55)	559 vs.603 (p<0,001)
Hematokrit (%)	38 vs.35,6 (p=0,194)	35 vs. 35 (p=0,914)	40 vs. 38 (p=0,55)	39,5 vs. 38,5 (p=0,064)	39 vs. 38 (p=0,164)

*A1a: 10 év alattiak, A1b: 10-17 évesek
** EIM: extraintesztinális manifesztáció
*** TI: terminalis ileum

22. táblázat A laboratóriumi értékek és a colitis ulcerosás gyermekek néhány demográfiai és klinikai jellemzőjének statisztikai elemzésének eredménye

	Életkor A1a vs. A1b* medián (p)	**Fiú vs. lány** medián (p)	**EIM** negatív vs. pozitív medián (p)	**Családi halmozódás** pozitív vs. negatív medián (p)
CRP (mg/L)	5,3 vs. 7,3 (p=0,527)	9,25 vs. 6,8 (p=0,347)	5,5 vs. 19 (p=0,026)	2 vs.7,7 (p=0,124)
Vas (mikrolmol/L)	4,2 vs. 5,6 (p=0,249)	4,3 vs. 5,9 (p=0,715)	5,5 vs. 4,65 (p=0,651)	7,1 vs. 4,9 (p=0,318)
Vérlemezke (G/L)	418,5 vs.362 (p=0,316)	359 vs.382 (p=0,242)	370,5 vs. 380 (p=0,589)	314 vs. 375 (p=0,873)
Hematokrit (%)	35,3 vs.36,7 (p=0,086)	36,5 vs. 36 (p=0,242)	36 vs. 35,7 (p=0,583)	40 vs. 36 (p=0,14)

*A1a: 10 év alattiak, A1b: 10-17 évesek
** EIM: extraintesztinális manifesztáció
*** TI: terminalis ileum

4.7. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és adherencia a portói kritériumokhoz a HUPIR működésének első öt évében

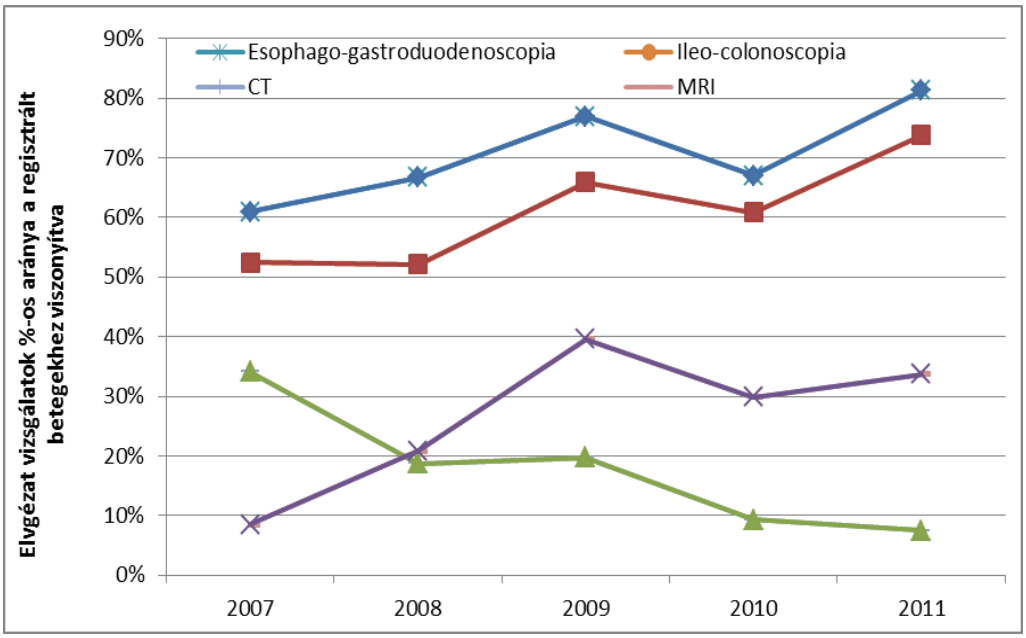
A portói kritériumok a betegek 28,4%-ában (200/713) valósultak meg. Erre vonatkozó adat a betegek 98,7%-ában (704/713) volt ismert. CD-ben szignifikánsan gyakoribb volt a javasolt vizsgálatok elvégzése, mint UC esetén (38,3% vs. 5%, p<0,0001). A **23. táblázat** mutatja, hogy milyen gyakorisággal történtek meg az egyes vizsgálatok - oesophagogastroduodenoscopia, ileocolonoscopia, vékonybél képalkotó eljárások. Colonoscopia a betegek 98,6%-ában történt. Képalkotó vizsgálatokat az összes IBD-s közül 216-nál (38%), a Crohn-betegek közül 182-nél (54,7%), a colitis ulcerosások közül 17-nél (10,43%) végeztek.

A **10. ábra** tanúsága szerint a HUPIR működésének első öt éve során (2007-2011.) az OGD gyakorisága 51%-ról 74%-ra (p=0,009), az ileális intubáció gyakorisága 51%-ról 70%-ra (p=0,002) emelkedett. A vékonybél képalkotó vizsgálatoknál hasonló tendenciát nem tapasztaltunk, a betegek mintegy harmadánál történik vékonybél képalkotó vizsgálat (30,3%). Ugyanakkor változás e téren is tapasztalható: egyre kevesebb CT vizsgálatot végeznek (26,7% vs. 6,3%, p<0,001), és egyre inkább az MRI vizsgálatok (7,4% vs. 23,9%, p<0,001) kerülnek előtérbe az IBD-gyanús gyermekeknél.

23. táblázat Az elvégzett diagnosztikus vizsgálatok gyakorisága Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

	OGD* n (%)	**Ileális intubáció** n (%)	**Vékonybél képalkotó eljárás**			
			KP** n (%)	**CT** n (%)	**MRI** n (%)	**KP**/CT/MRI** n (%)
Crohn-betegség	244 (68,2%)	218 (60,4%)	19 (5,3%)	71 (19,9%)	92 (25,6%)	182 (54,6%)
Colitis ulcerosa	67 (41,9%)	76 (47,2%)	3 (1,9%)	7 (4,4%)	7 (4,4%)	17 (10,4%)
IBD-U***	20 (52,6%)	19 (50%)	4 (10,5%)	6 (16,2%)	7 (18,4%)	17 (44,7%)
Összesen	331 (59,5%)	313 (55,9%)	26 (4,7%)	84 (15,1%)	106 (19%)	216 (38%)

* OGD: oesophagogastroduodenoscopia
** KP: kontrasztos passzázs vizsgálat
*** IBD-U: inflammatory bowel disease, type unclassified



10. ábra Az oesophagogastroduodenoscopia (OGD), az ileocolonoscopia, a CT és az MRI gyakorisága hazánkban gyermekkori Crohn-betegségben (2007-2011.)

4.8. Az oesophagogastroduodenoscopia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték)

Az OGD gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában betöltött szerepének elemzéséhez a 2007. január 1-je és a 2009. december 31. között diagnosztizált betegek adatait elemeztük dr. Kovács Mártával. Ebben az időszakban 420 gyermeket regisztráltunk, 256 (63%) Crohn-beteget, 130 (31%) colitis ulcerosást, és 34 (6%) IBD-U-ban szenvedő gyermeket (**9. táblázat**, **10. táblázat**).

4.8.1. Az oesophagogastroduodenoscopia során talált eltérések gyakorisága és megoszlása a felső gasztrointesztinális traktus egyes szakaszaiban

OGD-t 237 (56%) gyermeknél [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.

Az endoszkópos és szövettani eltérések előfordulási gyakoriságát a **25. táblázat** ismerteti. Makroszkópos léziót a CD-s gyermekek 64%-ában, az UC-s betegek 40%-ában (p=0,003) írtak le. Az endoszkópos elváltozásokat leggyakrabban (CD: 51%, UC: 33%) a gyomorban lehetett vizualizálni. A CD-s betegeknek közel a felében multiplex (gastroduodenális és oesophagogastroduodenális) felső gasztrointesztinális érintettség volt jelen.

CD-ben a makroszkópos elváltozásokat tovább elemeztük a látott léziók alapján (**24. táblázat).** Ezek közül IBD-re jellemző, "specifikus" léziót (erózió, aphtha, fekély) 51 betegnél (29%) találtak. Leggyakoribb elváltozás az erózió (14%) és a fekély (13%) volt. Ezek szerint a CD-s betegek harmadánál erősítette meg az OGD során látott kép a CD diagnózisát. A colitis ulcerosás gyermekek egyikénél sem jeleztek aphthát, fekélyt. A 48 OGD-n átesett gyermek közül egynél írtak le eróziót, a többségnél (n=18) erythémáról, ödémáról számoltak be a felső gasztrointesztinális traktusban.

Hisztológiai eltérés 71%-ban fordult elő CD-ben és 48%-ban UC-ben (p=0,0035). Leggyakoribbnak szintén a gyomor érintettsége (CD: 53% illetve UC: 40%) bizonyult. A patológiás endoszkópos kép mellett huszonhárom betegben (9%) nem történt szövettani mintavétel. Harmincöt IBD-s gyermekben (15%) (26 CD, 7 UC, 2 IBD-U) normál endoszkópos kép mellett igazolódott hisztológiai eltérés, köztük 3 betegben granuloma is kimutatható volt. A felső gasztrointesztinális traktusból származó mintákból granulomát összesen 12 CD-s gyermekben (7%) verifikáltak a felső gasztrointesztinális traktusban. A felső gasztrointesztinális régióban izolált granuloma 8 esetben fordult elő (8/176, 5%).

24. táblázat A Crohn-betegeknél (n=176) leírt specifikus makroszkópos léziók gyakorisága

Összes makroszkópos elváltozás, n (%)	113 (64%
Jellegzetes makroszkópos elváltozás, n (%)	51 (29%)
Erózió	24 (14%)
Fekély	23 (13%)
Aphtha	15 (9%)
Utcakőrajzolat	1 (0,6%)

25. táblázat A 2007.01.01.-2009.12.31. között regisztrált gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél leírt makroszkópos és hisztológiai eltérések előfordulási gyakorisága a felső gasztrointesztinális traktusban

	IBD* n (%)	**Crohn-betegség** n (%)	**Colitis ulcerosa** n (%)	**IBD-U**** n (%)	**Szignifikancia (p) CD vs. UC**
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%)			

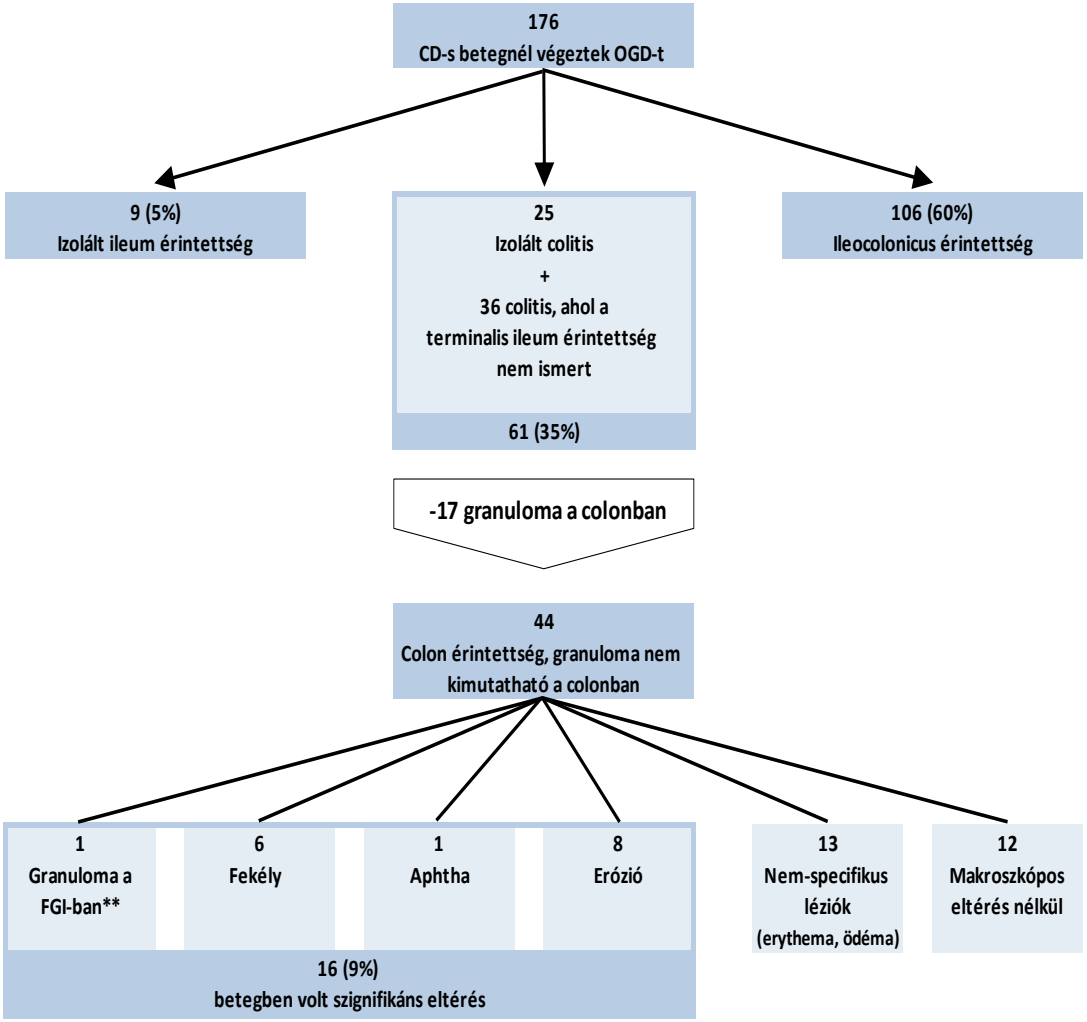
* IBD: gyulladásos bélbetegség,
** IBD-U: inflammatory bowel disease, type unclassified

4.8.2. Az oesophagogastroduodenoscopia diagnosztikus értéke (diagnosztikus érték diagnostic yield,)

Valamennyi makroszkópos és/vagy hisztológiai eltérést figyelembe véve összesen 141 CD-s betegben (80%) írtak le eltérést az OGD során. A CD-vel kapcsolatba hozható endoszkópos képet (erózió, fekély, aphtha, utcakőrajzolat) a gyermekek 29%-ánál találtak. Továbbá a 12 granulomás gyermek közül 4-nél nem volt jellegzetes makroszkópos lézió. Így összesen az OGD 55 CD-s betegben (31%) mutatott olyan léziót, mely CD-re utalt, ezzel megerősítve a diagnózist.

Az OGD diagnosztikus folyamathoz hozzáadott értékét úgy számítottuk, hogy a regisztrált, OGD-n átesett betegek közül azoknál tekintettük az OGD-t nélkülözhetetlennek, akiknél az ileocolonoscopia nem talált terminalis ileum érintettséget, és a biopsziás mintákban granulomát nem írtak le. Ezen kritériumok alapján a 176 felső endoszkópián átesett CD-s gyermek közül 16-nál (9%) segítette az OGD a végső diagnózis megalapozását. A fenti kritériumok alapján az OGD diagnosztikus

értékét („diagnostic yield”) 9%-nak (16/176) találtuk CD-ben és 7%-nak (16/237) IBD-ben (**11. ábra)**.



11. ábra A oesophagogastroduodenoscopia diagnosztikus értéke Crohn-betegségben

OGD: felső endoszkópia, CD: Crohn-beteg, FGI: felső gasztrointesztinális traktusban

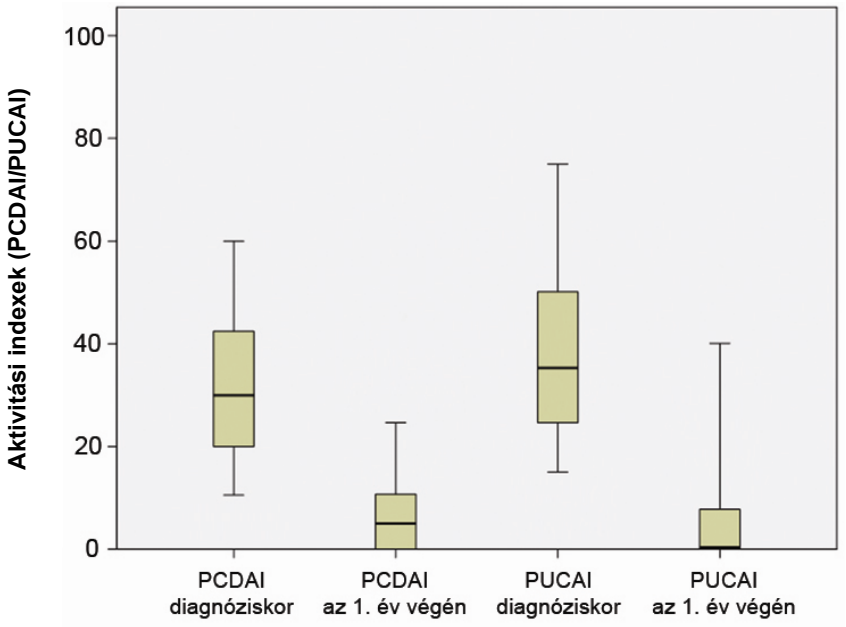
4.9. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek egy éves követésének első tapasztalatai

A 2008. január 1-je és 2010. december 31. között regisztrált betegek demográfiai és klinikai adatait a **17. táblázat** ismerteti. Az egy éves követés idején 103 UC-s (83%) és 240 (90,2%) CD-s gyermek aktivitási indexéről valamint terápiájáról, műtéti beavatkozásairól állt rendelkezésünkre információ.

4.9.1. Aktivitási indexek az egy éves kontroll idején

Crohn-betegségben az egy éves kontroll idejére a medián PCDAI érték 5-re csökkent a diagnóziskori 30-ról ($p<0,001$). A mérsékelt-súlyos aktivitási index-szel regisztrált betegek aránya az egy éves kontrollnál 2,1% volt (5/240), ami jelentős csökkenés a diagnóziskori 48%-kal összevetve.

Hasonlóképpen UC-ben a medián PUCAI 35-ről csökkent 5-re az első év végére ($p<0,001$) (**12. ábra**). A mérsékelt-súlyos aktivitású betegek aránya jelentősen csökkent UC-ben is 55,8%-ról 7,8%-ra (8/102).



12. ábra A kezdeti és az egy éves kontrollnál leírt aktivitási indexek Crohn-betegségben (PCDAI) és colitis ulcerosában (PUCAI)

4.9.2. Terápiás gyakorlat diagnózis felállításakor és az egy éves kontroll idején

A 2008. január 1. és 2010. december 31. között regisztrált betegek körében elemeztük a kezdeti indukcióra alkalmazott terápiát CD-ben és UC-ben (**26. táblázat**). A betegek jelentős része mindkét betegségben kapott 5-ASA készítményt a diagnózis felállításakor (UC: 92%, CD: 85%). Kortikoszteroid kezelést a CD-s gyermekek 75%-a (180/240) szedett induláskor, és 31,3%-uk (75/240) immunmodulánst (azathioprine) is kezdett a diagnózis idején. UC-ben az esetek 65%-ában (67/103) alkalmaztak kortikoszteroid kezelést és 3,8%-ban kezdtek (n=4) immunmodulánst. A vizsgált időszakban a CD-s gyermekeknél kizárólagos enterális táplálást kizárólag 3 centrumban kísérelték meg (n=10).

Az egy éves kontroll idején immunmoduláns terápiában 123 gyermek (51,3%), infliximab kezelésben 35 CD-s gyermek (14,5%) részesült a 240 CD-s gyermek közül. Rezekciós sebészeti beavatkozásra az első év során 10 CD-s betegnél (4,2%) került sor. UC-ben a gyermekek 21%-a (n=22) kapott azathioprine-t. Az infliximab ebben az időszakban UC-s gyermekek számára nem volt elérhető. Colectomia az első év során egy betegnél sem történt.

26. táblázat A kezdeti és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

	Kezdeti terápia n (%)	**Egy éves kontrollnál alkalmazott terápia n (%)**
Colitis ulcerosa, n=103		
5-Aminoszalicilát készítmény	95 (92%)	81 (78,6%)
Kortikoszteroid (szisztémás)	67 (65%)	14 (13,5%)
Azathioprine	4 (3,8%)	22 (21,3%)
Antibiotikumok	30 (29%)	1 (0,9%)
Crohn betegség, n=240		
5-Aminoszalicilát készítmény	205 (85,4%)	188 (78%)
Kortikoszteroid (szisztémás)	180 (75%)	46 (19,2%)
Azathioprine	75 (31,3%)	123 (51,3%)
Antibiotikumok	81 (34%)	13 (5,4%)
Infliximab	-	35 (14,5%)

4.9.3. Az egy éves követés tapasztalatai: aktivitási indexek, laboratóriumi eredmények és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia közötti összefüggések

Az egy éves kontroll idején rögzítjük a betegek aktivitási indexe mellett az alkalmazott terápiát és az esetleges sebészeti beavatkozásokat. Az immunmoduláns és biológiai terápia iránti igény, valamint az első év során szükségessé váló sebészeti beavatkozások agresszívebb lefolyásra utalnak. Megvizsgáltuk a kezdeti aktivitási indexek és laboratóriumi paraméterek valamint az egy éves kontrollnál tapasztalt terápiás igény közötti összefüggéseket.

A kezdeti PCDAI-t összevetettük az egy éves kontrollnál alkalmazott azathioprine terápia gyakoriságával. A kezdetben 10 alatti PCDAI-vel jelentkező betegek közül 26%-a (5/19), míg a magasabb kezdeti PCDAI-vel jelentkező betegek 59%-a (119/203) részesült azathioprine kezelésben (U=4918, p=0,015). Hasonlóképpen azok, akiknek kezdetben magasabb volt az aktivitási indexe (PCDAI 10 felett) az egy éves kontroll idején szintén 30-an részesültek infliximab kezelésben (30/201, 15%), míg alacsony kezdeti PCDAI esetén csak a gyermekek 5,6%-a (1/18) igényelt biológiai terápiát (U=1529, p<0,005).

CD-ben a laboratóriumi értékek közül a CRP-vel találtunk CD-ben érdemi összefüggéseket. A kezdeti CRP szintje 162/226 gyermeknek volt emelkedett (10 mg/L feletti). Közülük 62% (100/162) kapott immunmoduláns kezelést az egy éves kontroll idején, míg a kezdetben is alacsony CRP-vel jelentkező betegnek csak 38%-a (24/62) részesült immunmoduláns kezelésben (U=5069, p<0,001). CD-ben a kezdeti alacsony vas koncentráció (7mg/L alatt) esetén gyakoribb volt az egy éves kontrollnál az azathioprine igény: 7 mikromol/l alatti vs. feletti vas szint esetén az immunmoduláns kezelés aránya az egy éves kontrollnál 60% vs. 40% volt (U=4243,5, p=0,018). Az emelkedett CRP a biológiai terápiával is összefüggést mutatott (10 mg/L feletti vs. alatti CRP esetén azathioprine kezelést kapott: 17% vs.6%, U=2447, p=0,038). Ugyanakkor egyik kezdeti laboratóriumi vizsgálat sem mutatott összefüggést az egy éves kontrollnál leírt PCDAI értékekkel (10 mg/L feletti vs. alatti CRP esetén a medián PCDAI egy évnél: 5 vs. 5, U=4604, p=0,846; 450 G/L feletti vs. alatti vérlemezke esetén a medián PCDAI egy évnél: 5 vs. 5, U=4938,5, p=0,073; 34% feletti vs. alatti hematokrit esetén a medián

PCDAI egy évnél: 5 vs. 5, U=5465, p=0,362; 7 mikromol/L feletti vs. alatti vas esetén a medián PCDAI egy évnél: 5 vs. 5, U=3384.5, p=0,659).

Colitis ulcerosában a kezdeti aktivitási index (PUCAI 10 felett) és az egy éves kontrollnál alkalmazott azathioprine használat között nem volt szignifikáns összefüggés (26% vs. 0%, X(2)=374, p=0,73). Azok közül, akiknek emelkedett volt a kezdeti CRP értéke (10 mg/L felett) 37% (17/46) igényelt immunmoduláns kezelést, míg akiknél a kezdeti CRP 10 mg/L alatt volt, 14,5% (8/55) részesült azathioprine kezelésben (U=613, p=0,023). Hasonlóképpen az emelkedett vérlemezke szám (450 G/L felett) gyakrabban járt együtt aggresszívebb kezeléssel (38% vs. 18,6%, U=713, p=0,034). Az alacsony hematokrit érték (34% alatt) esetén is ezt tapasztaltuk: 35% vs. 19,4% igényelt immunmoduláns kezelést az UC gyermekek közül (U=799,5 p=0,064). Alacsony vas koncentráció (7 mikromol/L) esetén is szignifikánsan gyakrabban részesültek az egy éves kontrollnál az UC-s betegek azathioprine terápiában 33% (19/58) vs. 10% (3/30) (U=515,5, p=0,018).

5. Megbeszélés

Az előzőekben a prospektív Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterének adatait és ezek néhány szempont szerinti elemzésüket mutattam be. Ezek az első, egész országra kiterjedő populációs adatok gyermekkori IBD tekintetében hazánkban.

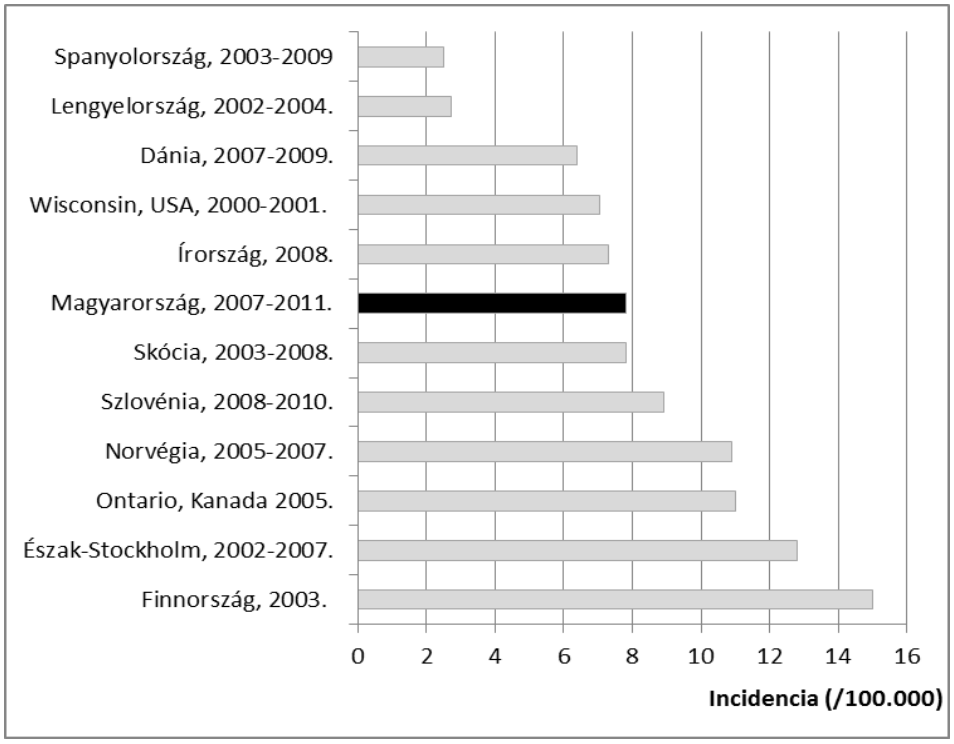
5.1. A gyermekkori gyulladásos bélbetegség incidenciája a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján (2007-2011)

A gyermekkori IBD incidenciája 2007-2011 között 7,8/100 ezer a HUPIR adatai alapján, ami a nemzetközi adatokkal összevetve közepes értéket képvisel (**13. ábra**) (15). A HUPIR-ban a CD-s gyermekek incidenciája mintegy kétszerese volt az UC incidenciájának. Az epidemiológiai vizsgálatok összehasonlításánál azonban érdemes megjegyezni, hogy az egyes tanulmányokban eltérő az adatgyűjtési módszer (retrospektív és prospektív, finanszírozási adatbázis vagy kérdőív alapú gyűjtés, felső korhatár). Továbbá nem könnyű az eltérő időszakokban és eltérő társadalmi-gazdasági helyzetű országokban végzett vizsgálatok összehasonlítása. A gyermekkori IBD incidenciájának elmúlt évtizedekben leírt növekedése miatt lényeges szempont, hogy mikor végezték a vizsgálatot. A hazai incidencia adatok azoknak a populációs felméréseknek az adataival vethetők össze reálisan, amelyeket a mi vizsgálatunkhoz hasonló időszakban végeztek: Szlovénia (2008-2010) 8,9/100 ezer (140), Ontario, Kanada (2005.) 11,4/100 ezer (141), Finnország (2003.) 15/100 ezer fő (142).

Különösen izgalmas a kelet-európai országok incidencia változása a patogenezis feltárása szempontjából (24, 143). A kelet-európai országokban tapasztalt incidencia növekedés hátterében feltehetően a társadalmi berendezkedés megváltozásával kialakult életmódváltozás állhat. A Veszprém megyében működő regiszter szerint az elmúlt 25 évben az IBD incidenciája a gyermekek körében folyamatosan emelkedett (incidencia 1977-2001: UC: 0,76-ról 5,9/100 ezerre; CD 0-ról 7,3/100 ezerre) (144). Más kelet-európai országok incidencia adataival összehasonlítva a magyar incidencia az Észak-

Nyugat Szlovéniából származó adatokhoz áll a legközelebb (**13. ábra**) (145-147). A nemrégen publikált észak-nyugat-szlovéniai adatok szerint az IBD incidenciája 5,7/100 ezerről (2002-2004) 8,9/100 ezerre emelkedett (2008-2010) (140). Csehországban 15 év alatti gyermekek adatait gyűjtötték nem egészen 10 évvel korábban (1990-2001) (145), ami magyarázhatja az alacsonyabb incidencia értékeket (1,25/100 ezer). Érdemes megjegyezni, hogy a Lengyelországból származó incidencia értékek meglepően alacsonyak (IBD: 2,7/100 ezer, CD: 0,6/100 ezer, UC: 1,3/100 ezer) (147). Az a tény pedig, hogy az UC incidenciája meghaladja a CD-ét, a lengyel szerzők szerint felveti az aluldiagnosztizálás lehetőségét.

Összegezve a fentieket hazánkban a HUPIR adatai alapján a gyermekkori IBD incidenciája 7,8/100 ezer, ami közepes értéket képvisel nemzetközi összehasonlításban. Az incidencia növekedést mutat a HUPIR működésének első 5 éves periódusában. A Crohn-betegség incidenciája mintegy kétszerese a colitis ulcerosáénak, ami más gyermekpopulációkat elemző beszámolók eredményeivel összecseng.



13. ábra A gyermekkori gyulladásos bélbetegség incidenciája Magyarországon nemzetközi összehasonlításban (17, 73, 140-142, 145, 147-153)

A regiszter validitásának egyik gyenge pontjára a **8. táblázat** világított rá. A legtöbb gyermek-regiszter problémája, hogy a 14-16 év feletti betegek egy része a felnőtt ellátásba kerül (154). A HUPIR-ban szintén szembesültünk ezzel az adatvesztéssel. Annak ellenére, hogy az IBD előfordulása 20-30 éves korcsoportban tetőzik, adataink szerint a 14 év feletti korcsoportban a betegszám csökkent. Bár kerestük a kapcsolatot a felnőtt gasztroenterológusokkal, igen kevés beteget sikerült az adatbázisba beemelnünk. Összehasonlítva nemzetközi adatokkal a HUPIR-ban az adoleszcens korúak még így is nagyobb arányt képviseltek, jelezve, hogy hazánkban a gyermek ellátás hálózata kiemelkedő. A spanyol SPIRIT (Spanish Pediatric IBD Retrospective study of Incidence Trends) adatai három korcsoportra osztották az IBD-s betegeket (0-5 év: 10%, 6-12 év: 46% és 13-17 év: 43%), a hazai megoszlás ennél kedvezőbbnek mutatkozott: 6,7%, 37,6% és 55,5% (155). A texasi munkacsoport 4 korcsoportra osztva a betegeket szintén alacsonyabb arányokról számolt be a gyermekkor utolsó éveiből (0-4 év: 8%, 5-9 év 18%, 10-14 év 56%, 15-18 év 19%), míg a hazai arányok 4%, 12,5%, 44,8%, 36% (151).

Összevetettük a Veszprém megyében működő regiszter adataival a HUPIR eredményeit. A felnőtteknél 2006-os 29,9/100 ezer incidencia értéket a 2007-es 7/100 ezer gyermekkori incidenciával összehasonlítva – figyelembe véve, hogy az irodalmi adatok szerint az IBD-sek 20-25%-a gyermek – arra utal, hogy a betegek jelentős része bekerül a regiszterbe.

Az elemzés során – a 14 év felettiek mellett - még egy korcsoport érdemel kiemelt figyelmet: az 5 év alattiak incidenciája látványos emelkedést mutatott az elmúlt években (0,8/100 ezerről 2,7/100 ezerre). Ehhez hasonló tendenciát más publikációkban nem írtak le. Ennek hátterében a növekvő incidencia és a korábbi diagnózis állhat.

A gyermekkori CD-re a – felnőttektől eltérően – a fiúk túlsúlya jellemző. UC-ben a nemek aránya hasonló, bár egyes vizsgálatokban a női nem túlsúlya tapasztalható (146, 147). A hazai beteganyag is ilyen arányokat mutatott. Felmerülhet, hogy a 10 éves kor táján jelentkező nemek közötti különbség CD-ben az induló pubertással magyarázható. Számos genetikai vizsgálatot végeztek a gyermekkori nemi prediszpozíció hátterének tisztázására (156). Stoll és munkatársai leírták, hogy a 10. kromoszómán található DLG5 R30Q mutációja a CD kockázatát növeli (OR 1,5, 95% CI 1,1–2,0) (157). Ez a mutáció elsősorban a férfi nem esetén jelent jelentős kockázatnövekedést. A CD-s és az egészséges gyermekeket vizsgálva az R30Q allél ritkábban fordult elő CD-s lányokban,

mint fiúkban (10,7% vs. 5,6%) és a kontroll lányokban (12,3% vs. 5,6%), azaz ez az allél védelmet jelentett a leánygyermekeknek. További érdekesség, hogy az IL-6 csökkent szintézisével járó mutáció a normál variánshoz képest későbbi indulású CD-vel jár fiúkban. Az IL-6 CD-ben az egyik központi szerepet játszó citokin, amelynek promoterét az ösztrogén is szabályozza: az IL-6 termelését csökkenti. Sagiv-Fridgut és munkatársai számoltak be arról, hogy egy SNP mutáció (-174G!C) az IL-6 szekréciójának csökkenésével jár. Megfigyelték, hogy a normális IL-6-174GG genotípusú fiúk körében nagyobb a kockázata a korai indulású CD-nek, mint az IL-6-174G!C genotípusú fiúk körében (158). Lányoknál ez a mutáció nem jelentett védelmet a korai indulású CD-re. Ez a jelenség azt mutatja, hogy szuszceptibilis géneken túlmenően is játszhatnak genetikai tényezők a CD fenotípusában. Fisher és munkatársai pedig több nem-specifikus génlókuszt azonosítottak, pl. kimutatták, hogy az IBD és a HLA régióban talált kapcsolat azokban az UC-s és a CD-s családokban áll fenn, akiknél csak férfiak érintettek (159).

Összegezve megállapítható, hogy hazánkban gyermekkorban a CD gyakoribb, és CD-ben a fiú nem túlsúlya jellemző összhangban nemzetközi adatokkal. Érdekes, hogy a nemek közötti különbség csak a 10 év felettieknél jelentkezik, ami az induló pubertás és a nemi hormonok immunrendszerre kifejtett hatására hívja fel a figyelmet. Továbbá, figyelemre méltó, hogy az 5 év alattiak incidenciája intenzíven emelkedik. Sajnos, a 14 év felettiek körében számolt incidencia alulbecsült érték. A későbbiekben ennek kiküszöbölésére a hazai felnőtt regiszterrel való együttműködés kialakítása van folyamatban.

5.2. A regisztrált Crohn-betegek és colitis ulcerosás betegségének osztályozása a párizsi klasszifikáció szerint

A párizsi klasszifikáció a CD-s és az UC-s betegek a korábbiaknál még finomabb osztályozását tűzte ki célként, több olyan szempontot is beemelve, ami a gyermekkori indulású IBD mélyebb elemzését teszi lehetővé. A 2007-2009 között regisztrált betegek párizsi klasszifikációja egyedülálló országos felmérés a nemzetközi irodalomban.

Lényegében a korábbi klasszifikációknak és a korábbi közleményeknek megfelelően CD-ben az ileocolonicus lokalizáció és a gyulladásos forma mutatkozott a leggyakoribbnak. UC-ben a betegek jelentős részénél a pancolitis volt a leggyakoribb megjelenés (53, 149, 160). Ugyanakkor az egyes lokalizációk és viselkedési formák elemzése során nem találtunk érdemi különbséget az életkor, nemek, az EIM és a családi halmozódás előfordulásában.

Az egyetlen hasonló közlemény Írországból származik. Hope és munkatársai két időszakban hasonlították össze 25-31 CD-s beteg és 13-14 UC-s beteg lokalizációját, viselkedését (73). Érdekes módon ebben a CD-s populációban az izolált colon kiterjedés meghaladta az ileocolonicus kiterjedés gyakoriságát (45% vs. 32%). Ugyanakkor UC-ben, hasonlóan a hazai eredményekhez, a pancolitis dominált (64%).

A legnagyobb gyermek populációt felölelő tanulmány, ahol a párizsi klasszifikációt alkalmazták Crohn-beteg gyermekeknél, az a Eurokids, az európai gyermek IBD regiszter (75). CD-ben és UC-ben az egyes lokalizációk gyakorisága hasonlónak bizonyult, mint hazánkban. CD-ben ileocolonicus lokalizációról a gyermekek 53%-ában, izolált colonicus lokalizációról 27%-ában számoltak be. Ugyanakkor az izolált felső gasztrointesztinális érintettség ritkább volt a hazai elemzés szerint (4% vs. 0,4%). Ez a különbség adódhat a betegek közötti különbségekből. Az Eurokids számos európai, elsősorban IBD-re specializált centrum adatait tartalmazza, ahol gyakran a súlyosabbb esetek nagyobb arányt képviselnek. Ezzel ellentétben a hazai regiszter országos regiszter, amely az „átlagos" gyermek IBD-s adatait mutatja be. Bár érdemes megjegyezni, hogy hazánkban sok betegnél nem történik vékonybél képalkotó vizsgálat, és ebben az időszakban az OGD aránya is alacsonyabb volt, ezért alulbecsülhettük a valódi felső gasztrointesztinális érintettség gyakoriságát. A viselkedés és a perianalis léziók

megoszlása hasonló volt. A Eurokids feldolgozott betegeiben sem találtak érdemi különbséget a lokalizáció, viselkedés kategóriák és a klinikai megjelenés - EIM, családi halmozódás, nemek – között.

Hope és munkatársai mellett Malmborg és munkatársai Észak-Stockholmban diagnosztizált IBD-s gyermekeket osztályoztak a párizsi klasszifikáció alapján (153). Az ír tanulmányhoz hasonlóan CD-ben az izolált colitis itt túlsúlyban volt az ileocolonicus érintettséggel összehasonlítva (72% vs. 20%). Ennek oka nem tisztázott, módszertani különbségek nem adnak magyarázatot. A klasszifikáció eltérő gyakorlata vagy esetleg egy sajátos fenotípus is állhat a háttérben.

UC-ben az írországi, svéd és magyar adatok összhangban voltak: a proctitises betegek képviselték a legalacsonyabb arányt (8-11%) és dominált a pancolitis (64-75%). A párizsi klasszifikációban a korábbi pancolitist (E3, flexura lienalistól proximálisan) két csoportra bontották: kiterjedt colitisre (flexura hepaticáig, E3) és pancolitisre (E4). Figyelemreméltó, hogy a kiterjedt colitises betegek igen kevesen voltak (14%), kérdéses, hogy a későbbiekben igazolódik-e két csoport között különbség a klinikai megjelenésben.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy diagnóziskor CD-ben a betegek többségénél jellemző az ileocolonicus lokalizáció, a gyakori felső gasztrointesztinális érintettség és a gyulladásos fenotípus, illetve, hogy UC-ben a pancolitis dominál. Kapcsolatot a családi halmozódás, EIM, nemek és a betegség kiterjedés, viselkedés között nem találtunk.

5.3. A bélrendszeren kívüli tünetek előfordulási gyakorisága és összefüggései a klinikai megjelenéssel, lokalizációval gyermekkori gyulladásos bélbetegségben

Az EIM jelentőségét IBD-ben az adja, hogy (i) a betegek életminőségét a bélen kívüli tünetek tovább ronthatják; (ii) a kezelés megválasztásakor figyelembe kell vennünk ezeket a tüneteket; (iii) a gondozás során lényeges, hogy keressük az EIM tüneteit; (iv) lényeges, hogy a típusos IBD tünetek jelentkezése előtt kialakuló EIM felhívhatja a figyelmet az IBD-re, és elősegítheti a minél korábbi diagnózist.

Eddig mindössze néhány, prospektíven gyűjtött adat ismert a gyermekkori IBD EIM-mel jelentkező formájának gyakoriságáról. A HUPIR 2007-2011 között regisztrált

beteganyagában vizsgáltuk az **EIM gyakoriságát** és a klinikai jellemzőkkel való összefüggéseit. Az induláskor jelentkező EIM-ket két közleményben jellemezték. Jose és munkatársai a diagnózis felállítása idején a gyermekek 6%-ánál (97/1649) talált EIM-t (63). A HUPIR adataihoz (13,6%) közelebb áll a Dotson és munkatársai által talált 17%-os (169/1009) EIM gyakoriság (74). A **27. táblázat** néhány epidemiológiai vizsgálatban leírt EIM gyakoriságát mutatja be (63, 73-75, 146, 160). Felnőttek körében az EIM előfordulása széles skálán mozog (6-50%) (70, 71). A Veszprém megyében működő IBD regiszter retrospektíven feldolgozott adatai szerint az EIM gyakorisága a felnőtt IBD-sek körében 21,3% (UC 15,6%, CD 36,6%), azonban ebben a tanulmányban nem csak a diagnóziskor tapasztalt EIM-k szerepeltek (161). Ugyanakkor egy nemrégiben megjelent holland közlemény szerint diagnóziskor a felnőttek körében az EIM gyakorisága mindössze 3,1% volt (13/413) (162). Ezek alapján nehezen ítélhető meg, hogy különbözik-e a gyermekkori és felnőttkori IBD-ben az EIM gyakorisága. Két tanulmányban összehasonlították a felnőtt- és gyermekkorban induló IBD-t. Azonban a két vizsgálat eredménye ellentmond egymásnak. Pigneur és munkatársai szerint az EIM előfordulása a követés során hasonló volt (38% vs. 37%) (82), míg Guariso és munkatársainak eredménye szerint az EIM gyermekkorban a diagnózis idején és a követés során is gyakoribb volt a korai indulású CD-ben (163).

Nehezíti a különböző tanulmányok összehasonlítását, hogy rendszerint másképpen értelmezik, prezentálják az EIM-ket. Egyes vizsgálatok csak a leggyakoribb EIM-ket jegyezték, így a prevalencia 20-25%, míg mások az összes felmerülő gasztrointesztinális rendszeren kívül jelentkező kórállapotot és a kezelés mellékhatásainak tüneteit is: így szinte minden betegnél leírható EIM. Továbbá az EIM előfordulását a területi és demográfiai különbségek mellett a betegség fennállásának ideje és az alkalmazott terápia is befolyásolhatják (72). Az ellátási gyakorlat szintén befolyásolhatja az EIM észlelt gyakoriságát, mivel egyes EIM-k tünetei nem jellegzetesek, enyhék, így amennyiben célzottan nem keressük, nem is minden alkalommal ismerjük fel (61, 62).

Az elemzés során az EIM gyakorisága nem különbözött a CD-s és az UC-s betegek körében (15,3% vs. 11,4%). A legtöbb tanulmányban az EIM gyakorisága nem különbözött CD-ben és UC-ben (63, 146), míg mások szerint CD-ben gyakoribbak az EIM-k (72, 155, 164). A magyarázat ezekre az eltérésekre elsősorban a követési idő és az eltérően értelmezett EIM lehet.

27. táblázat Extraintesztinális manifesztációk gyakorisága gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek körében a nemzetközi irodalomban

	IBD-s betegek száma**	**Diagnózis felállításakor észlelt extraintesztinális manifesztáció n (%)**
USA (Jose és munkatársai, (63))	1649	97 (6%)
Franciaország* (Vernier-Massouliet és munkatársai, (160))	649	94 (23%)
USA (Dotson és munkatársai, (74))	1009	169 (17%)
Írország (Hope és munkatársai, (73))	25	5 (20%)
Eurokids* (de Bie és munkatársai, (75)) ***	1178	231 (20%)
Szlovénia (Orel és munkatársai, (146))	137	27 (20%)

* csak Crohn-betegek
** IBD: inflammatory bowel disease
*** Eurokids: Európai Gyermek IBD Regiszter

A nemzetközi és hazai irodalmi adatokhoz hasonlóan a **leggyakoribb EIM-k** hazánkban is a bőr (3,4%) és az ízületi panaszok (6,4%) voltak. Több vizsgálatban részletezték a leggyakoribb EIM-k előfordulását (17, 63, 72, 146, 155, 160), melyek szerint a muszkuloszkeletális érintettség 7-22%-ban és a bőr- és nyálkahártya léziók 5-16%-ban súlyosbítják az IBD-vel élők mindennapjait. A szemészeti kórképek (1-4%) és a máj érintettségével járó kórállapotok (1-15%) gyakorisága ettől elmarad.

Az EIM-k természetükben, etiológiájukban lényegesen eltérnek, egyesek a betegség aktivitását követik, míg mások az alapbetegség aktivitásától függetlenül okoznak panaszokat (61). Ezért talán az összes EIM-t – melyek a különböző közleményekben különböző kórképeket is takarnak – egyszerre vizsgálni nem a legcélravezetőbb megközelítés. Amennyiben szervenként és/vagy diagnózisonként vizsgáljuk az EIM-ket, akkor kiderül, hogy egyes EIM-k CD-ben [erythema nodosum (70), stomatitis aphthosa (61)], míg mások UC-ben gyakoribbak (pyoderma gangrenosum, PSC) (70, 72, 74, 165).

A **11. táblázat** szerint hasonló tendenciát találtunk a hazai beteganyagban, azonban tekintettel a kis esetszámra a statisztikai elemzéstől eltekintettünk.

A **nemek szerinti megoszlás** nem különbözött az EIM pozitív és negatív csoportban sem CD-ben, sem UC-ben. Ez ellentmond a Jose és munkatársai által bemutatott női nem túlsúlyának gyermekpopulációban. A felnőttek körében is beszámoltak a női nem túlsúlyáról (63, 72). Ez a jelenség jól ismert egyes autoimmun kórképekben, ami a hormonális rendszer és az immunrendszer szoros kapcsolatát, összehangoltságát feltételezi. Más vizsgálatokban csak bizonyos EIM-k esetén figyeltek meg nemi különbségeket, ami megerősíti, hogy az EIM-k elemzése során érdemes klasszifikálni a számos tünetet (pl. az autoimmun jellegű tünetek (uveitis, erythema nodosum), a bélbetegség következtében kialakuló tünetek (osteopenia), iatrogén (gyógyszer indukálta pancreatitis, ízületi fájdalom), és kórképre bontva érdemes további vizsgálatokat végezni (70).

Az EIM gyakoriságát hasonlónak találtuk a **párizsi klasszifikáció szerinti** életkori bontásban [10 év alattiak (A1a) és a 10 év felettiek körében (A1b)] is. Korábbi gyermekkorban életkori összehasonlítást bemutató vizsgálatot Gupta és munkatársai végeztek, akik nem találtak érdemi különbséget a 6 év felettiek és alattiak körében (81). Két másik munkacsoport közleményében azonban az EIM ritkább volt a fiatalabbak körében (63, 163).

Az EIM és az IBD **klinikai megjelenése** (aktivitás, lokalizáció) közötti elemzésre egy gyermekek körében elvégzett tanulmányt találtunk. Dotson és munkatársai 1009 IBD-s gyermeket követtek közel több mint két éven át (átlagos követési idő 26,2 hó), és ez idő alatt 28,2%-nál jegyeztek fel EIM-t, közülük 169-nél a diagnóziskor már fennállt EIM (74). Összehasonlították a betegség kezdeti aktivitását (PUCAI és PCDAI) az EIM előfordulásával. A PCDAI és a módosított PCDAI (EIM-re vonatkozó értéket kihagyták a PCDAI számításnál) magasabb volt az EIM csoportban, bár ez klinikai szempontból nem volt releváns (PCDAI átlag 33,9 vs. 29,6, $p<0,05$), a PUCAI sem mutatott érdemi különbséget (PUCAI átlag 26,7 vs. 35,3). Ezek az eredmények megegyeznek a mi eredményeinkkel. Összhangban van Dotson és munkatársainak tanulmánya a HUPIR eredményeivel aszerint is, hogy CD-ben a perianalis betegség és a betegség kiterjedése nem különbözött az EIM pozitív és negatív betegeknél. Hasonlóképpen UC-ben a

betegség kiterjedésével az EIM gyakoriságának emelkedését írták le (pancolitis vs. proctitis, p=0,012).

CD-ben ilealis érintettség esetén ritkább volt az EIM. A felnőttek körében Repiso és munkacsoportja végzett hasonló összehasonlításokat. Közleményük szerint is CD-ben a colonicus formánál észlelték több EIM-t (71), továbbá ők sem találtak különbséget a perianalis betegségek előfordulása és az EIM között. A perianalis léziók és az EIM között de Bie és munkatársai sem találtak kapcsolatot (75). Összhangban vannak eredményeink az Eurokids adatokkal a viselkedés és az EIM között összefüggések terén is.

Adataink értékelhetőségének egyik legfőbb korlátja, hogy a diagnózis előtti EIM retrospektív anamnesztikus adatokra támaszkodik, ami hozzájárulhat ahhoz, hogy a publikált irodalmi adatokhoz viszonyítva alacsonyabb előfordulási gyakoriságot találtunk. Továbbá nem alkalmaztunk standard kritériumokat az egyes EIM-k diagnosztikus kritériumaira vonatkozólag. Követés hiányában a később kialakuló EIM-król nincs információnk, ami tovább közelíthetné a tapasztalt EIM gyakoriságot az irodalmi adatokhoz.

Összefoglalva megállapítható, hogy a hazai adatok a viszonylag alacsonyabb esetszám ellenére összhangban vannak a nemzetközi adatokkal. Hazánkban az EIM gyakorisága 13,6% a diagnózis felállításakor, leggyakoribb EIM CD-ben az ízületi érintettség, UC-ben a bőr- és nyálkahártya léziók. Érdemi összefüggést az EIM és a demográfiai adatok, klinikai megjelenés között nem igazoltak számításaink.

5.4. A granulomák előfordulási gyakorisága és kapcsolatuk a Crohn-betegség klinikai megjelenésével

Az újonnan diagnosztizált Crohn-beteg gyermekek körében **a granuloma gyakorisága** 31,4% a HUPIR adatai szerint. Statisztikai különbséget a granulomás és a granuloma nélküli csoport között életkor, nem, családi halmozódás, EIM, lokalizáció, viselkedés tekintetében nem találtunk. Továbbá a betegség lefolyás jellemzésére használt paraméterek – az immunmoduláns és biológiai kezelés iránti igény és a sebészeti beavatkozások aránya – sem mutattak eltérést a két csoportban az első év végén.

Az irodalomban a granulomák előfordulása 15-70% (55, 108, 119, 120, 124) között mozog, attól függően, hogy sebészeti vagy endoszkópos biopsziás mintákat (multiplex biopszia és egy mintából többszörös metszés) dolgoztak fel.

A hazai eredmények az Eurokids adatbázisával mutatnak hasonlóságot. Négyszáz-huszonhét CD-s gyermek 43%-ánál találtak granulomát diagnóziskor. A granulomás és a nem granulomás csoport között ők sem találtak különbséget életkor, nem, EIM, családi halmozódás, lokalizáció, viselkedés tekintetében (75). Hazánkban B. Kovács és munkatársai 1984-2006 között diagnosztizált Crohn-betegeikben induláskor 47%-os gyakoriságról számoltak be (55). Molnár és munkatársai ötvenhat újonnan diagnosztizált felnőtt béltraktusának minden szegmenséből vettek biopsziát, így a betegek 44,6%-ában találtak granulomát (123). Ez megegyezik a HUPIR-ban azon betegek körében tapasztalt gyakorisággal, akiknél minden szegmensből történt szövettani mintavétel. A korábbi vizsgálatok szintén megerősítik eredményünket, hogy több mintavétel, több metszet esetén nagyobb a granulomák találati aránya (115, 121).

Adataink szerint a betegek 2,6%-ában fordult elő izolált felső gasztrointesztinális traktusban granuloma. Heresbach és munkatársai a betegek 8%-ban, de Bie és munkatársai a betegek 4%-ában találtak felső gasztrointesztinális rendszerben granulomát (75, 121). Hasonló jelentőségűek a terminalis ileumból származó minták, melyekben 4,8%-ban fordult elő granuloma a hazai betegek körében.

A granulomák és a későbbi lefolyás közötti kapcsolatot illetően az eddigi vizsgálatok eredményei nem összecsengőek. Molnár és munkatársainak munkája egyike azon, felnőttek körében végzett tanulmányoknak, melyek szerint a granulomás csoportban a betegség lefolyása súlyosabb (magasabb kezdeti aktivitás, gyakoribb immunmoduláns kezelés, relapszusok és műtétek), prognózisa rosszabb (114, 123). Markowitz és munkatársai hasonlóan a magyar gyermekek körében végzett elemzéshez (55), 56 gyermek CD-s követése során szintén gyakoribbnak találták a műtéti beavatkozások szükségességét a granulomás csoportban (124). Ugyanakkor a perianalis szövődmények és az immunmoduláns kezelés iránti igény nem különbözött a két csoportban. Néhány tanulmányban a fentieknek ellentmondó eredményeket mutattak be. Nemcsak a gyermekek, hanem a felnőttek körében sem tapasztaltak nagyobb immunmoduláns kezelés iránti igényt egy francia tanulmányban (121). Pierik és munkatársai vizsgálatában a sebészeti beavatkozások nem voltak gyakoribbak a

granulomások körében (166). Továbbá Rubio és munkatársai sem írtak le összefüggést a granulomák előfordulása és a sebészeti beavatkozások gyakorisága között sem gyermekeknél, sem felnőtteknél (115). Ezeket az ellentmondásokat részben az magyarázhatja, hogy a kezelési gyakorlat és a sebészeti beavatkozások gyakorlata igen eltérő a különböző tanulmányokban. Másrészt metodikai különbségek is hozzájárulhatnak az ellentmondásokhoz. Egyes tanulmányokban ugyanis sebészeti mintákat, másokban endoszkópos biopsziákat, megint másokban pedig mindkét forrásból származó mintákat elemeztek. A mintákat retro- vagy prospektív módon gyűjtötték. Eltérnek a vizsgálatok abban is, hogy a biopsziás mintákat a diagnózis felállításakor vagy kontroll endoszkópiák során vették, illetve, hogy csak béleredetű vagy nyirokcsomó mintákat vizsgáltak-e.

Eredményeink értékelésénél megjegyzendő, hogy nem történt minden betegnél, minden bélszakaszból mintavétel, ami hozzájárul az alacsonyabb találati arányhoz, és befolyásolja a klinikai kép és a granulomák kapcsolatának elemzését. Nem ismert regiszterünk alapján, hogy egy-egy bélszakaszból hány biopsziás mintavétel történt, és a patológus hány metszetet elemzett. Az egy éves követésnél rögzített sebészeti beavatkozások száma igen kevés, így a két csoportban a sebészeti beavatkozások gyakoriságának értékelése fenntartással kezelendő.

Összefoglalásként megállapítható, hogy hazánkban a granuloma gyakoriság 31,4%, ami egybehangzó az irodalmi adatokkal. Továbbá megjegyzendő, hogy a terminalis ileumban vagy a felső gasztrointesztinális rendszerben izoláltan talált granulomák 13 CD-s gyermekből 1-nél segítették a diagnózis felállítását. Ezek az adatok jelzik, hogy az OGD, a terminalis ileum intubációja és a többszörös biopsziás mintavétel hasznos támasz lehet a diagnózis felállításában és a prognózis megítélésében. Figyelemreméltó, hogy adataink alapján azoknál, akiknél minden bélszakaszból történt biopsziás mintavétel a granulomák találati aránya lényegesen magasabb volt.

5.5. Aktivitási indexek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegség klinikai megjelenésével

Ez az első olyan országos regiszter, melyben az aktivitási indexeket és néhány laboratóriumi eredmény jellegzetes eltérését bemutatjuk. Továbbá elemeztük a laboratóriumi paraméterek, aktivitási indexek és az IBD klinikai jellegzetességei közötti összefüggéseket.

A HUPIR adatai alapján az újonnan diagnosztizált CD-s gyermekek 48%-ának volt **súlyos aktivitása** (PCDAI >30), hasonlóan magas arányt (57,3%) képviseltek az UC-s gyermekek körében is a mérsékelt-súlyos aktivitással bírók (PUCAI >35).

A diagnózis idején rögzített gyermekkori aktivitási index igen kevés epidemiológiai közleményben jelent meg eddig. Egy szlovéniai retrospektív vizsgálatban az aktivitási index a diagnóziskor a CD-s gyermekek 57%-ánál (37/65) (PCDAI>30), és az UC-sek 25%-ánál (8/32) (PUCAI>65) jelzett súlyos aktivitást (140). Az egyetlen vizsgálat, ami bemutatja a PCDAI és PUCAI medián értékét a diagnózis idején Dél- Kelet-Norvégiából származik. A 39 CD gyermek medián PCDAI-ja 25, a 19 UC-s gyermek medián PUCAI értéke 35. Ezek az eredmények közel állnak a hazaiakhoz (medián PCDAI 30, medián PUCAI 35) (152). Korábbi, nem aktivitási indexeken alapuló vizsgálatokban a diagnózis idején a gyermekek mintegy 70%-ánál volt súlyos a klinikai tüneteken alapuló aktivitás (167) vagy a PGA (physician global assessment) (168).

A **10 év alatti Crohn-betegek** PCDAI értéke alacsonyabb volt, mint az idősebb korosztályé (medián PCDAI A1a: 20 vs. A1b: 32,5, p=0,007). Ilyen összefüggésről korábban nem számoltak be. Ismert, hogy a 10 év alatti CD-seknél a terminalis ileum rendszerint nem érintett (17, 81, 169). Eredményeink alapján a colonicus CD-ben az aktivitási index alacsonyabb. Ennek megfelelően a terminalis ileum érintettségére korrigálva a PCDAI és a korcsoportok közötti összefüggést, nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget.

Újdonság, hogy CD-ben a **lokalizáció és az aktivitási index** közötti kapcsolat elemzésekor azzal szembesültünk, hogy Crohn-colitisben az aktivitási index alacsonyabb volt. Hasonló eredményt írtak le egy felnőtteken végzett vizsgálatban (170), de gyermekeknél ilyen kapcsolatról eddig nem számoltak be. Colitis ulcerosában a PUCAI

és a lokalizáció között nem találtunk érdemi kapcsolatot, bár a betegség kiterjedésével az aktivitás emelkedő tendenciát mutatott. Ilyen összefüggéseket más tanulmányokban nem mutattak be eddig.

Összefoglalva, ez az első alkalom, hogy a kezdeti aktivitási indexeket egy országos regiszterből láthatjuk, melynek jelentősége, hogy az „átlagos" IBD-s gyermekről kapunk információkat, nem centrumokból érkező, válogatott beteganyagot elemeztünk. Vizsgálatunk alapján elmondhatjuk, hogy a betegek 2/3-ánál a betegség súlyos aktivitással jelentkezik. A PCDAI a 10 év alattiaknál és a colonicus formában alacsonyabb.

5.6. Laboratóriumi paraméterek a diagnózis felállításakor és kapcsolatuk a gyulladásos bélbetegségek klinikai megjelenésével

Jól ismert, hogy **a laboratóriumi paraméterek** igen fontos szerepet játszanak mind az IBD diagnosztikájában, mind később a betegek követésében. A korábbi irodalmi adatoknak megfelelően a vizsgált kezdeti laboratóriumi eredmények súlyosabb eltérést mutattak CD-ben, mint UC-ben, kivéve a hematokritot (7). A különbség oka nem tisztázott, Gross és munkatársai leírták, hogy a CRP szintézisét indukáló szérum IL-6 koncentrációja magasabb volt CD-ben, mint UC-ben. A másik magyarázat szerint UC-ben a gyulladás felszínes, így kevesebb CRP szintézist indukáló citokin jut el a szintetizáló májba. Azonban kiterjedtebb gyulladás esetén magasabb a szérum citokin szint is, s így a szérum CRP szint is megemelkedik. A magasabb CRP magyarázata lehet még, hogy Crohn-betegségben kóros mértékben felszaporodó retroperitoneális zsírszövetben igazoltan CRP szintézis zajlik.

Figyelemre méltó, hogy szignifikáns eltérést találtunk a CD-s **lányok és a fiúk között a CRP koncentrációban**. Közelebbről vizsgálva a különbség csak a 10 év felettieknél igazolható, a pubertás előtti időszakban nem. Ennek hátterében kézenfekvő magyarázatnak tűnhet a hormonszintek változása. Különösen, ha arra gondolunk, hogy 10 év alatt a fiúk és a lányok aránya megegyezik CD-ben is, és csak 10 év felettieknél válik a CD a fiúkban gyakoribbá. Az ösztrogén és a progeszteron részt vesz az immunrendszer működésének szabályozásában. Leírták, hogy az ösztrogén az interleukin-6 (IL-6)

promoterét is szabályozza, az IL-6 szintézisét gátolja. Az IL-6 a gyulladásos folyamatok egy központi citokinje, ami többek között a CRP szintézist indukálja. Ennek alapján a fenti eltérést magyarázhatja, hogy a lányokban emelkedő ösztrogén szint gátolva az IL-6 produkcióját hozzájárulhat a tapasztalt alacsonyabb CRP szinthez (158).

A **lokalizáció és a laboratóriumi paraméterek** közötti összefüggéseket vizsgálták már korábbi tanulmányokban. CD-ben leírták, hogy az ilealis érintettség gyakran jár emelkedett CRP-vel (171, 172). Arról is beszámoltak, hogy az ileocolonicus érintettség magasabb CRP-vel jár, mint a colonicus CD vagy az UC (171-173). Ezekkel a megfigyelésekkel összhangban vannak a hazai eredmények is. Ennek hátterében állhat, hogy a terminalis ileum érintettség a Peyer plakkok fokozottabb citokin termelésével magasabb CRP termelést indukál. A Peyer plakkok gyulladásban betöltött szerepét támogatja az a megfigyelés is, hogy a colonicus CD és az UC-s betegek CRP-je között nem találtunk különbséget. A Peyer plakkok száma emelkedik a gyermekkor folyamán, majd a késő adoleszcens korban elérve csúcsát regrediál, ez magyarázhatja azt a megfigyelést is, hogy a fiatalabb korosztályban a CRP alacsonyabb volt (174).

Az UC-s betegeknél a lokalizáció és a laboratóriumi értékek közötti összefüggések közül a legérdekesebb, hogy a pancolitises UC-s betegeknek gyakrabban volt emelkedett a CRP-je és alacsony vas szintje. Ennek hátterében részben feltehetően a pancolitisben intenzívebb gyulladás állhat. Továbbá az alacsonyabb vas koncentrációhoz a pancolitissel járó súlyosabb vérzés is hozzájárulhat.

A fentieket összefoglalva, érdekes összefüggésnek találtuk, hogy 10 év felett a fiúk CRP értéke magasabb a lányokénál. A laboratóriumi eredmények közül a CRP a colonicus formákban alacsonyabb, ami a terminalis ileum citokin termelő – betegség módosító hatására –hívja fel a figyelmet.

5.7. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekek kivizsgálásának gyakorlata és adherencia a portói kritériumokhoz a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterének első öt évében

A portói kritériumok (84) ajánlása szerint minden IBD-gyanús gyermeknél javasolt OGD, ileocolonoscopia és vékonybél képalkotó vizsgálat elvégzése. A regiszterben rögzített diagnosztikai gyakorlatot vizsgálva kiderült, hogy az első években igen kevés betegnél történt OGD és ilealis intubáció. Az Eurokids adatai alapján de Bie és munkatársai elemezték az európai IBD centrumok adherenciáját a portói kritériumokhoz (175). Az OGD-t a diagnózis felállításakor a betegek 87%-ában, az ileocolonoscopiát a betegek 72%-ában végezték el. A 2004-2009 közötti időszakban mind az ileocolonoscopia, mind az OGD gyakoriságának emelkedését tapasztalták. Ez a tendencia hasonló a mi regiszterünkéhez. Az alacsony OGD és ileocolonoscopia arányokat több fórumon felvetítve, mintegy tükröt tartva, sikerült az ellátás minőségét javítani. Mára a Crohn-beteg gyermekek többségében megtörténnek ezek a beavatkozások. Nehézséget jelent, hogy a kisebb központokban az endoszkópos vizsgálatokat felnőtt gasztroenterológusok végzik, akik a portói kritériumok iránt kevésbé elkötelezettek. A CD-s és az UC-s populációban a portói kritériumok iránti adherencia jelentősen különbözött. Ennek oka, hogy UC-ben rendszerint a diagnózis egyszerűbben felállítható, pl. egyértelműen disztális UC-nek megfelelő makroszkópos megjelenés esetén a portói kritériumok szerint sem kell ilealis intubáció, OGD és vékonybél képalkotó vizsgálat.

Az Eurokidsben a CD-s betegek 87%-ában megtörtént a vékonybél képalkotó vizsgálat is, ami jelentősen meghaladja a hazai gyakorlatot. Ugyanakkor örvendetes, hogy a CT vizsgálatokat nálunk is felváltották az MRI vizsgálatok. Szem előtt kell tartanunk, hogy ezek az adatok IBD centrumokból származnak, míg a hazaiak egy országos átlagot mutatnak. Megemlítendő, hogy a regiszterben azokat a képalkotó vizsgálatokat rögzítjük, amelyek a diagnózistól számított három hónapon belül megtörténnek. Hazánkban gyakoriak a hosszú várólisták egy-egy MRI vizsgálat kapcsán, ezért előfordul, hogy a vizsgálat csak később történik meg. Ez pedig hozzájárulhat ahhoz, hogy a vékonybél

képalkotó vizsgálatok valódi gyakoriságához képest alacsonyabb gyakoriságot regisztrálunk.

Összefoglalva egy vizsgálatnál előnyös, ha a mindennapi orvosi gyakorlatra is van hatása. Ezt a Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaságnak a HUPIR-ral sikerült megvalósítania. A hazánkban tapasztalt diagnosztikus gyakorlatot sikerült a regiszter adatainak bemutatásával javítanunk: az OGD aránya 51%-ról 74%-ra emelkedett, a terminalis ileum intubációja 50%-ról 70%-ra emelkedett, közelítve ezzel a portói kritériumokhoz.

5.8. Az oesophagogastroduodenoscopia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegség diagnosztikájában (diagnosztikus érték)

A portói kritériumok (84) ajánlása szerint minden IBD-gyanús gyermeknél javasolt OGD, ileocolonoscopia és vékonybél képalkotó vizsgálat elvégzése. Azonban a portói kritériumok nem egy validált ajánlásrendszer. Ezért a HUPIR adatait felhasználva megvizsgáltuk az OGD diagnosztikus jelentőségét, azaz milyen gyakran van hozzáadott értéke a diagnosztikus folyamathoz (diagnosztikus érték, diagnostic yield).

A korábbi közleményekkel összecsengően, vizsgálataink alapján a felső gasztrointesztinális eltérés a diagnózis idején gyakori gyermekkori IBD-ben (103-106). 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. Lényeges, hogy ezekben a tanulmányokban minden gyermekből rutinszerűen 3-5 helyről (nyelőcső, gyomor korpusz, antrum, duodenum bulbus, duodenum leszálló szár) valamint a kóros nyálkahártya-területekről vettek biopsziás mintát az IBD-re gyanús gyermekek kivizsgálásakor

Nincsenek azonban IBD-re patognomikus elváltozások a felső gasztrointesztinális traktusban. A látott **makroszkópos léziók** – erythema, ödéma, fekély, erózió - nem egyértelműen utalnak IBD-re, a diagnózis felállítását nem feltétlenül könnyítik meg. UC-ben a felső gasztrointesztinális traktus érintettségét több tanulmányban is leírták, azonban ezek a léziók – a mi eredményeinkkel megegyezően - rendszerint enyhe gyulladást jelentenek, de utcakőrajzolat, fekélyek, aphthák nem jellemzőek (104, 106). Az UC-ben

észlelt felső gasztrointesztinális traktus elváltozásainak oka nem tisztázott. A háttérben eddig nem ismert, a betegséghez társuló immunológiai faktorok hatását feltételezik (176).

Szövettani eltérések CD-ben és UC-ben is előfordulhatnak a felső gasztrointesztinális traktusban. Ezek az elváltozások rendszerint aspecifikusak, különösen UC-ben (103, 106). Az esetek 13%-ában izoláltan a felső gasztrointesztinális traktusban írtak le granulomát. Azonban csak egy (2%) olyan beteget regisztráltunk, akinél a felső gasztrointesztinális traktusban izoláltan leírt granuloma segítette az IBD-U és CD elkülönítését. Ez az arány hasonló az Eurokids-ben talált 3%-hoz (175). Gyermekkori CD-ben a **granulomák gyakorisága** a felső gasztrointesztinális rendszerben 24-42%. Azonban ez nagymértékben függ a biopsziás minták eredetétől (sebészeti vagy endoszkópos), számától és a biopsziákból a patológus által készített metszetek mennyiségétől is (106, 108). A biopsziás minták és metszetek számának jelentőségére hívta fel a figyelmet egy philadelphiai közlemény, melyben izoláltan, csak a felső gasztrointesztinális traktusból 13,4%-ban mutattak ki granulomát a CD-s gyermekekben (108). Saját vizsgálatunkban a granuloma előfordulását alacsonyabbnak találtuk, aminek hátterében elsősorban feltehetően az a gyakorlat áll, hogy nem történik minden bélszakaszból többszörös mintavétel.

Eredményünk szerint az OGD IBD-re jellemző léziókat mutatva (fekély, erózió, aphtha, granuloma) a CD-s betegek harmadában segíti a diagnózis felállítását. Az OGD **szigorúan értelmezett diagnosztikus értéke** 9%-nak bizonyult, amikor csak az izolált colitises (granuloma nélkül) eseteket vettük figyelembe. Az irodalmi adatok alapján a felső gasztrointesztinális traktus endoszkópos és hisztológiai eltérései (aphthák, granuloma) az esetek 20%-ában megerősíthetik a CD diagnózisát (105). Azonban ebben a tanulmányban 4 betegnél (7,4%) ileocolonicus lokalizáció állt fenn, mely a CD diagnózisának kimondását a granuloma jelenléte nélkül is lehetővé tette volna. Hummel és munkatársai szövettani biopsziákra alapozva határozták meg az OGD értékét a diagnosztikában. 172 IBD-gyanús gyermek szövettani metszeteit értékelték újra. Köztük 70 gyermeknél állapítottak meg CD-t, és 172 gyermek közül 8 esetben módosította a diagnózist a granuloma jelenléte a felső gasztrointesztinális traktusban (177). Ők ennek alapján az OGD diagnosztikus értékét 11%-nak (8/70) írták le. De Bie és munkatársai a mi vizsgálatunkhoz igen hasonló megközelítéssel keresték az OGD jelentőségét a gyermekkori IBD diagnosztikájában. Izolált granulomát ebben a vizsgálatban a CD-s

betegek 3%-ában (13/428) találtak. Emellett 19 olyan gyermeket regisztráltak, akiknél a makroszkópos kép IBD-re jellemző, és az ileocolonoscopia nem igazolt makroszkóposan CD-t, nem igazolta granuloma jelenlétét sem, sőt perianalis lézió sem volt ezeknél a betegeknél. Így az OGD diagnosztikus értékét 7,5%-nak adták meg (18+19/428), ami igen hasonló az általunk meghatározott értékhez (175). Látható, hogy a különböző megközelítések ellenére az OGD diagnosztikus értéke a CD-s betegek körében mintegy 10%.

Eredményeink értékelése során azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy jelen **tanulmányunk**nak voltak **korlátai.** Azonban vizsgálatunkban csak a betegek 56%-ánál (n=237) végeztek OGD-t. Ez az arány nem túl magas, azonban a vizsgálati populáció és a különböző centrumok egy egész országot reprezentálnak. Magyarországon 9 IBD centrumban végzik az OGD-t rutinszerűen. Ezen centrumokban a betegek 88%-ában (140/164) végeztek OGD-t, és specifikus felső gasztrointesztinális eltérést 35%-ban (38/107) detektáltak. Ez jelzi, hogy nem volt szignifikáns a kiválasztásból eredő hiba. Lényeges, hogy azokban a betegekben, akiknél izolált vastagbél érintettség és duodenális fekély van jelen a CD valószínű, de a fekély különböző okait (pl. H. pylori) ki kell zárni. A H. pylorit a patológusok szisztematikusan vizsgálják a gyomor biopsziás mintákban, ugyanakkor a szövettani vizsgálat szenzitivitása alacsony. Az urea kilégzési teszt szenzitivitása magasabb, de ezt a vizsgálómódszert nem minden betegnél alkalmazták. Emellett a makroszkópos és mikroszkópos eltérések részletes leírása nem állt rendelkezésre minden betegnél.

Összefoglalásként elmondható, hogy a felső gasztrointesztinális érintettség előfordulását gyakorinak találtuk. Lényeges, hogy az UC-ben megfigyelt eltérések aspecifikusak voltak. Specifikus eltéréseket a CD-s gyermekek harmadában írtak le. Az OGD diagnosztikus értékét a CD-s gyermekek körében 9%-nek találtuk. Tekintettel arra, hogy az OGD kapcsán szövődmény ritkán jelentkezik, és a felső gasztrointesztinális érintettség egyes tanulmányok szerint rosszabb prognosztikai jel (178), a gyermekkori IBD diagnosztikus algoritmusában, az OGD elvégzése ajánlott.

5.9. A Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regiszterében rögzített betegek egy éves követésének tapasztalatai

Prospektív regiszterünk egyik fő célja a betegek követése, amit kezdetben a betegség első évének végén tettünk meg. A követésnél a diagnózis megváltozása mellett rákérdezünk az aktivitási indexre, az alkalmazott terápiára, esetleges sebészeti beavatkozásokra. Jelenleg évente követjük a betegeket, ez az első, gyermekkori, országos regiszter, amiben ilyen jellegű követést végeznek gyermekkori IBD-s betegek körében.

5.9.1. Aktivitási indexek az egy éves kontroll idején

A kezdeti aktivitási indexek mellett az egy éves követésnél is ismertetjük az aktivitási indexeket, ami egyedülálló vállalkozás. A kezdeti aktivitással összevetve az egy éves kontrollnál a súlyos aktivitású betegek aránya egyértelműen csökkent mind CD-ben, mind UC-ben. Korábban kisebb, más kérdésre fókuszáló vizsgálatokban írták le az aktivitási indexek hasonló csökkenését CD-ben, UC-ben ilyen közleményt nem találtunk. Dubner és munkatársai a csontsűrűség változását vizsgálták az első év során újonnan diagnosztizált CD-s gyermekek körében, és leírták, hogy a PCDAI medián 36-ról 5-re csökkent az első év végére (179). Pfefferkorn és munkatársai a növekedéselmaradás elemzése során a mérsékelt-súlyos aktivitású CD-s betegek arányát találta 5%-nak az első év végén. (180).

Ez az első országos regiszter, melyben az aktivitási indexeket a diagnóziskor és egy évvel később is bemutatjuk. Az aktivitási indexek mediánja szignifikánsan csökken ilyenkorra, a betegek nagy része az első év végére remisszióba kerül, ami igen előnyös a későbbi prognózis szempontjából.

5.9.2. Terápiás gyakorlat a diagnózis felállításakor és az egy éves kontroll idején

Az **indukciós terápia** hazánkban sok tekintetben megegyezik a korábbi vizsgálatokban leírtakkal. Hasonlóan gyakran alkalmaztak 5-aminoszalicilsav-származékokat és kortikoszteroidokat CD-ben és UC-ben (181, 182). Az immunmodulánsok alkalmazása is egyezik a nemzetközi gyakorlattal (56, 183, 184).

Ugyanakkor a metronidazol és ciprofloxacin adása ebben a populációban igen gyakori, diagnózistól függetlenül annak ellenére, hogy alkalmazásuk nem tűnik megalapozottnak az irodalmi adatok alapján, csak bizonyos speciális esetekben (135). Az antibiotikumok felesleges használata hozzájárulhat a Clostridium difficile fertőzés kialakulásához, amely relapszust okozhat, súlyosbíthatja a tüneteket, és gyakran igen nehezen eliminálható. Eltér a hazai gyakorlat az európai gyakorlattól abban is, hogy CD-ben az EEN nem terjedt el. Míg Angliában, Franciaországban az indukció első vonalbeli eszköze az EEN, nálunk mindössze 4-5 centrumban próbálták eddig.

Az **egy éves kontrollnál** alkalmazott infliximab terápia összehasonlításához populációs adatot nem találtunk. Feltehetően a hazai gyakoriság elmarad azon országokétól, ahol már a diagnózis kezdetén lehet infliximabot alkalmazni. Az egy éves kontroll idején alkalmazott azathioprine kezelés gyakorisága megegyezik Limbergen és munkacsoportjának eredményével (CD 46%, UC 35%) (185).

A **sebészeti beavatkozások** az egyik indirekt jellemzői az IBD lefolyásának. Az egy éves kontrollnál tapasztalt műtéti beavatkozások gyakorisága gyermekkori CD-ben nem igazán ismert. Hazánkban a rezekciós műtétek gyakorisága (5%) hasonló az USA-ban működő Pediatric Consortium által leírt 6%-os arányhoz (186). UC-seknél nem volt colectomia az első év során, ami összecseng Jakobsen és munkatársainak tanulmányával, melyben szintén nem volt colectomia a betegség első két évében (187). Ennél gyakoribbnak találták a colectomia arányát Franciaországban: 1 évnél 8%, 2 évnél 11% és 5 évnél 20% volt (188). Egy texasi retrospektív elemzés szerint az UC-s gyermekek 4,1%-a esett át colectomián az első év során (56).

A sebészeti beavatkozások aránya az első év végén felnőtt CD-ben a jelenlegi tanulmányok szerint 10-19% (25, 189), míg az immunmodulánsok előtt az első év végén a rezekciós műtétek aránya 15-35% volt (58). Több epidemiológiai vizsgálat megerősítette, hogy a sebészeti beavatkozások aránya az immunmodulánsok alkalmazásának elterjedésével csökkent (190). Langholz és munkatársai az éves átlagos sebészeti beavatkozások arányát CD-s gyermekekben 13%-nak találták egy populációs vizsgálatban (1962-1987) (167). Egy későbbi svéd tanulmányban a rezekciók aránya 5,9% (38/639) volt az első év során (191). A gyermekeknél CD-ben ennek alapján a korábbi és a jelenlegi publikációk szerint is alacsonyabb a rezekciós műtétek aránya, mint felnőttkorban. A rezekciós műtétek gyakoriságában talált különbséghez hozzájárulhat a

felnőtt és a gyermek gasztroenterológusok hozzáállásában rejlő különbség is: a gyermekeknél gyakoribb már a diagnózis idején az azathioprine alkalmazása – mint szteroid-spóroló terápiás lehetőség (155, 185). Ugyanakkor az, hogy diagnóziskor gyermekkorban gyakoribb a gyulladásos fenotípus, mint felnőttkorban, és alacsonyabb a sebészeti beavatkozások aránya (a kiterjedtebb betegség ellenére) ellentmondanak annak a nézetnek, hogy a gyermekkori CD aggresszívebb lenne, mint a felnőttkori. Ezt megerősíti Israeli és munkacsoportjának felmérése, melyben 571 felnőttkorban és gyermekkorban diagnosztizált CD-s beteg adatait dolgozták fel: eredményeik szerint bár a gyermekkori indulású CD-ben kiterjedtebb a betegség, a sebészeti beavatkozások gyakorisága alacsonyabb volt (A1: 41%, A2: 55%, A3: 62%) (83).

A fentiek alapján megállapítható, hogy a kezdeti terápia megegyezik a korábbi, nemzetközi adatokkal. Azonban ismert adat, hogy a nyugat-európai országok többségében első vonalbeli terápiaként az EEN-t alkalmazzák - ebben hazánknak jelentős elmaradása van. A sebészeti beavatkozások gyakorisága az első év során szintén egyezik a nemzetközi adatokkal. Ezek az arányok felvetik, hogy bár kiterjedtebb a gyermekkori CD lefolyása, de nem aggresszívebb.

5.9.3. Az egy éves követés tapasztalatai: aktivitási indexek, laboratóriumi eredmények és az egy éves kontroll idején alkalmazott terápia közötti összefüggések

Az olyan markerek, amelyek előre jeleznék a relapszusokat, illetve a diagnóziskor a betegség későbbi lefolyását, prognózisát az IBD gondozása során rendkívüli jelentőséggel bírnának. Bár számos genetikai, laboratóriumi és klinikai paramétert elemeztek, ez idáig azonban nem sikerült olyan paramétereket találni, amelyek biztonsággal használhatóak lennének e tekintetben (192). Az aktivitási indexek kialakítása során az elsődleges szempont a beteg aktuális állapotának jellemzése volt. Mindeddig azonban nem vizsgálták, hogy a kezdeti aktivitási index gyermekkorban mutat-e korrelációt a későbbi lefolyással. Valamint néhány vizsgálat felvetette a CRP prediktív jellegét a rövid, közép- és hosszú távú prognózis tekintetében, ezért a laboratóriumi paraméterek és az egy éves lefolyás közötti összefüggések elemzésére is kitértünk.

Vizsgálatunkban a kezdeti magasabb PCDAI értékkel jelentkező gyermekek nagyobb arányban igényeltek azathioprine és infliximab kezelést az egy éves kontroll idején. Ennek alapján tehát a kezdeti PCDAI utalt a későbbi agresszívebb lefolyásra is. Hasonló összefüggést PUCAI-ban nem találtunk. A különbség a két aktivitási index számítása során alkalmazott paraméterekben rejlik feltehetően. A PCDAI olyan adatokat is figyelembe vesz, melyek nem az aktuális állapotváltozást mutatják, hanem a béltünetektől függetlenül a beteg állapotát jellemzik (perirectalis betegség, EIM, növekedés), és lassan változnak (193). Ezek a paraméterek több vizsgálat szerint a rosszabb prognózis jellemzői. A PCDAI feltehetően pontosan ezért mutat összefüggést a lefolyással, mert lassan változó, prognózissal közismerten összefüggő paramétereket is figyelembe vesz. Ezzel ellentétben a PUCAI kizárólag az aktuális tüneteket értékeli, nem kerülnek számításba a laboratóriumi értékek és más tényezők.

Számos laboratóriumi paraméterről ismert, hogy a betegség aktivitásával együtt változik (84), de nem tisztázott, hogy van-e kapcsolat a laboratóriumi értékek és a közelgő relapszusok, valamint a hosszabb távú lefolyás között. Az adatok feldolgozása során a kezdeti emelkedett CRP és a későbbiekben alkalmazott azathioprine, infliximab adása között szignifikáns kapcsolatot találtunk. Ez jelentheti, hogy a betegség lefolyása a kezdeti magasabb CRP esetén súlyosabb. Ez az eredmény megerősíti néhány korábbi tanulmány konklúzióját, melyekben a CRP-t prediktívnek találták a relapszusok (96, 194) és a rövidtávú prognózis előrejelzésében (98, 195).

Jacobstein és munkatársai 57 újonnan diagnosztizált CD-s gyermeket követtek, és rögzítették a laboratóriumi paramétereket, PCDAI-t a diagnóziskor, majd ezt követően a 6. és a 12. hónapban. Eredményeik szerint az alacsonyabb albumin, hematokrit és az emelkedett süllyedés esetén a betegek gyakrabban részesültek immunmoduláns kezelésben, ugyanakkor a PCDAI-vel nem találtak szignifikáns korrelációt. A középtávú prognózis és a CRP összefüggéseit taglalja Kiss és munkatársainak közleménye (98). Eredményeik szerint azoknak a felnőtteknek, akiknél kezdetben a CRP emelkedett, a következő év során nagyobb a kockázatuk a relapszusokra. Ezenkívül az IBSEN csoport beszámolt arról, hogy a kezdeti CRP mind CD-ben, mind UC-ben előre jelezheti a későbbi sebészeti beavatkozások szükségességét (99). Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy a PCDAI és a rövidtávú prognózis közötti összefüggéshez a korábban említett lassabban változó paraméterek mellett a kezdeti a CRP is hozzájárul.

Az UC lefolyása és a laboratóriumi értékek közötti kapcsolatot igen kevesen vizsgálták. Egy koreai munkacsoport 256 beteget követett 5 éven át a diagnózis után. Lee és munkatársai szerint a 10,5 g/dl alatti hemoglobin érték a relapszusok prediktora (196). Bitton és munkacsoportja a klinikai, biológiai és szövettani paramétereket értékeltek inaktív UC-s felnőtteknél, hogy a relapszusra utaló korai jeleket felfedjék. Egy éven át követtek 74 beteget, és a diagnózis idejéről, majd 6 és 12 hónappal a diagnózist követően és a relapszusok idején rögzített a süllyedés, CRP, IL-1béta, és IL-6 értékeket, valamint a rectalis biopsziát elemeztek. A fiatalabb életkor, a korábbi relapszusok száma és a biopsziában leírt bazális plasmocytosis a korábban jelentkező relapszusok előrejelzői voltak, a CRP azonban nem (197). A mi vizsgálati eredményünk ennek ellentmond, aminek oka lehet, hogy a pancolitissel járó gyermekkori UC-ben a laboratóriumi eltérések gyakoribbak. Az említett IBSEN kohorszban a kezdeti CRP és a későbbi hosszú távú nyomonkövetés során a sebészeti beavatkozások között találtak szignifikáns relációt mind CD-ben, mind UC-ben.

A fenti eredmények egy része egyedülálló az irodalomban, azonban csak korlátozottan értékelhetőek. Nem ismert, hogy a PCDAI számításoknál, mekkora a vizsgálók közötti különbség (PUCAI-ban a vizsgálók közötti egyezés magas). Továbbá a hazai kezelési gyakorlat nem konszenzuson alapul, igen változó az egyes centrumokban, ezért az immunmodulánsok iránti igény megítélése is eltérő lehet, mely befolyásolhatja a követés és a kezdeti paraméterek közötti összefüggéseket. Pontosabb lenne a lefolyás, a kezdeti laboratóriumi értékek és az aktivitási indexek közötti kapcsolat vizsgálata, ha lenne információnk a relapszusok gyakoriságáról, a szteroid dependencia és refrakteritás kapcsolatáról (2011-től már ezeket az adatokat is gyűjtjük). Az egy éves követés nem tekinthető elegendőnek, hogy a talált összefüggéseket a hosszabb távú lefolyásra is kiterjeszthessük.

Összefoglalva a kezdeti PCDAI korrelál a későbbi agresszívebb kezelés igényével, ami feltehetően a rögzített, lassabban változó paraméterekhez köthető. Továbbá felismertük, hogy CD-ben a CRP szoros korrelációt mutat a későbbi azathioprine és infliximab kezeléssel, ami megerősíti a CRP más tanulmányokban már felvetett prediktív értékének lehetőségét. UC-ben a PUCAI és a későbbi lefolyás között nem találtunk összefüggést, ami feltehetően annak köszönhető, hogy a PUCAI-ben csak az aktuális klinikai állapotra vonatkozó adatokat rögzítik. Ebben az UC-s populációban a CRP

korrelált a későbbi kezeléssel, azonban ezt más vizsgálatok nem erősítették meg. Ezen összefüggések felmérésére nagyobb, prospektív vizsgálatok szükségesek.

6. Következtetések – Értekezés megállapításai

1. A gyermekkori IBD **átlagos incidenciája hazánkban** 7,8/100 ezer a HUPIR adatai alapján. A 2007-2011 közötti intervallumban az IBD incidenciája emelkedő tendenciát mutatott (7/100 ezerről 8,6/100 ezerre). Az IBD hazánkban talált gyakorisága jelenleg a publikált nemzetközi adatokkal összevetve a középmezőnyben van. Az emelkedő tendencia felhívja a figyelmet a gyermekkori IBD növekvő jelentőségére hazánkban is. Az emelkedő számú, IBD-vel felnövekvő gyermekek ellátása a felnőtt gondozásra is további terheket ró.
2. A hazai IBD-s gyermekek klinikai és demográfiai jellemzői hasonlóak a más tanulmányokban leírtakhoz:
    - CD gyakorisága kétszerese az UC incidenciájának (4,9/100 ezer vs. 2,32/100 ezer)
    - CD-ben a fiúk, UC-ben a lányok dominanciája jellemző
    - EIM gyakorisága 13,6%
    - CD-ben az ileocolonicus, UC-ben pancolitises forma dominál
    - CD-ben a diagnózis idején stricturáló/penetráló fenotípus a betegek 15,6%-ában fordul elő
    - a laboratóriumi értékek jellemezően súlyosabb eltérést mutatnak CD-ben, mint UC-ben.
3. Ez az első országos regiszter, melyben a kezdeti és az egy éves kontrollnál rögzítettük az aktivitási indexeket. Mind CD-ben, mind UC-ben a betegek mintegy felénél mérsékelt-súlyos aktivitás állt fenn a diagnózis felállításakor. A diagnóziskor mind CD-ben, mind UC-ben a betegek felénél mérsékelt-súlyos aktivitás állt fenn. Az egyéves követés egyik tapasztalata, hogy az „átlagos” IBD-s gyermekek jelentős része remisszióba kerül az első év végére, ami a későbbi lefolyás szempontjából igen lényeges.
4. Az IBD patomechanizmusának megértése szempontjából érdekes eredmény, hogy
    - a terminalis ileum érintettség esetén (L1 és L3) a kezdeti aktivitási index magasabb volt, mint a Crohn-colitiseseké, és gyakoribb volt a kezdeti emelkedett CRP is. Ugyanakkor a Crohn-colitises és UC-s betegek CRP-je

nem különbözött. A fenti eredmények a terminalis ileum betegség módosító szerepére hívják fel a figyelmet.

- Crohn-betegségben a 10 év feletti lányok CRP értéke alacsonyabbnak bizonyult, mint a 10 év feletti fiúké. Ez az eltérés a pubertás alatt megváltozó hormonháztartás és a gyulladásos folyamatok közötti kapcsolatokra hívja fel a figyelmet.

5. A HUPIR működésének egyik legfontosabb eredménye, hogy a diagnosztikai gyakorlat jelentősen megváltozott hazánkban. A regiszter működésének első öt éve során az OGD és az ilealis intubáció gyakorisága elérte a nemzetközi IBD központok átlagát. Ugyanakkor a portói kritériumok csupán a betegek 28,4%-ában valósulnak meg, ami a további feladatainkra hívja fel a figyelmet: törekednünk kell a vékonybél képalkotó vizsgálatok elvégzésére minden betegnél.
6. Az OGD a CD-s betegek harmadában nyújtott diagnosztikus segítséget. Az OGD a CD diagnózisának felállításában 9%-ban volt nélkülözhetetlen (diagnosztikus érték, diagnostic yield). Megállapíthatjuk, hogy 10-ből egy gyermeknél segíti az OGD a diagnózis felállítását. Kiemelendő, hogy a felső gasztrointesztinális érintettséget összefüggésbe hozzák a rosszabb prognózissal. Ennek alapján a minimális kockázattal járó OGD elvégzése a mielőbbi, pontos diagnózis felállítást lehetővé téve, a legmegfelelőbb terápia kiválasztásában is fontos szerepet tölthet be.
7. Kiemelendő, hogy azoknál, akiknél a tápcsatorna minden vizsgált szakaszából történt mintavétel, a granuloma gyakoriság lényegesen magasabb (40% vs. 27%). Ezek az eredmények hangsúlyozzák a diagnosztika során az egy helyről történő többszörös mintavétel, és a minden vizsgált szakaszból vett minták fontosságát.
8. Hazánkban a terápiás gyakorlat tekintetében megállapítható, hogy a publikált adatokkal megegyező az 5-ASA és a kortikoszteroidok alkalmazása az indukciós kezelésben. Azonban az EEN kezdeti indukciós terápiaként még nem elfogadott, törekednünk kell e terápiás lehetőség elterjesztésére.
9. Az egy éves követés első tapasztalatai szerint
    - CD-ben a kezdeti PCDAI korrelált a későbbi immunmodulánsok alkalmazásával, míg UC-ben ilyen összefüggést nem találtunk. Ezt a különbséget a két aktivitási index metodikája közötti eltérésnek

tulajdonítottuk. Ezek szerint, a magasabb kezdeti PCDAI-vel rendelkező betegeknél az immunmoduláns terápia korábban jöhet szóba.

- CD-ben a laboratóriumi paraméterek közül a kezdeti emelkedett CRP gyakoribb volt azoknál, akiknél a későbbiek folyamán immunmodulánst, biológiai terápiát kellett indítani. Hasonlóképpen UC-ben az emelkedett CRP gyakoribb volt azoknál, akiknél az első éves lefolyás során azathioprine adását kezdték. Az immunmoduláns és biológiai kezelés szükségessége súlyosabb betegség lefolyásra utal. Ennek alapján javasolható, hogy a kezdetben magasabb CRP-vel induló betegek szorosabb követése, illetve korábban kezdhető ezeknél a betegeknél aggresszívebb terápia a szövődmények megelőzése céljából.

7. Összefoglalás

A HUPIR működésének célja az első évek során a gyermekkori IBD incidenciájának meghatározása mellett a klinikai megjelenés (EIM-, granuloma gyakoriság, aktivitási indexek), laboratóriumi eltérések, a betegség lokalizációjának jellemzése, valamint a diagnosztikai gyakorlat felmérése volt. Továbbá munkánk során az egy éves kontroll idején megismert aktivitási indexeket és a terápiás gyakorlatot elemeztük; vizsgáltuk a kezdeti laboratóriumi értékek, aktivitási indexek valamint az egy éves kontrollnál tapasztalt terápia közötti kapcsolatot.

Az adatok feldolgozása során 2007-2011 között a gyermekkori IBD incidenciája 7/100 ezerről 8,6/100 ezerre emelkedett, jelezve, hogy a gyermekkori IBD növekvő terhet ró az egészségügyre. A CD kétszeres gyakorisága az UC-vel szemben, az életkori megoszlás, a fiúk dominanciája CD-ben, a klinikai megjelenést jellemző EIM gyakoriság, a laboratóriumi eltérések, a párizsi klasszifikáció szerint bemutatott lokalizáció az irodalmi adatokkal összhangban álltak, ami az adatbázisunk validitását megerősíti. Figyelemre méltó, hogy az 5 év alattiak száma jelentősen növekedett az elmúlt években.

A diagnosztikai gyakorlat közelítése a portói kritériumokhoz nemcsak a HUPIR egyik legfontosabb eredménye (ellátás javítása), hanem fémjelzi a hazai gyermek gasztroenterológusok ellátás iránti elkötelezettségét. További célunk, hogy a vékonybél képalkotó vizsgálatok gyakoribb elvégzését szorgalmazzuk. Eredményeink azt mutatják, hogy 10-ből 1 CD-s gyermek diagnózisához nélkülözhetetlen ez a vizsgálat. A pontos lokalizáció azonban nemcsak a diagnózis felállításához, hanem a prognózis és így a kezelés intenzitásának meghatározásában is fontos lehet.

A granulomák gyakorisága 31,4% volt CD-ben, azonban lényeges megjegyezni, hogy jelentős különbséget találtunk a tápcsatorna minden vizsgált szakaszáról vett mintákban tapasztalt granuloma gyakoriság és a szórtan vett biopsziákban talált granuloma gyakoriság között (40% vs. 27%), ami a többszörös mintavétel jelentőségét jelzi.

Érdekes, hogy a terminalis ileum érintettsége esetén magasabb a kezdeti PCDAI és CRP érték, ami a Peyer-plakkok gyulladásos folyamatokban betöltött szerepére irányíthatja figyelmünket.

A kezdeti aktivitási indexek alapján a diagnózis felállításakor a betegek többségének mérsékelt-súlyos aktivitású a betegsége mind CD-ben, mind UC-ben. Az évenkénti követés első tapasztalatai szerint a betegek aktivitási indexe lényegesen csökken az egy éves kontroll idejére, azaz az „átlagos” gyermek IBD-s eléri a remissziót az első év végére, ami a későbbi betegség lefolyás szempontjából lényeges. Továbbá a kezdeti emelkedett CRP és PCDAI korrelált a későbbi agresszívebb kezelés igényével CD-ben, elősegítve azon betegeket kiválasztását, akiknek a későbbiek során agresszívebb kezelésre van szükségük. Colitis ulcerosában hasonló kapcsolatot csak a laboratóriumi paraméterekkel találtunk, a klinikumra támaszkodó PUCAI-val nem.

Összefoglalva, a Magyar Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek Regisztere alapján megállapítottuk, hogy hazánkban a gyermekkori IBD gyakorisága közepesen magas, a betegség klinikai jellemzői nem különböznek a más országokban leírtaktól. Célunk a továbbiakban a terápiás gyakorlat összehangolása, a vékonybél képalkotó vizsgálatok elvégzésének bátorítása, és az évenkénti prospektív követést folytatása a gyermekkori gyulladásos bélbetegség lefolyásának megismerése céljából.

7.1. Summary

At the beginning the primary aim of HUPIR was to determine the incidence of pediatric IBD and to characterize the clinical presentation, laboratory parameters, disease phenotype and diagnostic practice. Furthermore, disease activity indices and management at the end of the first year of disease course were analyzed. Finally, association of initial laboratory parameters, disease activity indices and the need for aggressive therapy (biologicals, immunomodulators) at the one-year follow-up were evaluated.

Between 2007 and 2011 the incidence of pediatric IBD in Hungary increased from $7/10^5$ to $8.6/10^5$ indicating a rising burden of disease. The figures of HUPIR - age distribution, dominance of male in CD, frequency of EIM and granuloma, alteration in laboratory parameters, disease phenotype according to Paris Classification - were comparable to the results of other pediatric IBD registries. This concordance suggests/affirms that the database of HUPIR is valid. It is of interest that the number of patients younger than 5 years has increased remarkably between 2007 and 2012.

Significance of multiple biopsies appeared to be noteworthy, when we compared the frequency of granulomas in patients who had biopsies from all bowel segments with patients who did not have biopsies from all bowel segments (40% vs. 27%).

One of the most important results of HUPIR is the improved health care of IBD patients due to the higher adherence of diagnostic practice to Porto Criteria. Henceforth, our aim is to encourage the examination of small bowel. The diagnostic yield of OGD is 9% based on the database of HUPIR. The exact description of disease phenotype is essential in the establishment of the diagnosis, in evaluating prognosis and in the appropriate therapeutical approach.

Initial PCDAI and CRP were higher in CD patients with involvement of the terminal ileum, suggesting a role for Peyer patches in inflammatory process.

CD and UC patients have moderate-severe disease activity based on activity indices at diagnosis. Activity indices decrease by the end of the first year, which is essential concerning the long-term disease course. Furthermore, initially elevated CRP and PCDAI correlated with the need for more aggressive therapy, contributing to the selection of patients who require more aggressive therapy. In UC, only laboratory parameters showed association with aggressive treatment but PUCAI did not.

In conclusion, we found that the incidence of IBD in Hungary is medium high. Disease characteristics are similar to the findings of other studies. In addition, in the future our aim is to synchronize the therapeutical practices in IBD, to encourage the examination of small bowel and to continue the prospective yearly follow-up to assess the natural disease course of „average" IBD patients.

8. Irodalomjegyzék

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S and Colombel JF. (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut, 55: 749-753.
2. Ross SC, Strachan J, Russell RK and Wilson SL. (2011) Psychosocial functioning and health-related quality of life in paediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 53: 480-488.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW and Kaplan GG. (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology, 142: 46-54 e42; quiz e30.
4. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL and EpiCom E. (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. J Crohns Colitis, 7: 322-337.
5. Timmer A. (2008) How often and for how long are IBD patients expected to be sick, off work, or in hospital each year? Inflamm Bowel Dis, 14 Suppl 2: S48-49.
6. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T and Group I. (2013) Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. Gut, 62: 368-375.
7. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, Munkholm P, Bodini P, O'Morain C, Mouzas IA, Tsianos E, Vermeire S, Monteiro E, Limonard C, Vatn M, Fornaciari G, Pereira S, Moum B, Stockbrugger RW and European Collaborative study group on Inflammatory Bowel D. (2006) Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. Gut, 55: 510-518.
8. Jess T, Frisch M and Simonsen J. (2013) Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. Clin Gastroenterol Hepatol, 11: 43-48.
9. Heaton PC, Tundia NL, Schmidt N, Wigle PR and Kelton CM. (2012) National burden of pediatric hospitalizations for inflammatory bowel disease: results from the 2006 Kids' Inpatient Database. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 54: 477-485.

10. Debruyn JC, Soon IS, Hubbard J, Wrobel I, Panaccione R and Kaplan GG. (2013) Nationwide temporal trends in incidence of hospitalization and surgical intestinal resection in pediatric inflammatory bowel diseases in the United States from 1997 to 2009. Inflamm Bowel Dis, 19: 2423-2432.
11. De Dombal FT. (1968) Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, naturel history and local complications. Postgrad Med J, 44: 684-692.
12. Kirsner JB. (2001) Historical origins of current IBD concepts. World J Gastroenterol, 7: 175-184.
13. Lakatos L. Gyulladásos bélbetegségek epidemiológiája. In: Á. Kovács, Lakatos L, editor. Gyulladásos bélbetegségek. Budapest: Medicina Kiadó; 2011. p. 23-30.
14. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS and Zinsmeister AR. (1998) Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gastroenterology, 114: 1161-1168.
15. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J and Griffiths AM. (2011) Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. Inflamm Bowel Dis, 17: 423-439.
16. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S and Lynn R. (2001) Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. Lancet, 357: 1093-1094.
17. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina E and Spirit-Ibd Working Group of Sociedad Espanola de Gastroenterologia HyNP. (2013) Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. Inflamm Bowel Dis, 19: 73-80.
18. Cosgrove M, Al-Atia RF and Jenkins HR. (1996) The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. Arch Dis Child, 74: 460-461.
19. Braegger CP, Ballabeni P, Rogler D, Vavricka SR, Friedt M, Pittet V and Swiss IBDCSG. (2011) Epidemiology of inflammatory bowel disease: Is there a shift towards onset at a younger age? J Pediatr Gastroenterol Nutr, 53: 141-144.

20. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H and Ashorn M. (2006) Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. Inflamm Bowel Dis, 12: 677-683.
21. Barreiro-de Acosta M ACA, Souto R, Iglesias M. (2011) Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis, 5: 566-569.
22. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, Yzet T, Lerebours E, Dupas JL, Debeugny S, Salomez JL, Cortot A and Colombel JF. (2005) Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. Gut, 54: 357-363.
23. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gamborg M and Munkholm P. (2011) Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. J Crohns Colitis, 5: 577-584.
24. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G and Lakatos PL. (2004) Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. World J Gastroent, 10: 404-409.
25. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E and Lakatos PL. (2011) Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. Inflamm Bowel Dis, 17: 2558-2565.
26. Orchard TR, Satsangi J, Van Heel D and Jewell DP. (2000) Genetics of inflammatory bowel disease: a reappraisal. Scand J Immunol, 51: 10-17.
27. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M and Kontula K. (2006) Family and twin studies in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 12: 3668-3672.
28. Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML and Bayless TM. (1996) Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. Gastroenterology, 111: 580-586.
29. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard 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 and

Thomas G. (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature, 411: 599-603.

30. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G and Cho JH. (2001) A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature, 411: 603-606.
31. Oostenbrug LE, Nolte IM, Oosterom E, van der Steege G, te Meerman GJ, van Dullemen HM, Drenth JP, de Jong DJ, van der Linde K, Jansen PL and Kleibeuker JH. (2006) CARD15 in inflammatory bowel disease and Crohn's disease phenotypes: an association study and pooled analysis. Dig Liver Dis, 38: 834-845.
32. 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 IBDSG and Altorjay I. (2010) 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, 71: 407-413.
33. Szebeni B, Veres G, Dezsofi A, Rusai K, Vannay A, Mraz M, Majorova E and Arato A. (2008) Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol, 151: 34-41.
34. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, Albrecht M, Mayr G, De La Vega FM, Briggs J, Gunther S, Prescott NJ, Onnie CM, Hasler R, Sipos B, Folsch UR, Lengauer T, Platzer M, Mathew CG, Krawczak M and Schreiber S. (2007) A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. Nat Genet, 39: 207-211.
35. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, Roberts RG, Nimmo ER, Cummings FR, Soars D, Drummond H, Lees CW, Khawaja SA, Bagnall R, Burke DA, Todhunter CE, Ahmad T, Onnie CM, McArdle W, Strachan D, Bethel G, Bryan C, Lewis CM, Deloukas P, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Satsangi J, Mansfield JC, Wellcome Trust Case Control C, Cardon L and Mathew CG. (2007) Sequence variants in the autophagy gene IRGM and

multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. Nat Genet, 39: 830-832.

36. Lakatos PL, Szamosi T, Szilvasi A, Molnar E, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Tordai A, Andrikovics H and Hungarian IBDSG. (2008) ATG16L1 and IL23 receptor (IL23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients. Dig Liver Dis, 40: 867-873.
37. Lakatos PL, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Osterreicher C, Tulassay Z, Molnar T, Reinisch W, Papp J, Mozsik G, Ferenci P and Hungarian IBDSG. (2005) Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. World J Gastroenterol, 11: 1489-1495.
38. Lakatos P. A gyulladásos bélbetegségek genetikai háttere. In: Á. Kovács, Lakatos, L, editor. Gyulladásos bélbetegségek. Budapest: Medicina Kiadó; 2011. p. 35-42.
39. Lakatos L and Lakatos PL. (2006) Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? Postgrad Med J, 82: 332-337.
40. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC and Mayberry JF. (1992) Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. Gut, 33: 687-693.
41. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L and van Blankenstein M. (1996) Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut, 39: 690-697.
42. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonova O, Vind I, Avnstrom S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Bjornsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Inca R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Mihu I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P and for the E-g. (2013) East-West gradient in the incidence of

inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut Apr 20. 10.1136/gutjnl-2013-304636.

43. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A and Rawsthorne P. (2001) Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Epidemiol, 154: 328-335.
44. Green C, Elliott L, Beaudoin C and Bernstein CN. (2006) A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. Am J Epidemiol, 164: 615-623.
45. Ekbom A, Helmick C, Zack M and Adami HO. (1991) The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. Gastroenterology, 100: 350-358.
46. Siew CN, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF, Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel D. (2013) Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Gut, 62: 630-649.
47. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Szita I, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS and Lakatos L. (2013) Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. Inflamm Bowel Dis, 19: 1010-1017.
48. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, Garcia-Sanchez V, Marin-Jimenez I, Menchen L, Barreiro-de Acosta M, Bastida G, Garcia S, Gento E, Ginard D, Gomollon F, Arroyo M, Monfort D, Garcia-Planella E, Gonzalez B, Loras C, Agusti C, Figueroa C, Sans M, Tabacrohn Study Group of Geteccu SWGiCsD and Ulcerative C. (2013) Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study. Inflamm Bowel Dis, 19: 23-29.
49. Andersson RE, Olaison G, Tysk C and Ekbom A. (2001) Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med, 344: 808-814.
50. Levine A and Wine E. (2013) Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: clues to the impact of diet on disease pathogenesis. Inflamm Bowel Dis, 19: 1322-1329.

51. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J and Wilson DC. (2009) Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr, 155: 421-426.
52. Shaw SY, Blanchard JF and Bernstein CN. (2010) Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, 105: 2687-2692.
53. Sawczenko A and Sandhu BK. (2003) Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. Arch Dis Child, 88: 995-1000.
54. 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 and Hyams JS. (2009) Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis, 15: 383-387.
55. B. Kovács J, Nagy, A., Szabó, A., Lőrincz, M. (2011) Felnőni Crohn-betegséggel. Orv Hetil, 152: 546-554.
56. Malaty HM, Abraham BP, Mehta S, Garnett EA and Ferry GD. (2013) The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up population-based cohort study. Clin Exp Gastroenterol, 6: 77-83.
57. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J and Lakatos PL. (2010) Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 22: 872-879.
58. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS and Lakatos L. (2012) Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. Am J Gastroenterol, 107: 579-588.
59. Veres G. (2008) A gyermekkori krónikus gyulladásos bélbetegségek (IBD) sajátosságai. Magy Belorv Arch, 61: 452-459.

60. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P and Lakatos PL. (2006) Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. Inflamm Bowel Dis, 12: 205-211.
61. Jose FA and Heyman MB. (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 46: 124-133.
62. Williams H, Walker D and Orchard TR. (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep, 10: 597-605.
63. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Kirschner BS, Cohen SA, Gold BD, Abramson O and Heyman MB. (2009) Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, 15: 63-68.
64. Greenstein AJ, Janowitz HD and Sachar DB. (1976) The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine (Baltimore), 55: 401-412.
65. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI and Jewell DP. (2002) Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. Gastroenterology, 123: 714-718.
66. Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H, de Vlam K, Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, Belaiche J and De Vos M. (2008) Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol, 23: 132-137.
67. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A and Porro GB. (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis, 40 Suppl 2: S253-259.
68. Peeters AJ, van den Wall Bake AW, Daha MR and Breeveld FC. (1990) Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes. Ann Rheum Dis, 49: 638-640.
69. Das KM. (1999) Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. Dig Dis Sci, 44: 1-13.

70. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P and Yu N. (2001) The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol, 96: 1116-1122.
71. Repiso A, Alcantara M, Munoz-Rosas C, Rodriguez-Merlo R, Perez-Grueso MJ, Carrobles JM and Martinez-Potenciano JL. (2006) Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. Rev Esp Enferm Dig, 98: 510-517.
72. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A and Lakatos PL. (2003) Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. World J Gastroenterol, 9: 2300-2307.
73. Hope B SR, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, O'Driscoll, K, Quinn S, Hussey S, Bourke B. (2012) Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. Arch Dis Child, 97: 590-594.
74. 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 and Crandall W. (2010) Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 51: 140-145.
75. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC and ESPGHAN EPIWGo. (2013) Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. Inflamm Bowel Dis, 19: 378-385.
76. Levine A. (2009) Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? Dig Dis, 27: 212-214.
77. Ruemmele FM. (2010) Pediatric inflammatory bowel diseases: coming of age. Curr Opin Gastroenterol, 26: 332-336.
78. Shamir R, Phillip M and Levine A. (2007) Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. Inflamm Bowel Dis, 13: 620-628.
79. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T and Griffiths A. (2008) Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, 14: 839-849.

80. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG and Cicala M. (2012) Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. Dig Dis Sci, 57: 1618-1623.
81. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Cohen SA, Abramson O, Ferry GD, Gold BD, Winter HS, Baldassano RN, Smith T and Heyman MB. (2008) Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease. Am J Gastroenterol, 103: 2092-2098.
82. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, Ruemmele FM and Cosnes J. (2010) Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. Inflamm Bowel Dis, 16: 953-961.
83. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA and Bernstein CN. (2013) Younger age at diagnosis is associated with pan-enteric, but not more aggressive, Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 12: 72-79.
84. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology H and Nutrition. (2005) Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 41: 1-7.
85. Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR and Seidman EG. (2001) Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, 96: 758-765.
86. 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 IBDRA, Pediatric IBDCRG and Wisconsin Pediatric IBDA. (2008) Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. Clin Gastroenterol Hepatol, 6: 1105-1111.
87. 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 IBDSG and Lakatos PL. (2007) Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behavior and NOD2/CARD15

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

88. 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 IBDSG and Lakatos PL. (2008) New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. Am J Gastroenterol, 103: 665-681.
89. Kovacs M, Papp M, Lakatos PL, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Muller KE, Dezsofi A, Arato A and Veres G. (2013) Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in patients with Crohn disease. J Crohns Colitis, 7: 134-141.
90. Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Muller KE, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Dezsofi A, Arato A and Veres G. (2012) Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 55: 429-435.
91. 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 and Hungarian IBDSG. (2009) Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. Inflamm Bowel Dis, 15: 365-374.
92. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D and Vaos G. (2013) Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. Dig Dis Sci, 58: 309-319.
93. Vermeire S, Van Assche G and Rutgeerts P. (2006) Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut, 55: 426-431.
94. Desai D FW, Sandborn WJ. (2007) Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, 25: 247-255.

95. Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ and Link R. (2012) C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. Aliment Pharmacol Ther, 35: 568-576.
96. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lemann M, Mary JY and Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires D. (2006) A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis, 12: 551-557.
97. Azad S, Sood N and Sood A. (2011) Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. Saudi J Gastroenterol, 17: 194-198.
98. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A and Vavricka S. (2012) Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. Digestion, 86 Suppl 1: 28-35.
99. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B and Group IS. (2008) C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut, 57: 1518-1523.
100. Nagy F. Hagyományos endoszkópia. In: Á. Kovács, Lakatos L., editor. Gyulladásos bélbetegségek. Budapest: Medicina Kiadó; 2011. p. 107-112.
101. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO and Van Assche G. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis, 6: 965-990.
102. North American Society for Pediatric Gastroenterology H, Nutrition, Colitis Foundation of A, 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 and Russo PA. (2007) 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, 44: 653-674.

103. Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Saleh AR and Murphy MS. (2001) Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 32: 443-448.
104. Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD and Day AS. (2005) Role of esophagogastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol, 20: 1696-1700.
105. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, Walker-Smith JA, Thomson M and Srivistrava A. (2004) Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 39: 257-261.
106. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR and Fitzgerald JF. (2002) The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 35: 636-640.
107. Hori K, Ikeuchi H, Nakano H, Uchino M, Tomita T, Ohda Y, Hida N, Matsumoto T, Fukuda Y and Miwa H. (2008) Gastroduodenitis associated with ulcerative colitis. J Gastroenterol, 43: 193-201.
108. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN and Piccoli DA. (2008) Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 46: 392-398.
109. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro 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 and Silverberg MS. (2006) Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. Am J Gastroenterol, 101: 1012-1023.
110. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, Langholz E, Thomsen OO and Munkholm P. (2007) 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 Dis, 13: 481-489.

111. Vind I, Riis, L., Jess, T., Knudsen, E., Pedersen, N., Elkjær,M., Bak I., Nørregaard, P., Moesgaard, F., Bendtsen, F. Munkholm, P., and the DCCD study group. (2006) Increasing 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 101: 1274-1282.
112. Tiszlavicz L. A gyulladásos bélbetegségek patológiája. In: Á. Kovács, Lakatos L., editor. Gyulladásos bélbetegségek. 2011: Medicina Kiadó; 2011. p. 119-132.
113. Freeman HJ. (2007) Granuloma-positive Crohn's disease. Can J Gastroenterol, 21: 583-587.
114. Cullen G, O'Toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM and O'Donoghue D P. (2007) Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis, 13: 1369-1373.
115. Rubio CA, Orrego A, Nesi G and Finkel Y. (2007) Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. J Clin Pathol, 60: 1268-1272.
116. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamaillard M, Jannot AS, Thomas G, Hugot JP, Group E-I, Group E and Group G. (2002) CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet, 70: 845-857.
117. Janssen CE, Rose CD, De Hertogh G, Martin TM, Bader Meunier B, Cimaz R, Harjacek M, Quartier P, Ten Cate R, Thomee C, Desmet VJ, Fischer A, Roskams T and Wouters CH. (2012) Morphologic and immunohistochemical characterization of granulomas in the nucleotide oligomerization domain 2-related disorders Blau syndrome and Crohn disease. J Allergy Clin Immunol, 129: 1076-1084.
118. Brinar M, Vermeire S, Cleynen I, Lemmens B, Sagaert X, Henckaerts L, Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P and De Hertogh G. (2012) Genetic variants in autophagy-related genes and granuloma formation in a cohort of surgically treated Crohn's disease patients. J Crohns Colitis, 6: 43-50.

119. Keller KM, Bender SW, Kirchmann H, Ball F, Schmitz-Moormann P, Wirth S and Baumann W. (1990) Diagnostic significance of epithelioid granulomas in Crohn's disease in children. Multicenter Paediatric Crohn's Disease Study Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 10: 27-32.
120. Mazor Y, Karban A, Nesher S, Weiss B, Leshinsky-Silver E, Levine A and Eliakim R. (2010) Granulomas in Crohn's disease: are newly discovered genetic variants involved? J Crohns Colitis, 4: 438-443.
121. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, Dartois-Hoguin M, Girardot PM, Jouanolle H, Kerneis J, Le Verger JC, Louvain V, Politis J, Richecoeur M, Robaszkiewicz M, Seyrig JA and Abermad. (2005) Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. Gut, 54: 215-222.
122. Denoya P, Canedo J, Berho M, Allende DS, Bennett AE, Rosen L, Hull T and Wexner SD. (2011) Granulomas in Crohn's disease: does progression through the bowel layers affect presentation or predict recurrence? Colorectal Dis, 13: 1142-1147.
123. Molnar T, Tiszlavicz L, Gyulai C, Nagy F and Lonovics J. (2005) Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. World J Gastroenterol, 11: 3118-3121.
124. Markowitz J, Kahn E and Daum F. (1989) Prognostic significance of epithelioid granulomas found in rectosigmoid biopsies at the initial presentation of pediatric Crohn's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 9: 182-186.
125. Sauer CG, Kugathasan S, Martin DR and Applegate KE. (2011) Medical radiation exposure in children with inflammatory bowel disease estimates high cumulative doses. Inflamm Bowel Dis, 17: 2326-2332.
126. Gee MS, Nimkin K, Hsu M, Israel EJ, Biller JA, Katz AJ, Mino-Kenudson M and Harisinghani MG. (2011) Prospective evaluation of MR enterography as the primary imaging modality for pediatric Crohn disease assessment. Am J Roentgenol, 197: 224-231.
127. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, Pellise M, Ayuso C, Ricart E, Donoso L and Panes J. (2009) Magnetic resonance for

assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. Gut, 58: 1113-1120.

128. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ and Sutherland LR. (2000) A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis, 6: 8-15.
129. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M and Hyams JS. (2011) Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis, 17: 1314-1321.
130. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT and et al. (1991) Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 12: 439-447.
131. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Jr., Colletti RB, Dubinsky M, Kierkus J, Rosh J, Wang Y, Huang B, Bittle B, Marshall M and Lazar A. (2012) Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. Gastroenterology, 143: 365-374 e362.
132. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH and Griffiths AM. (2007) Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. Gastroenterology, 133: 423-432.
133. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johanns J, Damaraju L, Blank M and Hyams J. (2013) Endoscopic and Clinical Variables That Predict Sustained Remission in Children With Ulcerative Colitis Treated With Infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol, 11: 1460-1465.
134. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM, European Cs, Colitis O, European Society for Paediatric Gastroenterology H and Nutrition. (2012) Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and

ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 55: 340-361.

135. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollon F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP, European Cs and Colitis O. (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis, 4: 28-62.
136. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT and Baird AE. (2000) Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 31: 8-15.
137. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, Russo PM and Cucchiara S. (2006) Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. Clin Gastroenterol Hepatol, 4: 744-753.
138. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, Dubinsky M, Alex G, Baldassano RN, Langer JC, Shamberger R, Hyams JS, Cucchiara S, Bousvaros A, Escher JC, Markowitz J, Wilson DC, van Assche G, Russell RK, European Cs, Colitis O, Porto Ibd Working Group ESoPGH and Nutrition. (2011) Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Am J Gastroenterol, 106: 574-588.
139. Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, Solyom E, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Tomsits E, Csoszanszky N, Balogh M, Vass N, Bodi P, Dezsofi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Szucs D, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G and Hungarian IBDRG. (2012) Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. J Crohns Colitis, 6: 86-94.
140. Urlep D, Trop TK, Blagus R and Orel R. (2013 Oct 16. [Epub ahead of print]) Incidence and Phenotypic Characteristics of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in the North-eastern Slovenia, 2002-2010. J Pediatr Gastroenterol Nutr.

141. Benchimol EI, Guttmann A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, Howard J, Guan J and To T. (2009) Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. Gut, 58: 1490-1497.
142. Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL and Auvinen A. (2011) Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. Inflamm Bowel Dis, 17: 1778-1783.
143. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z and Lakatos PL. (2013) New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. Dig Liver Dis, 45: 269-276.
144. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Vegh Z, Veres G, Muller KE, Golovics PA, Kiss LS, Mandel MD and Lakatos PL. (2014) Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. Dig Liver Dis.
145. Pozler O, Maly J, Bonova O, Dedek P, Fruhauf P, Havlickova A, Janatova T, Jimramovsky F, Klimova L, Klusacek D, Kocourkova D, Kolek A, Kotalova R, Marx D, Nevoral J, Petro R, Petru O, Plasilova I, Seidl Z, Sekyrova I, Semendak N, Schreierova I, Stanek J, Sykora J, Sulakova A, Toukalkova L, Travnickova R, Volf V, Zahradnicek L and Zeniskova I. (2006) Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 42: 186-189.
146. Orel R, Kamhi T, Vidmar G and Mamula P. (2009) Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 48: 579-586.
147. Karolewska-Bochenek K L-PI, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, Radzikowski A, Landowski P, Krzesiek E, Ignys I, Fyderek K, Czerwionka-Szaflarska M, Jarocka-Cyrta E. (2009) Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. Digestion, 79: 121-129.
148. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, Jakobsen M, Kramer I, Czernia-Mazurkiewicz J and Wewer V. (2011) Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and

compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. Inflamm Bowel Dis, 17: 2541-2550.

149. Kugathasan S JR, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S, San Pablo W Jr, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett MT, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion DG, Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. (2003) Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. J Pediatrics, 143: 525-531.
150. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset WM, Reynish EL, Drummond HE, Anderson NH, Van Limbergen J, Russell RK, Satsangi J and Wilson DC. (2012) Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. Inflamm Bowel Dis, 18: 999-1005.
151. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C and Ferry GD. (2010) Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 50: 27-31.
152. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, Aamodt G, Schreiber S, Vatn MH and Group I-I. (2009) A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol, 44: 446-456.
153. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S and Hildebrand H. (2013) Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 57: 29-34.
154. van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JA, Escher JC, Pereira RR and Derkx HH. (2004) The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 38: 302-307.
155. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, Barca S, Barera G, Bascietto F, Berni Canani R, Calacoci M, Campanozzi A, Castellucci G, Catassi C, Colombo M, Covoni MR, Cucchiara S, D'Altilia MR, De Angelis GL, De Virgilis S, Di Ciommo V, Fontana M, Guariso G, Knafelz D, Lambertini A, Licciardi S, Lionetti P, Liotta L, Lombardi G, Maestri L, Martelossi S, Mastella G,

Oderda G, Perini R, Pesce F, Ravelli A, Roggero P, Romano C, Rotolo N, Rutigliano V, Scotta S, Sferlazzas C, Staiano A, Ventura A and Zaniboni MG. (2008) Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). Inflamm Bowel Dis, 14: 1246-1252.

156. Biank V, Broeckel U and Kugathasan S. (2007) Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. Inflamm Bowel Dis, 13: 1430-1438.
157. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH, Mellgard B, Koch WA, Rosenstiel P, Albrecht M, Croucher PJ, Seegert D, Nikolaus S, Hampe J, Lengauer T, Pierrou S, Foelsch UR, Mathew CG, Lagerstrom-Fermer M and Schreiber S. (2004) Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. Nat Genet, 36: 476-480.
158. Sagiv-Friedgut K, Karban A, Weiss B, Shaoul R, Shamir R, Bujanover Y, Reif S, Boaz M, Shani I, Levine A and Leshinsky-Silver E. (2010) Early-onset Crohn disease is associated with male sex and a polymorphism in the IL-6 promoter. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 50: 22-26.
159. Fisher SA, Hampe J, Macpherson AJ, Forbes A, Lennard-Jones JE, Schreiber S, Curran ME, Mathew CG and Lewis CM. (2002) Sex stratification of an inflammatory bowel disease genome search shows male-specific linkage to the HLA region of chromosome 6. Eur J Hum Genet, 10: 259-265.
160. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C and Colombel JF. (2008) Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. Gastroenterology, 135: 1106-1113.
161. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A and Lakatos PL. (2003) Extra-intestinal manifestation of IBD in Veszprem county (of Hungary): results of a 25-years follow-up study. Orv Hetil, 144: 1965-1975.
162. Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, van Tilburg AJ, Tang TJ, Smalbraak H, Bruin KF, Lindenburg F, Peyrin-Biroulet L, van der Woude CJ and on behalf of the Dutch Delta IBDG. (2013) Phenotype of Inflammatory Bowel Disease at Diagnosis in the Netherlands: A Population-based Inception Cohort Study (the Delta Cohort). Inflamm Bowel Dis, 19: 2215-2222.

163. Guariso G, Gasparetto M, Visona Dalla Pozza L, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, Brotto F and Facchin P. (2010) Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 51: 698-707.
164. Orchard T. (2003) Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep, 5: 512-517.
165. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S and Diaz-Rubio M. (2005) Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. Med Clin (Barc), 125: 297-300.
166. Pierik M, De Hertogh G, Vermeire S, Van Assche G, Van Eyken P, Joossens S, Claessens G, Vlietinck R, Rutgeerts P and Geboes K. (2005) Epithelioid granulomas, pattern recognition receptors, and phenotypes of Crohn's disease. Gut, 54: 223-227.
167. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA and Binder V. (1997) Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. Scand J Gastroenterol, 32: 139-147.
168. 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 and Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research G. (2007) Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. Pediatrics, 119: 1113-1119.
169. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T and El-Serag HB. (2005) Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. J Pediatr, 146: 35-40.
170. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G and Baumann R. (2006) Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 4: 882-887.
171. Tsampalieros A, Griffiths A, Barrowman N and Mack D. (2011) Use of C-Reactive protein in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. J Pediatr, 159: 340-342.

172. Sidoroff M KR, Raivio T, Savilahti E, Kolho KL. (2010) High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. World J Gastroent, 16: 2901-2906.
173. Tilakaratne S, Lemberg DA, Leach ST and Day AS. (2010) C-reactive protein and disease activity in children with Crohn's disease. Dig Dis Sci, 55: 131-136.
174. Meinzer U, Idestrom M, Alberti C, Peuchmaur M, Belarbi N, Bellaiche M, Mougenot JF, Cezard JP, Finkel Y and Hugot JP. (2005) Ileal involvement is age dependent in pediatric Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis, 11: 639-644.
175. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias JA, Escher JC and ESPGHAN EPIWGo. (2012) Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 54: 374-380.
176. Berrebi D, Languepin J, Ferkdadji L, Foussat A, De Lagausie P, Paris R, Emilie D, Mougenot JF, Cezard JP, Navarro J and Peuchmaur M. (2003) Cytokines, chemokine receptors, and homing molecule distribution in the rectum and stomach of pediatric patients with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 37: 300-308.
177. Hummel TZ, ten Kate FJ, Reitsma JB, Benninga MA and Kindermann A. (2012) Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 54: 753-757.
178. Crocco S, Martelossi S, Giurici N, Villanacci V and Ventura A. (2012) Upper gastrointestinal involvement in paediatric onset Crohn's disease: prevalence and clinical implications. J Crohns Colitis, 6: 51-55.
179. Dubner SE, Shults J, Baldassano RN, Zemel BS, Thayu M, Burnham JM, Herskovitz RM, Howard KM and Leonard MB. (2009) Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. Gastroenterology, 136: 123-130.
180. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, Otley A, Kugathasan S, Evans J, Bousvaros A, Moyer MS, Wyllie R, Oliva-Hemker M, Carvalho R, Crandall W, Keljo D, Walters TD, LeLeiko N and Hyams J. (2009) Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 48: 168-174.

181. Virta LJ and Kolho KL. (2012) Trends in early outpatient drug therapy in pediatric inflammatory bowel disease in Finland: a nationwide register-based study in 1999-2009. ISRN Gastroenterol, 2012: 462642.
182. Mesker T, van Rheenen PF, Norbruis OF, Uitentuis J, Waalkens HJ, Gonera G, van Overbeek LA, Butler J and Rings EH. (2009) Pediatric Crohn's disease activity at diagnosis, its influence on pediatrician's prescribing behavior, and clinical outcome 5 years later. Inflamm Bowel Dis, 15: 1670-1677.
183. Kappelman MD, Bousvaros A, Hyams J, Markowitz J, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Rosh J, Otley A, Mack D, Griffiths A, Evans J, Grand R, Langton C, Kleinman K and Finkelstein JA. (2007) Intercenter variation in initial management of children with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis, 13: 890-895.
184. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, Pfefferkorn M, Mezoff A, Rosh J, Tolia V, Otley A, Griffiths A, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Wyllie R, Rothbaum R, Bousvaros A, Del Rosario JF, Hale S, Lerer T and Pediatric IBDCRG. (2006) Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 4: 1124-1129.
185. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J and Wilson DC. (2008) Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 135: 1114-1122.
186. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, Ferry GD, Smith T, Abramson O, Gold BD and Heyman MB. (2006) Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. Gastroenterology, 130: 1069-1077.
187. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P and Wewer V. (2009) Paediatric inflammatory bowel disease during a 44-year period in Copenhagen County: occurrence, course and prognosis--a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. Eur J Gastroenterol Hepatol, 21: 1291-1301.
188. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, Dupas JL, Savoye G, Balde M, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Salomez JL,

Turck D and Colombel JF. (2009) The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol, 104: 2080-2088.

189. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT and Hawthorne AB. (2010) Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. Gut, 59: 1200-1206.
190. Vind I RL, Jess T, et al. (2006) Increasing 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 101: 1274-1282.
191. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L and Hildebrand H. (2000) Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 30: 259-264.
192. Lakatos PL and Kiss LS. (2010) Is the disease course predictable in inflammatory bowel diseases? World J Gastroenterol, 16: 2591-2599.
193. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP and Derkx HH. (2003) A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 36: 90-95.
194. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Paintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M and Groupe D'etudes Therapeutiques Des Affections Inflammatoires D. (2012) Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. Gastroenterology, 142: 63-70
195. Jacobstein DA, Mamula P, Markowitz JE, Leonard M and Baldassano RN. (2006) Predictors of immunomodulator use as early therapy in pediatric Crohn's disease. J Clin Gastroenterol, 40: 145-148.
196. Lee HJ, Jung ES, Lee JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH and Cheon JH. (2012) Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis. Hepatogastroenterology, 59: 1415-1420.

197. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, Ransil B, Wild G, Cohen A, Edwardes MD and Stevens AC. (2001) Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. Gastroenterology, 120: 13-20.

9. Saját publikációk jegyzéke

Értekezés témájában megjelent publikációk

1. Müller KE, HUPIR csoport, Veres G. (2013) A gyermekkori gyulladásos bélbetegségek hazai regiszterének (HUPIR) eredményei és az 5 éves nyomonkövetés hatása a diagnosztikai gyakorlatra. Magy Belorv Arch, 66:215–222.
2. Müller KE, Magyar Gyermek IBD Regiszter résztvevői, Arató A. Veres G. (2013) Alapvető laboratóriumi vizsgálatok jelentősége gyermekkori IBD-ben. Gyermekorvos Továbbképzés, 4:175-179.
3. Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Veres G. (2013) Frequency and characteristics of granulomas in 368 pediatric patients with Crohn's disease. Orv Hetil, 154:1702-8.
4. Müller KE, Veres Gábor. (2013) Gyermekkori gyulladásos bélbetegségek jellegzetességei a HUPIR tükrében (2007-2011). Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 19:38-41.
5. Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Veres G. (2014) Incidence and Paris Classification of pediatric inflammatory bowel disease Gastroenterol Res Pract, p. Art ID 904307. IF:1,615
6. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, Kovács JB, Várkonyi A, Szűcs D, Szakos E, Sólyom E, Kovács M, Polgár M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Tóth G, Horváth A, Tárnok A, Csoszánszki N, Balogh M, Vass N, Bódi P, Dezsőfi A, Gárdos L, Micskey E, Papp M, Cseh A, Szabó D, Vörös P, Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres G. (2013) Incidence; Paris Classification and follow-up in a nationwide; incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroent Nutr, 57:576-82. (IF: 2,196)
7. Kovacs M, Müller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, 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 D, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G. (2012) Diagnostic yield of upper

endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. J Crohns Colitis, 6:86-94. (IF: 3,385)

8. Kovács M, Müller KE, Veres G, a Magyar Gyermek IBD regiszter résztvevői. (2010) A felső endoszkópia jelentősége a gyermekkori gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekekben. Gyermekgyógyászat, 61:98-104.
9. Müller KE, a Magyar Gyermek IBD Regiszter részvevői, Veres G. (2010) Az extraintesztinális manifesztáció gyakorisága a gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermeknél a Magyar Gyermek IBD Regiszter 2008-as adatai alapján. Gyermekgyógyászat, 61:15-21.

Összesített IF: 7,196

A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények

1. Szabó D, Kökönyei G, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Lakatos PL, Papp M, Lovász BD, Golovics PA, Cseh A, Veres G. (2014) Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease. J Crohns Colitis, Jan 13. pii: S1873-9946(13)00453-4. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.020. [Epub ahead of print] (IF: 2,298)
2. Kocsis D, Béres N, Veres G, Szabó D, Müller KE, Arató A, Juhász M (2014). A coeliakia genetikai és epigenetikai vonatkozásai. Orv Hetilap, 155:83-8.
3. Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Müller KE, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Dezsofi A, Arato A, Veres G. (2012) Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroent Nutr, 55:429-435. (IF: 2,298)
4. Kovacs M, Papp M, Lakatos PL, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Müller KE, Dezsofi A, Arato A, Veres G. (2013) Low mannose-binding lectin (MBL) is associated with paediatric inflammatory bowel diseases and ileal involvement in paients with Crohn disease. J Crohns Colitis, 7:134-141. (IF: 2,566)
5. Müller KE, Arató A, Lakatos PL, Papp M, Veres G. (2013) Foreign body impaction in the sigmoid colon: a twenty euro bet. World J Gastroenterol, 19:3892-4. (IF: 2,471)
6. Molnár K, Pintér P, Győrffy H, Cseh Á, Müller KE, Arató A, Veres G. (2013) Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. Word J Gastroent, 19: 3824-30. (IF: 2,471)
7. Müller KE, Szabó D, Béres N, Boros K, Veres G. (2013) A csecsemőkori hematochezia Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 18: 33-35.
8. Müller KE. (2013) A gyermekkori eosinophil oesophagitis háromféle diétás terápiája. Gyermekgyógyászati továbbképző szemle, 18: 92-93.

9. Hajósi-Kalcakosz Sz, Müller KE, Rudas G, Szabó D, Cseh Á, Arató A, Veres G. (2013) A mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) alsó endoszkópiával történő összehasonlító elemzése gyermekkori gyulladásos bélbetegségben. Gyermekgyógyászat, 64: 80-84.
10. Müller KE, Arató A, STRONG résztvevők, Veres G. (2012) STRONG-felmérés – Gyermekkori malnutríció prevalenciája Magyarországon. Gyermekgyógyászat**,** 63: 120-123.
11. Müller KE, Arató A, A STRONG résztvevői, Veres G. (2012) STRONG felmérés: malnutríció-rizikó Magyarországon. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 11: 15-17.
12. Szabó D, Arató A, Dezsőfi A, Molnár K, Müller KE, Veres G. (2011) Rövid távú infliximab kezelés hatása Crohn-beteg gyermekekben. Gyermekgyógyászat, 62: 297-301.
13. Veres G, Szabo D, Varkonyi A, Tari B, Polgar M, B Kovacs J, Horvath A, Tomsits E, Tokodi I, Bodanszky H, Dezsofi A, Szakos E, Vass N, Ruszinko V, Kovacs M, Müller KE, Arato A. (2010) Crohn-beteg gyermekek infliximab kezelésének kezdeti tapasztalatai hazánkban. Orv Hetilap, 151: 179-183.
14. Szabó A, Müller KE, Arató A, Veres G. (2010) Rövid bél szindróma - esetismertetés és rövid összefoglaló. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 15: 166-168.
15. Müller KE, Müller K, Dezsofi A, Kis E, Mattyus I, Veres G, Arato A, Szonyi L. (2008) A vena portae elzáródása miatt kialakult portalis hypertensio Turner-szindrómás gyermekben. Orv Hetilap, 149: 1079-1084.
16. Müller KE, Arató A, Szőnyi L, Verebély T, Dezsőfi A, Bodánszky H, Horváth Á, Veres G. (2007) Recidiváló Helicobacter pylori fertőzés és sebészeti teendőt nem igénylő szabad hasi levegő. Gyermekgyógyászat, 58: 367-371.

Összesített IF: 12,1

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Tulassay Tivadar Professzor úrnak, az I. Sz. Gyermekklinika korábbi igazgatójának, hogy lehetőséget kaptam, hogy az I. sz. Gyermekklinikán sajátíthassam el a gyermekgyógyászatot, megismerkedhettem a gyulladásos bélbetegek ellátásával, és lehetővé tette PhD dolgozatom megírását.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Veres Gábornak, hogy pályámon elindított. Hálás vagyok, hogy munkámat, szakmai fejlődésemet mindvégig barátian, tanácsokkal látta el, irányt mutatott mind a gyermekgyógyászati gondolkodás elsajátítására.

Köszönettel tartozom az ország 27 IBD-vel foglakozó egészségügyi centrumában dolgozóknak áldozatos és önzetlen munkájukért, mellyel az IBD regiszter működését biztosítják.

Hálás vagyok Dr. Lakatos Péternek, aki önzetlenül segített az adatok feldolgozásában és észrevételeivel, tanácsaival segített a kapott eredmények értelmezésében.

Köszönettel tartozom Dr. Kovács Mártának, akivel az adatok feldolgozásán közösen dolgozhattam, és példaként szolgált számomra magatartásával és gondolkodásmódjával.

Köszönöm Dr. Cseh Áronnak az adatok feldolgozásában és értelmezésében nyújtott segítségét és végtelennek tűnő türelmét.

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

Köszönöm Dr. Dezsőfi Antalnak, dr. Molnár Krisztának, dr. Szabó Dolóresznek és dr. Papp Máriának a HUPIR koordinátori munkámban és a doktori értekezésem létrehozása során nyújtott segítségét, biztatását.

Végül, de mindenekelőtt hálásan köszönöm Férjem rendületlen támogatását és biztos hátterét, mely nélkül e munka nem jöhetett volna létre.

11. Függelék

HUPIR résztvevői:

dr. Arató András, dr. Dezsőfi Antal, dr. Veres Gábor I. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

dr. B. Kovács Judit, dr. Polgár Marianne, Heim-Madarász Kórház, Budapest,

dr. Balogh Márta, Markusovszky Kórház, Szombathely

dr. Bódi Piroska, Pándy Kórház, Gyula,

dr. Czelecz Judit, dr. Szigeti Katalin, Bethesda Gyermekkórház, Budapest

dr. Gárdos László, Zala Megyei Kórház,Zalaegerszeg

dr. Guthy Ildikó, dr. Tomcsa Gabriella, Jósa András Kórház, Nyíregyháza

dr. Horváth Ágnes, Csolnoky Kórház, Veszprém

dr. Kis Ildikó, Szt. Borbála Kórház, Tatabánya,

dr. Kovács Márta, Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr

dr. Micskey Éva, Budai Gyermekkórház, Budapest

dr. Nemes Éva, Gyermekgyógyászati Intézet, Debreceni Egyetem OEC, Debrecen

dr. Pollák, Éva Magyar Kórház, Ajka

dr. Rosta Ildikó, Schweitzer A. Kórház, Hatvan

dr. Tárnok András, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

dr. Tokodi István, Szt. György Kórház, Székesfehérvár

dr. Tomsits Erika, dr. Csoszánszki Noémi, II. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

dr. Tóth Gergely, dr. Schultz Károly, dr. Harangi Ferenc, Balassa Kórház, Szekszárd

dr. Szabados Katalin, Hetényi Kórház, Szolnok,

dr. Szakos Erzsébet, dr. Sólyom Enikő, BAZ Megyei Kórház, Miskolc

dr. Szathmári Erzsébet, Kenézy Kórház, Debrecen

dr. Tamás Katalin, Budapest, Hungary;

dr. Tóth András, Szt. László Kórház, Budapest;

dr. Vajdovich Éva, Bugyi Kórház, Szentes

dr. Várkonyi Ágnes, dr. Vass Noémi, dr. Szűcs Dániel Gyermekgyógyászati Klinika, Szent-Györgyi Albert Egyetem, Szeged

I. táblázat Gyermekkori Crohn-betegség aktivitási index (PCDAI)

1. ANAMNÉZIS		
Hasfájás		
	Nincs	0 pont
	Enyhe, aktivitást nem zavar	5 pont
	Súlyosabb, aktivitást zavar	10 pont
Székletszám naponta		
	0-1x, nem véres	0 pont
	1-2x, kissé véres vagy 2-5x, híg	5 pont
	Nagyobb vér, vagy 6-nál több híg, vagy éjjeli hasmenés	10 pont
Gyermek általános állapota („well-being")		
	Jól van, aktív	0 pont
	Időnként rosszul van, aktivitás csökken	5 pont
	Gyengén van, kifejezett aktivitás csökkenés	10 pont
2. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK		
Hematokrit (%): 34 felett: 0 pont; 30-33 között: 2,5 pont; 29 alatt:5 pont		
We*(mm/ó)/CRP (mg/l): 20 alatt: 0 pont; 20-50 között: 2,5 pont; 50 felett: 5 pont		
Albumin (g/l): 35 felett:0 pont; 31-34 között: 5 pont; 30 alatt: 10 pont		
3. FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT		
Súlyfejlődés	Megfelelő gyarapodás	0 pont
	Súlyállás, 1-9% súlycsökkenés	5 pont
	Súlycsökkenés 10% vagy több	10 pont
Hossznövekedés elmaradása		
	1 SD-nél kisebb	0 pont
	1-2 SD között	5 pont
	2 SD-nél nagyobb	10 pont
Has tapintása		
	Nem érzékeny, terime nincs	0 pont
	Érzékenység; vagy terime, hasfájás nélkül	5 pont
	Érzékenység/ hasfájás, tapintható terime	10 pont
Perirectalis elváltozás		
	Nincs:	0 pont,
	1-2 alig váladékozó fistula:	5 pont
	Aktív fistula, tályog:	10 pont
Extraintesztinális manifesztáció**		
	Nincs:	0 pont
	Egy	5 pont
	Kettő vagy több:	10 pont

*We: vörösvértest süllyedés

**38,5 feletti láz min. 3 nap, arthritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum

II. táblázat Gyermekkori colitis ulcerosa aktivitási index (PUCAI)

Hasfájás:	
Nincs	0 pont
Enyhe, aktivitást nem zavar	5 pont
Súlyosabb, aktivitást zavar	10 pont
Rectalis vérzés	
Nincs	0 pont
Kis mennyiség, vér a székletek < felében	10 pont
Kis mennyiség, vér a székletek > felében	20 pont
Nagy mennyiség, legalább a széklet fele vér	30 pont
Széklet konzisztencia	
Formált	0 pont
Részlegesen formált/laza	5 pont
Teljesen laza/híg	10 pont
Napi székletszám	
0-2	0 pont
3-5	5 pont
6-8	10 pont
> 8	15 pont
Éjszakai, felébredést okozó székelés	
Nincs	0 pont
Van	10 pont
Gyermek általános állapota, aktivitása	
Jól van, aktív	0 pont
Időnként rosszul van, aktivitás csökken	5 pont
Gyengén van, kifejezett aktivitás csökkenés	10 pont

HUPIR ADATLAP

Beteg adatai

Sorszám:

Regisztráló orvos:

Melyik országban született?

Neme: ☐ Fiú ☐ Lány

IBD diagnózisa: 2011 év január hó

Panaszok indulása 2000 év január hó

Születési hónap és év: 1992 év január hó

DIAGNÓZIS

☐ **Crohn-betegség** **PCDAI:**

☐ **Colitis ulcerosa** **PUCAI:**

☐ **Indeterminált colitis**

ANAMNÉZIS

Kizárólagos szoptatás: hónapos korig. ☐ Ismeretlen:

Familiaritás (I. fokú rokonság): ☐ Igen ☐ Nem ☐ Ismeretlen

Származás (több válasz is lehet)

☐ Fehér európai ☐ Afrikai/karib

☐ Ázsiai ☐ Arab

☐ Keverék ☐ Egyéb, pl. roma, írja le:

Magasság és testsúly (diagnosis idején):

Magasság: cm Súly (1 tizedesjegyig): kg

Fő panasz(ok) (több válasz is lehet)

☐ Gastrointestinalis tünet (szájtól az anusig)

☐ Hasfájás (krónikus) ☐ Fogyás

☐ Hányás ☐ Hasmenés

☐ Véres széklet

☐ Növekedési elmaradás vagy kései pubertás

☐ Extraintestinalis manifestatio. Diagnózis:

☐ Egyéb tünet, társbetegség, írja le:

Sebészeti műtét ☐ Nem ☐ Igen, írja le:

Egyéb ☐ Nem ☐ Igen, írja le:

Laborok:

CRP: mg/l

Vas: ☐mikromol/l

Thrombocyta: G/L

Haematocrit: %

Endoszkópia előtt két héten belül vett-e be NSAID-ot? ☐ Nem, ☐ Igen, ☐ Nem ismert

Diagnosztika

ENDOSZKÓPIA (Ha a látott elváltozás nincs felsorolva, nincs diagnosztikus jelentősége, nem szükséges a ”negatív” megjelöléseket átírni, elegendő bejelölni, hogy kóros.)

Oesophagus	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Gyomor	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Duodenum	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Term. Ileum	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Cecum	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Colon asc.	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Colon trans.	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Colon desc.	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Sigma	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:
Rectum	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív, negatív, egyéb:

SZÖVETTAN (granuloma = min. 5 epitheloid sejt; Ha a látott elváltozás nincs felsorolva, nincs diagnosztikus jelentősége, nem szükséges a ”negatív” megjelöléseket átírni, elegendő bejelölni, hogy kóros.)

Oesophagus	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:
Gyomor	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:
Duodenum	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:
Term. ileum	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:
Cecum	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:
Colon asc.	☐ Nem volt	☐ Normális	☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:

Colon trans. ☐ Nem volt ☐ Normális ☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:

Colon desc. ☐ Nem volt ☐ Normális ☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:

Sigma ☐ Nem volt ☐ Normális ☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:

Rectum ☐ Nem volt ☐ Normális ☐ Kóros: negatív, negatív, negatív,egyéb:

KÉPALKOTÓ (diagnosztika során és a diagnózis felállítását követő 3 hónapban, csak egy vizsgálat eredménye alapján töltse ki a kérdőívet, ha volt MRI vagy CT ezel elsőbbséget élveznek az UH-val szemben)

☐ Nem volt

☐ Hasi UH ☐ MRI ☐ CT ☐ Kontrasztos passzázs

☐ Egyéb, írja le:

Oesophagus	☐ Normális	☐ Kóros	**Cecum**	☐ Normális	☐ Kóros
Gyomor	☐ Normális	☐ Kóros	**Colon asc.**	☐ Normális	☐ Kóros
Duodenum	☐ Normális	☐ Kóros	**Colon trans.**	☐ Normális	☐ Kóros
Jejunum	☐ Normális	☐ Kóros	**Colon desc.**	☐ Normális	☐ Kóros
Ileum	☐ Normális	☐ Kóros	**Sigma**	☐ Normális	☐ Kóros
Term. Ileum	☐ Normális	☐ Kóros	**Rectum**	☐ Normális	☐ Kóros

Van-e oralis lézió? ☐ Nincs ☐ Van (milyen elváltozás?):

Van –e perianalis lézió? ☐ Nincs ☐ Skin tag ☐ Fissura ☐ Fistula ☐ Abscessus

Van-e intraabdominalis szövődmény? ☐ Nincs ☐ Stenosis, stictura ☐ Fistula ☐ Abscessus

KEZDETI TERÁPIA: 5-ASA, 5-ASA, 5-ASA, 5-ASA, 5-ASA,egyéb:

Opcionális kérdések (javasolt tTG és UBT elvégzése)

Volt-e tTG IgA meghatározás? ☐ nem volt, ☐ igen: ☐ negatív ☐pozitív

Helicobacter pylori: ☐ negatív

☐ pozitív, ☐ biopszia alapján, ☐UBT teszt alapján

☐ nem ismert

EGYÉB MEGJEGYZÉS:

IBD ADATLAP UTÁNKÖVETÉS

(3 hónapos kontrollnál két hét, évenkénti kontrollnál 2 hónap eltérés fogadható el)

Beteg adatai

Sorszám:

IBD diagnózisa: 2007 január
év hó

Regisztráló orvos:

Kontroll időpontja 2007 január
év hó

Neme: ☐Fiú ☐ Lány

Születési dátum: 1992 január
év hó

Diagnózis az IBD megállapításakor: Crohn-betegség

Utánkövetés

1. Továbbra is IBD-nek tartja-e a betegséget?

   ☐ Igen ☐ Nem, új diagnózis:

2. Ha továbbra is IBD-nek tartja a betegséget, változott-e ezen belül a besorolás az elmúlt év során (például indeterminált colitisről vagy colitis ulcerosáról kiderült, hogy Crohn-betegség)?

   ☐ Nem ☐ Igen:

EREDETI DIAGNÓZIS	**MÓDOSULT DIAGNÓZIS**
Crohn-betegség	Crohn-betegség

3. Jelentkezett-e az elmúlt év során:

Extraintestinalis manifestatio	☐ Nem	☐ igen, diagnózis:
Perianalis lézió	☐ Nem	☐ igen, skin tag
Intraabdominalis szövődmény	☐ Nem	☐ igen, stenosis

4. Volt-e az elmúlt egy évben műtéte a betegnek IBD miatt?

   ☐ Igen ☐ Nem

Ha igen, milyen műtét volt: bélrezekció, egyéb:

5. Milyen gyógyszeres kezelést kap a beteg az adott kontroll idején milyen terápiában részesül (több gyógyszer is bejelölhető)

5-ASA (per os)	☐ Igen ☐ Nem
szteroid (szisztémás)	☐ Igen ☐ Nem
szteroid (per recti)	☐ Igen ☐ Nem
Budenofalk	☐ Igen ☐ Nem
azathioprin	☐ Igen ☐ Nem
5-ASA (per recti)	☐ Igen ☐ Nem
Budesonid (per recti)	☐ Igen ☐ Nem
methotrexat	☐ Igen ☐ Nem
infliximab	☐ Igen ☐ Nem
kizárólagos enterális táplálás	☐ Igen ☐ Nem
egyéb (írja le):	

6. Tapasztalt-e az elmúlt évben szteroid dependenciát, refrakteritást?
(Szteroid-rezisztencia: két héten át adekvát dózisban (1-2 mg/ttkg) szteroid adása nem eredményez megfelelő javulást/remissziót. Szteroid dependencia: szteroid adásának abbahagyása után 30 napon belül visszaesés, vagy az adag csökkentésére relapszus következik be.)

Szteroid dependencia	☐ Nem	☐ Igen
Szteroid refrakteritás	☐ Nem	☐ Igen

7. Volt-e relapszusa? ☐ Nem ☐ Igen, hány alkalommal?
(Relapszus – 10 feletti aktivitási index)

8. A betegség aktivitása a kontroll idején:
PCDAI PUCAI

9. Testmagasság és testsúly a kontroll idején:
Testmagasság: cm Testsúly: kg

MEGJEGYZÉS: