

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Immunpatogenezisű tápcsatornai betegségek  
immunológiai és klinikai vonatkozásai**

Dr. Fedor István

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Zöld Éva



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2026.

# **Immunpatogenezisű tápcsatornai betegségek immunológiai és klinikai vonatkozásai**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Fedor István

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és  
Allergológiai Doktori Iskolája keretében

Témavezető:  
Dr. Zöld Éva

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Majoros László, PhD  
Dr. Takács István, PhD

A bírálóbizottság:

elnök:

Prof. Dr. Bácsi Attila, MTA doktora

tagok:

Dr. Nádró Báborka, PhD  
Dr. Laczik Renáta Erika, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2026. február 5. 13:00 óra  
Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet A épület tanterme

## **BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

### **Gyulladásos bélbetegségek**

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) krónikus, immunmediált kórképek, amelyek közé a Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) tartozik. A genetikai hajlam mellett jelentős szerepet játszanak környezeti tényezők és a bél mikrobiom immunrendszerrel való interakciói is. Bár az IBD elsősorban a tápcsatornát érinti, extraintesztinális manifesztációk is megfigyelhetők.

A CD és az UC hasonló klinikai tünetekkel (pl. hasmenés, hasi fájdalom) járnak, de eltérő genetikai és gyulladásos mintázatot mutatnak. Míg a CD a tápcsatorna bármely szakaszát érintheti, az UC csak a vastagbelet. CD esetében a gyulladás szigetszerű, míg UC-nél folyamatosan terjed. A CD transzmurális, míg az UC felületesebb gyulladást okoz.

Az IBD genetikai háttere összetett; Crohn-betegség esetén a NOD2/CARD15 gén, míg colitis ulcerosa esetén az IL23R és HLA-DRA gének mutációi jellemzőek. A genetikai kutatások elősegítik a betegségek jobb megértését és új terápiás célpontok azonosítását.

A bél mikrobiom egyre inkább előtérbe kerül az IBD patogenezisében. A bélflóra összetételének változásai (diszbiózis) fenntarthatják a bél gyulladásos állapotát. A mikrobiom helyreállítása, például probiotikumokkal, egy lehetséges terápiás megközelítés lehet az IBD kezelésében.

Az IBD prevalenciája férfiak és nők körében hasonló, bár Crohn-betegség esetén kissé nagyobb női arányt figyeltek meg, míg UC-nél férfi predominancia látható, különösen az idősebb korcsoportokban. A betegség diagnózisa jellemzően fiatal felnőttkorban történik, de egyes esetek már gyermek- vagy serdülőkorban is megjelennek. A földrajzi eloszlásban Észak-Amerikában és Európában figyelték meg a legmagasabb incidenciát, míg Ázsiában és a Közel-Keleten alacsonyabb arányt jelentettek. A fejlett országokban az új esetek száma stabilizálódott, míg a fejlődő régiókban egyre növekszik az életmódbeli változásokhoz igazodva. Az elmúlt évtizedekben bizonyos betegségterhek, mint például a rokkantsággal korrigált elveszített életévek (disability adjusted life years, DALY) és az elvesztett életévek (years of life lost, YLL), javultak a fejlettebb kezeléseknél köszönhetően.

Az IBD kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel, amely magában foglalja a gyógyszeres terápiákat (pl. aminoszalicilátok, kortikoszteroidok, immunmodulátorok, biológiai szerek) és szükség esetén a sebészeti beavatkozásokat. Az elérhető terápiák lehetőséget

teremtettek a célértéken alapuló (treat-to-target, T2T) kezelési stratégiára. Jelentős előrelépést hoztak a biológiai terápiás készítmények, amelyek lehetővé tették a jobb betegségkontrollt és a remisszió fenntartását, így csökkentve a sebészeti beavatkozások, mint például a bélrezekciósükségességét.

A jelen és jövő kutatásainak célja a precíziós medicina fejlesztése, valamint személyre szabott kezelési stratégiák kialakítása. A genetikai és biomarker kutatások, illetve az új terápiák fejlesztése hozzájárulhat a betegség jobb megértéséhez és kezeléséhez. A környezeti és életmódbeli tényezők szerepének vizsgálata szintén kiemelt fontosságú a prevenció és a kezelés szempontjából.

### **Mikroszkópos colitisek**

A mikroszkópos colitis (MC) a vastagbél krónikus gyulladós betegsége, amely két típusba sorolható: limfocitás colitis (LC) és kollagén colitis (CC). A betegség természetéből adódóan a definitív diagnózis kolonoszkópiával és szövettani vizsgálattal állítható fel. Makroszkóposan a nyálkahártya épnek tűnik, de szövettanilag jellemző gyulladós eltérések láthatók. Limfocitás colitis esetén a fokozott intraepithelialis limfociták jelenléte a domináns, míg kollagén colitisben a szubepithelialis kollagénköteg megvastagodása figyelhető meg. Bár klinikai tüneteikben és kezelésükben átfedések mutatkoznak, az LC és a CC különálló betegségeknek tekinthetők.

A mikroszkópos colitisek kizárólag a bélrendszert érintik, elsősorban idősebb korban jelentkeznek, és általában kevesebb szövődménnyel járnak. Nem növelik a vastagbélrák kialakulásának kockázatát.

A mikroszkópos colitis előfordulása földrajzi eltéréseket mutat, hasonlóan a gyulladós bélbetegségekhez. A nyugati társadalmakban az incidencia az utóbbi években stabilizálódott, míg a fejlődő országokban növekvő tendenciát mutat.

### **Célkitűzés**

Vizsgálataink célja a mikroszkópos colitis (MC) és a gyulladós bélbetegségek (IBD) klinikai jellemzőinek összehasonlítása volt, különös tekintettel a diagnóziskori életkorra, az érintett bélszakaszokra, valamint a társuló autoimmun és allergiás betegségekre. Célunk volt továbbá az MC és az IBD előfordulási és klinikai megjelenésbeli hasonlóságainak és különbségeinek azonosítása, ezáltal hozzájárulva a diagnosztikai és terápiás megközelítések javításához.

- Mikroszkópos colitises betegek társuló autoimmun és allergiás-atópiás betegségeinek leírása.
- Gyulladásos bélbetegségekben (IBD) szenvedő betegek Montreal-klasszifikációjának, az érintett és gyulladt bélszakaszoknak, valamint a klinikai megjelenés közötti kapcsolat leírása.
- IBD-s betegek extraintesztinális manifesztációinak (EIM) és társuló immun-inflammatorikus betegségeinek leírása, különös tekintettel az időbeli lefolyásra, egyes EIM-ek társulására, valamint ezek kapcsolatára az érintett bélszakaszokkal.

## **BETEGEK, MÓDSZEREK**

### **Vizsgálatainkban részt vevő betegek**

A vizsgálatban részt vevő betegek mind egyetlen szakorvos gondozásában álltak a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában, és a 2008–2022 közötti időszakban rögzített dokumentációjukat tekintettük át. Csak azokat a betegeket vettük figyelembe, akiknél definitív IBD vagy MC diagnózis szerepelt a kórtörténetben.

Összesen 103 mikroszkópos colitises és 508 gyulladásos bélbetegséggel (IBD) küzdő beteg adatait dolgoztuk fel. Az MC-csoportban 28 limfocitás colitises (5 férfi, 23 nő) és 75 kollagén colitises (31 férfi, 44 nő) beteg szerepelt. Az 508 IBD-s beteg között 303 Crohn-beteg (133 férfi, 170 nő) és 205 colitis ulcerosás beteg (89 férfi, 116 nő) volt, tehát az IBD-s csoportban összesen 222 férfi és 286 nő szerepelt.

### **Módszerek**

Retrospektív adatgyűjtést végeztünk a korábbi betegdokumentációk alapján. Az MC diagnózist minden beteg esetében szövettani mintavétellel került igazolásra, amelyet két független patológus véleményezett. Az MC-ben szenvedők társuló immun-gyulladásos és allergiás betegségeit illetékes szakorvos diagnosztizálta. Az adatgyűjtés során figyelembe vettük a diagnóziskor fennálló életkort, az immun-gyulladásos és allergiás betegségeket, valamint a leggyakoribb székelési panaszokat (székrekedés, hasmenés).

IBD-s betegek esetében a Montréal-osztályozást, az EIM időbeli megjelenését, a diagnózis életkorát, valamint a társuló autoimmun betegségeket vizsgáltuk. Az IBD diagnózisának megerősítésére bélnyálkahártya-biopsziát és képalkotó vizsgálatokat végeztünk.

Egészséges kontrollcsoportot nem alkalmaztunk, mivel a kutatási célok szempontjából ez nem lett volna releváns, és nem növelte volna a vizsgálatok tudományos értékét.

### **Statisztikai elemzés**

A betegek adatait MS Excel (2019) táblázatban rögzítettük, majd a statisztikai elemzést Excel és Medcalc Software segítségével, deskriptív mutatók alapján végeztük. A csoportok arányait khí-négyzet próbával hasonlítottuk össze, figyelembe véve a kis minták sajátosságait. Több csoport esetén ANOVA-tesztet alkalmaztunk, az életkorok összehasonlításához pedig független mintás t-tesztet használtunk. Az eredmények vizualizálása R-Studio segítségével történt.

A saját adatokat összevetettük a szakirodalomban korábban megjelent eredményekkel, előtérbe helyezve az NCBI PubMed adatbázis frissebb publikációit. Az eredmények értelmezésénél figyelembe vettük a kis betegszám okozta korlátozó tényezőket.

## **EREDMÉNYEK**

### **Mikroszkópos colitisek – ellentmondások a klinikai tünetekben és társuló autoimmun betegségekben**

#### **Mikroszkópos colitises betegeink általános jellemzői**

Vizsgálataink során összesen 103 mikroszkópos colitises beteg (28 limfocitás colitissel és 75 kollagén colitissel diagnosztizált) kórtörténetét elemeztük. A betegek diagnóziskori átlagéletkora eltérő volt: a limfocitás colitises betegek lényegesen fiatalabbak voltak a betegség felismerésekor (44,5 év), mint a kollagén colitisesek (51,9 év). A nemek megoszlása is különbözött: kollagén colitisben kiegyensúlyozottabb volt a férfi-nő arány (1:1,6), míg limfocitás colitisben nagyobb volt a női dominancia (1:4,6). Az autoimmun társbetegségek előfordulása mindkét csoportban hasonló volt: a limfocitás colitisesek 36%-ánál, míg a kollagén colitisesek 40%-ánál fordult elő. Székrekedés a kollagén colitises betegek 39%-ánál jelentkezett, míg limfocitás colitis esetében ez ritkább volt, mindössze 18%-ban, ugyanakkor hasmenés a limfocitás colitises betegek túlnyomó többségénél (82%) fordult elő.

Limfocitás colitis (LC) és kollagén colitis (CC) esetén többször eltérő székelési panaszok voltak jellemzőek. Míg a limfocitás colitises betegek főként hasmenést tapasztaltak, addig a kollagén colitises betegek esetében a székrekedés jelentős előfordulású volt.

## **Autoimmun társbetegségek mikroszkópos colitises betegeinknél**

A mikroszkópos colitises betegek egy jelentős részénél társuló autoimmun betegségek is előfordultak. Az LC és CC betegek közötti eltérés minimális volt, mindkét csoportban hasonló arányban fordultak elő társuló autoimmun betegségek. A limfocitás colitisben szenvedők körében 36%-ban, míg a kollagén colitises betegek között 40%-ban jelentkeztek ilyen társbetegségek. A leggyakoribb társuló autoimmun betegségek közé tartozott a Hashimoto-thyreoiditis, a rheumatoid arthritis, a Sjögren-szindróma és a gluténérzékeny enteropátia (coeliakia).

## **Allergiás – atópiás betegségek mikroszkópos colitises betegeinknél**

A limfocitás colitisben az allergiás és atópiás betegségek előfordulása 21% volt (6 beteg), míg kollagén colitisben ez az arány 28%-nak bizonyult (21 beteg). Az asthma bronchiale és az allergiás rhinitis voltak a leggyakoribb társbetegségek. Az asztmás megbetegedés a limfocitás colitisben szenvedők körében 50%-ban (3 beteg), míg a kollagén colitisben szenvedőknél 43%-ban (9 beteg) fordult elő. Allergiás rhinitis szintén jelentős arányban fordult elő mindkét csoportban: kollagén colitis esetén 48%-ban (10 beteg), míg limfocitás colitis esetén 17%-ban (1 beteg).

A táplálkozási antigénekre specifikus IgE antitestek vizsgálata alapján az esetek 80%-ában nem volt kimutatható ilyen antitest. Pozitív teszt 18 esetben (22,2%) fordult elő. A leggyakrabban kimutatott antitestek földimogyoróra, szójára és paradicsomra irányultak, ezek 33-44%-ban voltak jelen azoknál, akiknél pozitív IgE tesztet regisztráltak.

## **Gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi, időbeli lefolyásuk - eredmények**

### **Betegeink általános jellemzői, érintett bélszakaszok**

Vizsgálatainkban 303 Crohn-betegünk (133 férfi, 170 nő) és 205 colitis ulcerosás betegünk (89 férfi, 116 nő) szerepelt. A Crohn-betegeket átlagosan fiatalabb életkorban diagnosztizálták (32,4 év) az UC-s betegekhez képest (35,0 év), és a különbség statisztikailag szignifikáns volt (2,63 év,  $p = 0,0313$ ). A Crohn-betegek leggyakrabban a Montréal „A” (age) csoportba sorolhatók (17-40 éves kor közötti diagnózis). Az ileum és a vastagbél együttes érintettsége (Montréal L3) volt a leggyakoribb Crohn-betegeink körében, az esetek 42,2%-ában, míg csak

az ileumot érintő gyulladás (Montréal L1) 23,1%-ban fordult elő.

Colitis ulcerosában a disztális vastagbélre lokalizált gyulladás (E1, proctitis) volt a legjellemzőbb: 99 UC-betegünkénél a gyulladás nem terjedt túl a disztális vastagbél-szakaszokon. Kisebb arányban fordult elő a bal colonfél érintettsége (E2; 68 beteg), míg a teljes vastagbélre kiterjedő UC (pancolitis – E3) 37 betegünkénél fordult elő.

A diagnózis életkorában nem volt érdemi eltérés a colitis ulcerosás betegeink csoportjai között. Az E1 (proctitis ulcerosa) csoport (99 beteg) átlagéletkora diagnóziskor  $36,1 \pm 14,55$  év volt, míg az E3 (pancolitis, 37 beteg) esetében  $32,7 \pm 12,2$  év. (95% CI: -8,7192 – 1,9192,  $p = 0,2084$ ).

### **Extraintesztinális manifesztációk CD és UC betegeinknél**

Az extraintesztinális manifesztációk (EIM) előfordulását a Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél hasonlítottuk össze. A Crohn-betegeknél az EIM-ek 41,91%-ban jelentkeztek, míg colitis ulcerosában ez az arány 39,51% volt. A két csoport közötti különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Az extraintesztinális tünetek előfordulása gyakoribb volt nőbetegeinknél, különösen a váz-izomrendszer érintettségét és szembetegségeket (iridocyclitis, episcleritis) figyeltünk meg. A Crohn-betegséghez társuló bőrelváltozások, mint például az erythema nodosum (EN), szintén gyakoribbak voltak.

A vizsgálat során azt is megállapítottuk, hogy az ileo-colonicus Crohn-betegségben szenvedőknél szignifikánsan gyakrabban fordultak elő EIM-ek, míg colitis ulcerosás betegeknél az EIM előfordulása különösen a pancolitis esetében volt magasabb.

### **Érintett bélszakaszok és EIM-ek kapcsolata**

A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeinknél az extraintesztinális manifesztációk (EIM) előfordulása összességében hasonló arányokat mutatott, bár némi különbség volt az érintett bélszakaszok és az EIM-ek előfordulása között. A Crohn-betegek közül a legmagasabb EIM előfordulási arányt az ileo-colonicus (L3) érintettségű betegeknél találtuk (44,53%). Crohn-betegeink különböző Montréal L csoportjai között csekély eltérés volt az EIM-ek előfordulásában. Colitis ulcerosa esetén a pancolitis (E3) és a bal oldali colitis (E2) hasonló EIM előfordulási arányt mutatott (43,24% és 42,65%), míg a proctitisben (E1) szenvedőknél ez az arány 36,3% volt. Az összesített adatok szerint a vastagbél is érintő IBD-s betegeinknél volt leggyakoribb az EIM-ek jelenléte (Crohn L2, L3, colitis ulcerosa). Jellemző módon az EIM-ek kialakulása később történt, mint az IBD diagnózisa. A Crohn-betegség és

colitis ulcerosa betegeinknél az extraintesztinális manifesztációk (EIM) előfordulása összességében hasonló arányokat mutatott, bár némi különbség volt az érintett bélszakaszok és az EIM-ek előfordulása között.

### **Különböző szervrendszerek EIM-jei gondozott IBD-s betegeinknél**

A leggyakoribb extraintesztinális manifesztációk (EIM) a perifériás és axiális ízületi gyulladások voltak. Sacroileitis 51 betegnél fordult elő, közel azonos arányban a Crohn-betegségben (32 beteg: 20 nő, 12 férfi) és colitis ulcerosában (19 beteg: 14 nő, 5 férfi) szenvedők körében. A spondylitis ankylopoetica (SpA) 25 betegnél jelentkezett, szintén nagyobb arányban Crohn-betegeknél (14 eset, 4,62%).

A bőrgyógyászati extraintesztinális manifesztációk közül az erythema nodosum (EN) és a pyoderma gangrenosum (PG) volt a leggyakoribb. Az EN 22 Crohn-betegnél (7,26%) és 5 colitis ulcerosás betegnél (2,44%) fordult elő, gyakran már az IBD diagnózisa előtt.

Az epekövesség mindkét betegcsoportban előfordult (Crohn-betegeknél 8,58%, colitis ulcerosásoknál 6,83%), de nem tekinthető tipikus EIM-nek, és nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

### **Az IBD és EIM-ek diagnózisának ideje**

Az EIM-ek többnyire az IBD diagnózisa után alakultak ki. Crohn-betegséggel kezelt betegeink 9,45%-ánál jelentkezett EIM az IBD-t megelőzően, míg UC esetében ez az arány 17,28% volt. Több EIM is megjelenhetett a béltünetek előtt: 4 Crohn- és 2 UC-betegünknél több mint egy EIM alakult ki az IBD diagnózisa előtt. Az EIM-ek időbeli megjelenésében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

Crohn-betegségben a Montréal L3 csoportnál (ileo-colonicus) betegeink 15%-ánál jelentkeztek először az extraintesztinális betegségek. Ez az arány 8% volt az L1 (ilealis) és L2 (colonicus) Crohn-csoportokban. Colitis ulcerosában a kiterjedés (E) és az EIM-ek korábbi megjelenése hasonlóan alakult: 16 pancolitises (E3) betegünk kórtörténetében fordultak elő EIM-ek, közülük 5 betegnél az IBD tüneteinek előtt alakultak ki. A leszálló vastagbél (bal oldali colon) gyulladása esetén (E2) 24 betegből 6-nál alakult ki EIM az IBD előtt (25%). A proctitis ulcerosa (E1) betegeinknél 30 esetben volt regisztrálva EIM a betegség során, közülük 3 betegnél figyeltünk meg EIM-et az IBD diagnózisa előtt (10%).

## **Több EIM fennállása IBD-s betegeinknél, sorrendiség, társulások**

A kevés bevont alany – az alacsony betegszám – miatt jelentősebb „mintázat” nem volt megfigyelhető egyes EIM-ek sorrendjében. Leggyakrabban az ízületeket érintő EIM-ek alakultak ki először, különösen a perifériás ízületi gyulladások. Az ízületi gyulladások halmozódása 27 Crohn- és 15 UC-betegnél volt megfigyelhető. Bőrgyógyászati elváltozások is gyakran társultak több EIM jelenlétekor, különösen Crohn-betegségben.

## **Mikroszkópos colitisek és gyulladásos bélbetegségek összehasonlítása**

### **Betegeink általános jellemzői MC és IBD csoportokban**

A gondozott mikroszkópos colitises betegeink életkora diagnóziskor fiatalabbnak bizonyult, mint vártuk. Limfocitás colitisben jelentős női felülreprezentáltság volt megfigyelhető, míg kollagén colitisben és IBD-ben (Crohn és UC) kiegyensúlyozottabb arányban voltak férfi és nőbetegek. A társuló autoimmun betegségek előfordulásában jelentős eltérés mutatkozott IBD-s és MC-s betegeink között. Eltérés volt az átlagéletkorban diagnóziskor is, amely különböző mintázatot mutatott a négy betegcsoportban (LC, CC, CD, UC).

### **Autoimmun betegségek IBD-ben és MC-ben, a vastagbelek érintettségének szerepe**

Betegeinknél az autoimmun kórképek előfordulása kétszeres volt mikroszkópos colitisekben, mint IBD-ben (MC: 38,8% [40 beteg a 103-ból], IBD: 19,1% [97 IBD-beteg az 508-ból]). A 19,7%-os eltérés szignifikánsnak bizonyult (95% CI: 10,1324–29,8622;  $p < 0,0001$ ).

A colonra korlátozódó Crohn-betegségben (L2) gyakoribb volt a társuló autoimmun betegségek előfordulása betegeink kórtörténetében. A döntően vékonybeleket érintő gyulladás esetén (L1, L3, L4) 29 beteg anamnézisében szerepelt társuló autoimmun betegség (204 betegből, 14,21%), míg a vastagbéltre korlátozott Crohn-betegségben (L2) 22 betegnél diagnosztizáltak más autoimmun betegséget (89 betegből, 24,7%). A 10,49%-os eltérés szignifikánsnak bizonyult ( $p = 0,0297$ ).

Az UC-csoport adataival együtt megfigyelhető, hogy a tisztán colonicus érintettségű IBD-s betegek 23,13%-ánál fordult elő társuló autoimmun betegség (68 páciens az összesen 294 CD L2 és UC betegből). Ez jelentősen eltért a vékonybél-predomináns Crohn-betegeknél látott 14,21%-os arányhoz képest, ahol autoimmun betegséget diagnosztizáltak (8,92%-os eltérés;  $p = 0,0135$ ).

UC esetén közel azonos arányban fordultak elő társuló autoimmun betegségek, mint a vastagbéltre lokalizált (L2) Crohn-betegeknél (L2 Crohn: 22 beteg, 24,7%, vs. UC: 46 beteg, 22,4%). A kismértékű, 2,3%-os eltérés nem bizonyult szignifikánsnak ( $p = 0,6678$ ).

A döntően vastagbeleket érintő IBD-s páciensek autoimmun társbetegségeinek arányát összevetettük MC-s betegek adataival is. MC esetén lényegesen gyakoribbak voltak a társuló autoimmun betegségek, mint a vastagbéltre lokalizált IBD-eseteknél. Az eltérés 15,67% volt (95% CI: 5,4351–26,2999;  $p = 0,0021$ ).

Crohn-betegségben nem volt jelentősen ritkább az autoimmun betegségek előfordulása, mint UC-ben. Crohn-betegeink 16,8%-ánál szerepelt társuló autoimmun betegség a kórtörténetben, míg colitis ulcerosa esetén az arány 22,4% volt (51 beteg a 303 Crohn-betegből és 46 beteg a 205 UC-betegből). Az 5,6%-os eltérés ilyen kis számú mintán nem volt szignifikáns ( $p = 0,1153$ ).

### **Gluténal összefüggésbe hozható társbetegségek IBD-s betegekénél**

A gluténal asszociált betegségek gyakrabban fordultak elő Crohn-betegeinknél. A Crohn-csoportban 12 esetben (3,96%) társult coeliakia, míg UC esetén 2 betegnél (0,98%) jelentkezett. Összehasonlításképp, az MC-csoportban a társuló coeliakia előfordulási aránya 3,86% volt. Más glutén-dependens immunmediált kórképek közül a dermatitis herpetiformis (DH) 2 Crohn- és 1 UC-beteget érintett (0,66%, illetve 0,49%). Mikroszkópos colitises betegekénél DH nem fordult elő.

### **Rheumatoid arthritis gondozott IBD-s betegekénél**

A rheumatoid arthritis (RA) ritkábban fordult elő IBD-ben, mint mikroszkópos colitisben. A mikroszkópos colitises betegek között 7 esetben (6,8%) diagnosztizáltak RA-t. Crohn-betegség esetén ez az arány 1,65% volt (5 eset a 303 betegből), míg a colitis ulcerosa csoportban 5,37% (11 eset a 205 betegből). Az IBD két típusa közötti eltérés szignifikánsnak bizonyult az RA prevalencia tekintetében (3,72%,  $p = 0,0187$ ).

### **Máj és epeúti komorbid autoimmun betegségek IBD-ben**

Nem volt szignifikáns eltérés a máj- és epeúti autoimmun betegségek előfordulásában IBD-s és

MC-s betegeink között. Az IBD-s betegek közül 3 esetben fordult elő autoimmun hepatitis (AIH) (0,6%, 508 betegből). Mikroszkópos colitises betegeink közül 1 esetben (0,97%, 103 betegből) diagnosztizáltak AIH-t, de primer biliaris cholangitis (PBC) nem fordult elő.

### **A pajzsmirigy autoimmun megbetegedései IBD-ben**

A pajzsmirigy autoimmun megbetegedései gyakran előfordultak minden betegcsoportban – mind IBD-s, mind MC-s betegeknél. Mikroszkópos colitises betegeink közül 14 esetben szerepelt az anamnézisben pajzsmirigy autoimmun betegség (13,6%). A Crohn-betegcsoportban 13 beteg (4,29%), míg colitis ulcerosa esetén 10 beteg (4,88%) kórtörténetében fordult elő autoimmun pajzsmirigy-gyulladás (elsősorban Hashimoto-thyreoiditis). Az eltérés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak az IBD-s betegcsoportokban (különbség: 0,59%,  $p = 0,7539$ ).

## **EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE**

A mikroszkópos colitisek és gyulladáshoz vezető bélbetegségek számos közös vonással rendelkeznek, hiszen mindkét tápcsatorna-betegség krónikus gyulladáshoz vezető folyamatokkal jellemezhető, amelyek főként az immunrendszer és a bél interakciójára épülnek.

A vizsgálatok módszertani korlátai közé tartozik a viszonylag alacsony betegszám (103 MC és 508 IBD beteg), amely csökkenti az eredmények általánosíthatóságát. Továbbá retrospektív adatgyűjtés révén, a vizsgálataink elsősorban leíró jellegűek, és nem alkalmasak ok-okozati összefüggések kimutatására. Azonban fontos hipotézisek felállítására és új kutatási irányok kijelölésére nyújtanak alapot, különösen az egyes betegségek klinikai megjelenésének és társbetegségeinek jobb megértésére.

Kontrollcsoport bevonása helyett, vizsgálatainkban a betegcsoportok közötti összehasonlításra helyeztük a hangsúlyt, ami lehetővé tette a betegség-specifikus különbségek és hasonlóságok kiemelését. Az eredmények segíthetnek a klinikai gyakorlatban, különösen a diagnosztikai és terápiás döntések finomhangolásában, figyelembe véve a betegcsoportok eltérő klinikai sajátosságait.

A mikroszkópos colitis (MC) esetében korábbi vizsgálatok általában a limfociták colitist (LC) találták gyakoribbnak, míg saját vizsgálataink erős kollagén colitis (CC) túlsúlyt mutattak. Nem meglepő módon a nők aránya mind LC-ben, mind CC-ben magasabb, különösen markáns volt

ez LC esetében. Ezenkívül a kollagén colitisnél gyakrabban fordult elő székrekedés, valamint a táplálkozási antigénekre adott IgE-antitestek jelenléte is.

A fiatalabb életkorban történő MC diagnózis ismert rizikófaktora a dohányzás, ami a betegség kezdetét akár egy-két évtizeddel előrehozhatja. Mivel ez már ismert jelenség, a dohányzás státuszának és szokásainak részletes rögzítésétől eltekintettünk.

A mikroszkópos colitis patomechanizmusa szorosan kapcsolódik a vastagbél nyálkahártyájának immunmediált elváltozásaihoz, ideértve a megnövekedett intraepithelialis limfocitaszámot és a szubepiteliális kollagénréteg megvastagodását. Az elváltozások kétirányú kapcsolatban állhatnak a mikrobiális diszbiózissal, ami szintén szerepet játszik a kórfolyamatokban. A bélflóra egyensúlyának megbomlása, amelyet MC-ben gyakran észlelnek, elősegítheti a gyulladásos állapot fennmaradását. Az LC és CC közötti szövettani különbségek azt jelzik, hogy eltérő immunológiai és mikrobiális tényezők játszhatnak szerepet a betegségek fenntartásában.

Az autoimmun betegségek gyakoriságát tekintve, várakozásnak megfelelően az MC-ben szenvedő nőbetegeink körében jelentősen magasabb arányban (47,8%) voltak jelen társuló autoimmun betegségek, mint a férfiaknál (22,2%). Az autoimmun betegségek általában megelőzik a mikroszkópos colitis diagnózisát, és míg az autoimmun társbetegségek tipikusan fiatal felnőttkorban jelentkeznek először, az MC általában az idősebb életkorban diagnosztizálható.

Hagyományosan a gluténszenzitív enteropátiával (GSE, coeliakia) ismert kapcsolat áll fenn a mikroszkópos colitis (MC) mellett. A gondozott betegeink közül négyen (3,86%) szenvedtek coeliakiában, ami szignifikánsan meghaladja a globálisan általános populációban becsült 0,7-1% körüli előfordulást (biopsziával igazolt coeliakia). Bár nem lehetünk teljes mértékben biztosak az eredmények általánosságban való érvényességében, az adatok mégis azt sugallják, hogy a mikroszkópos colitises betegek körében jelentősen fokozott lehet a coeliakia kialakulásának kockázata [DBZ1] és fordítva is (kétirányú kapcsolat). További vizsgálatok lehetnek szükségesek, hogy jobban megértsük a mikroszkópos colitis és a coeliakia közötti összefüggéseket, valamint azon kockázati tényezőket, amelyek elősegíthetik ezeknek a betegségeknek a társulását.

A mikroszkópos colitis együttes előfordulása más gyulladásos bélbetegségekkel (Crohn-betegség és colitis ulcerosa) szintén ismert. Saját betegeink között nem tapasztaltunk ilyen

társulást. Fontos megjegyezni, hogy az MC-t nem lehet az IBD előzményi állapotának tekinteni, a két betegség típus eltérő genetikai hátteret és kórfolyamatot mutat.

Vizsgálataink során 78 mikroszkópos colitises betegnél elemeztük az étel-antigénekre adott IgE antitesteket. Bár az eredmények azt mutatták, hogy a vizsgált betegek 80%-ánál nem volt kimutatható ezek jelenléte, a fennmaradó 20%-nál egy vagy több IgE-választ találtunk, amelyek leggyakrabban a földimogyoróra, szójára és paradicsomra reagáltak. Az arány jelentős, mivel a mikroszkópos colitisben szenvedők nagy részénél nem jellemző a magas IgE antitest szint. Ez arra utalhat, hogy a bélfal barrier funkciójának zavara szerepet játszhat az allergiás reakciók kialakulásában.

Az asztma és a mikroszkópos colitis, bár különálló kórképek, bizonyos szövettani hasonlóságok megfigyelhetők. Az asztmában és kollagén colitisben is előfordulhat kötőszöveti burjánzás (kollagénrost-megvastagodás) illetve limfocitózis. A tüdőfibrózis és kollagén colitis közötti direkt kapcsolat ritka, a progresszív szisztémás szklerózissal (PSS, CREST szindróma) való hasonlóságuk ismert, ami a kollagén-metabolizmus zavarára utal, ám ezek az esetek irodalmi ritkaságnak számítanak, és nem volt társuló diagnózis egyik MC-es betegünkönél sem. Klinikai megnyilvánulás tekintetében a fiatalkori mikroszkópos colitis eseteiben gyakran jelentkezik székrekedés vagy hasi diszkomfort, ami eltér a tipikus, elhúzódó hasmenéses tünetektől. Sem az életkor, sem bizonyos tünetek jelenléte vagy hiánya nem szolgálhat kizárásos kritériumként a diagnózis során.

A Hjortswang által javasolt remissziós kritériumrendszer egyik fő eleme, hogy a beteg naponta legfeljebb háromszor ürít normális konzisztenciájú székletet, ami jól tükrözi a mikroszkópos colitis remissziójának egyik alapvető mutatóját. Ez a kritérium könnyen követhető, mivel az aktív MC-re jellemző az ettől gyakoribb, vizes széklet. Azonban „atípusos” esetekben, amikor a székrekedés dominál, ez a kritérium nem alkalmazható ilyen egyértelműen, és nehézségek adódhatnak a betegség követésében. Ilyen esetekben a budezonid, egy lokálisan ható szteroid, hatékony segítséget nyújthat a tünetek enyhítésében, és hozzájárulhat a normális bélműködés helyreállításához.

A tünetek dinamikus változása – például a konstipáció és a hasmenés váltakozása – tovább nehezítheti a betegség követését, mivel a szövettani remisszió kritériumai nem mindig teljesülnek. Az előrehaladottabb életkorban a colorectalis daganatok szűrése során lehetőség

nyílhat olyan rejtett esetek felfedezésére, amelyek még nem produkálnak klinikai tüneteket. A szűrővizsgálatok az MC és IBD korai felismerését is elősegíthetik.

Függetlenül attól, hogy a beteg székrekedéses vagy hasmenéses tüneteket mutat-e, a társult autoimmun betegségek hasonló arányban fordultak elő az anamnézisben. A Sjögren-szindróma esetén különösen gyakori a konstipációra hajlamosító lassú perisztaltika. A Sjögren-szindrómában az enterális idegrendszeri neuropátia és emésztési zavarok is ismertek, valamint a nyálmirigyek és a hasnyálmirigy funkcióinak károsodása miatt csökkenhet a nyál- és emésztőenzim-termelés. A nyelőcső motilitásának zavara és a lassú gyomorürülés is gyakori jelenség Sjögren-szindrómában.

Kis számú mintánkon végzett vizsgálataink alapján azt találtuk, hogy az anamnézisben szereplő autoimmun betegségek összefüggésben állnak a konstipációval és váltakozó tünetekkel. Míg a krónikus székrekedéstől szenvedő betegek közel felének (44%) volt ismert autoimmun betegsége az anamnézisében, addig a hasmenéses tüneteket mutató betegeknél ez az arány 37% volt. Ez arra utal, hogy a korábban ismert immunmediált gyulladásos betegségek kismértékben összefüggésben állhatnak az atipikus tünetekkel, habár a két csoport között nem mutatkozott számottevő különbség. A 7%-os eltérés ( $p = 0,4972$ ) nem volt szignifikáns, de felveti annak lehetőségét, hogy nagyobb mintán a konstipáció gyakoribb lehet az autoimmun betegségekkel összefüggésben.

Akárcsak az IBD-ben jelentkező bélrendszeri szövődmények esetében, a gyulladásos citokinek és a környezeti tényezők fontos szerepet játszanak az extracelluláris mátrix (ECM) strukturális homeosztázisának fenntartásában.

Az ECM szerepe az IBD-ben jelentős, mivel a bél falának szerkezeti integritása és gyulladásos válasza összefügg. Az ECM komponensei, mint a kollagén és az elasztin, kulcsfontosságúak a bélrendszer mechanikai tulajdonságai és a gyulladásos válaszok szabályozásában. A gyulladás által okozott ECM károsodás és az azt követő fibrotikus átalakulások befolyásolják az IBD progresszióját.

### **Gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi, időbeni kapcsolatok**

Az extraintesztinális manifesztációk (EIM-ek) az IBD-s betegeknél bármikor kialakulhatnak, nincs meghatározott időbeli kapcsolat az alapbetegség diagnózisa és az EIM-ek megjelenése között. A szabad szemmel is látható EIM-ek előre jelezhetik az IBD későbbi kialakulását. Saját

betegeink közül 7 esetben voltak jól látható EIM-ek a béltünetek előtt, jellemzően szemészeti és bőrgyógyászati elváltozások formájában. A bőrgyógyászati elváltozások gyakrabban fordultak elő Crohn-betegségben, és minden esetben, ha a bőrtünetek előzték meg az IBD-t, Crohn-betegség került diagnosztizálásra. Ezzel szemben a szemészeti elváltozások után az UC volt a gyakoribb diagnózis, bár az alacsony esetszám miatt általánosítható következtetéseket nem lehet levonni.

A bélszakaszok érintettségének és az EIM-ek megjelenésének kapcsolatát is vizsgálva úgy találtuk, hogy Crohn-betegség esetén nem térnek el a különböző Montréal L csoportok. Azokban az esetekben, ahol a colon is érintett volt (L2 és L3), valamivel korábban kerültek leírásra EIM-ek.

Colitis ulcerosában a teljes vastagbél érintettség (pancolitis, E3) esetén gyakrabban figyeltük meg, hogy az extraintesztinális manifesztációk (EIM-ek) korábban alakulhatnak ki, megelőzve az IBD diagnózisát. A pancolitises betegeinknél az EIM-ek körülbelül egyharmada az IBD diagnózisa előtt kialakultak, míg a proctitis (E1) esetekben ez arány csupán a betegek tizedére igaz.

Az ECCO irányelvei alapján definiáltuk az extraintesztinális manifesztációkat (EIM). Korábbi publikációk nem egységesen regisztrálták az EIM-eket, az irodalom heterogén, kevés konszenzussal. Például, saját adataink szerint a sacroileitis a betegek 10%-ánál fordult elő, míg más régiókban magasabb arányokat is jelentettek. Az aluldiagnosztizálás lehetősége fennáll, mivel a sacroileitis gyakran tünetmentes, és csak képalkotó vizsgálatok során kerül mellékleletként felismerésre.

Mindkét IBD-csoportban az első EIM főként a perifériás arthritisz formájában jelentkezett, míg az axiális váz érintettsége, például a sacroileitis, ritkán előzte meg a perifériás ízületi gyulladást. Ennek klinikai jelentősége kétséges, mivel az axiális arthropátiák gyakran az IBD aktivitásától független lefolyásúak, és kezelésük reumatológiai szakértelmet igényel.

Egy betegnél a kórtörténet során több EIM is kialakulhat, amelyek különböző időpontokban jelentkezhetnek. Nem állapítható meg szekvencia az elváltozások megjelenésében. EIM-ek kapcsán az élethossz-prevalencia fontosságát hangsúlyoznánk. Az EIM-ek megjelenése és sorrendje jelentős egyéni variációt mutat, és gyakran nem kapcsolódik szorosan az IBD aktivitásához, tehát független lehet az alapbetegség alakulásától.

Az erythema nodosum (EN) és pyoderma gangrenosum (PG) bőrtünetek mellett, ritkábban fordul elő a metasztatikus Crohn-betegség, amely a Crohn-betegség bélrendszeren kívüli megjelenési formája. Ez a bőrön kialakuló granulomás elváltozásokkal jár. Saját betegeink között, több mint 300 Crohn-betegtől mindössze két esetben fordult elő metasztatikus Crohn-betegség a kórlefolyás során.

A psoriasis nem tekinthető az IBD EIM-nak, hanem egy disztinkt társ-immunbetegség. A psoriasisos betegek gyakran enyhe, nem specifikus bélgyulladással és a bélflóra eltéréseivel rendelkeznek. Psoriasis a kültakarón túlmenően hajlamosít szív- és érrendszeri, anyagcserebetegségekre, valamint ízületi gyulladásokra, így egy összetettebb, több szervet érintő kórképnek tekinthető.

TNF- $\alpha$  gátlók (például adalimumab) alkalmazásakor rendkívül ritkán psoriasiform kiütések jelentkezhetnek, amelyek differenciáldiagnosztikai nehézségeket okozhatnak. Két psoriasisos beteg részesült biológiai terápiában saját betegeink között, és nem tapasztaltunk gyógyszer mellékhatásként fellépő psoriasiform kiütéseket.

Az IBD és a psoriasis kezelése némileg átfednek, mindkét betegségre hatékonyak lehetnek az IL-12/23 és TNF- $\alpha$  gátló biológiai terápiák. Azonban az immunrendszerbe történő beavatkozás nem várt mellékhatásokkal is járhat. Például az IL-17 gátló terápiák, mint a secukinumab vagy ixekizumab, ritka esetekben fokozhatják az IBD kialakulásának kockázatát.

Betegeink szemészeti tünetei közt a leggyakoribbak a kötőhártya-gyulladás és a száraz szem voltak. Azonban ezt más állapotok is okozhatják. Például, társuló Sjögren szindróma négy Crohn-betegnél és három colitis ulcerosás betegünkönél fordult elő. Ezenkívül életvitelbeli tényezők is hajlamosíthatnak ezekre az állapotokra. Mivel ezek a tünetek nem minden esetben igazolhatók immunológiai háttérrel, és nem tekinthetők klasszikus EIM-eknek, nem gyűjtöttük ezeket az eseteket külön.

IBD-ben ismert még a „száraz szem betegség” (DED – dry eye disease), amely könnymirigy-alulműködés miatt alakul ki, elsősorban Crohn-betegséghez társultan. A DED-re jellemző a Sjögren-szindrómával asszociált autoantitestek hiánya, és az esetek nem teljesítik a Sjögren-szindróma egyéb kritériumait sem. A Sjögren-szindrómánál is előfordulhat ízületi érintettség és hasnyálmirigy-gyulladás, ami etiológiailag nehezítheti ezek megítélését. Pancreatitis (mely nem tekinthető IBD-hez társuló EIM-nek) saját betegeinknél is előfordult: 10 Crohn-betegnél (3,3%) és 21 colitis ulcerosás betegnél (10,2%) volt hasnyálmirigy-gyulladás az anamnézisben,

így jelentősen gyakoribb volt utóbbi kórfolyamatnál (eltérés: 6,9%, 95% CI: 2,5492%-12,0253%,  $p = 0,0014$ ).

IBD-vel asszociáltan leírt hepatobiliaris immunbetegségek a primer szklerotizáló cholangitis (PSC) és az autoimmun hepatitisz (AIH). A CD és UC betegcsoportokban hasonló arányban szerepelt PSC a betegek kórtörténetében. Irodalmi adatok alapján körülbelül 4:1 arányú az UC-hez társuló PSC felülreprezentáltsága CD-hez képest. Saját betegeink adatai ezt nem igazolták. A gondozott betegeknél látott esetszámok (CD: 4 beteg - 1,32%, UC: 4 beteg - 1,95%, különbség: 0,63%,  $p = 0,5761$ ) nem különböztek jelentősen. Bár kevés betegünknel alakultak ki ezek a betegségek, eltéréseket figyeltünk meg a korábbi publikációkhoz képest. Mindkét AIH-ban szenvedő beteg egyben PSC-től is szenvedett, így „PSC-AIH overlap” szindrómát mutattak. Továbbá mindkét beteg férfi volt, pedig az autoimmun hepatitisz általában női predomanciájú. Ennek magyarázata lehet, hogy a PSC főleg férfiakat érint, és az overlap-szindrómában nem következetesen lehet igazolni különbségeket a két nem közt. PSC nem fordult elő mikroszkópos colitises betegeinknél, kizárólag IBD esetén társult, mint EIM.

Számos extraintesztinális manifesztáció (EIM) gyulladásos eredetű, és megfelelő IBD-kezeléssel jól kontrollálható. Vannak azonban olyan EIM-ek, mint az axiális arthropátiák és a pyoderma gangrenosum, amelyek lefolyása független az alapbetegségtől, így külön figyelmet és kezelést igényelnek. Ez is alátámasztja, hogy az IBD kezelése több szakterület szoros együttműködését igényli.

Hagyományosan úgy tartják, hogy a thromboemboliás események előfordulása fokozott IBD-ben, bár betegeinknél ez ritkán fordult elő. Csak elszórtan talákoztunk izolált mélyvénás thrombosisokkal és perifériás keringési zavarokkal. Az IBD jelenléte enyhén növeli a thrombosis kockázatát, bár abszolút értékben nem magas a rizikó. Az akut betegség fellángolások, kórházi ellátást igénylő esetek, valamint hasi műtétek azonban jelentősen fokozhatják a thromboticus szövődmények kialakulásának kockázatát.

Az IBD-ben előfordulhatnak szájüregi nyálkahártya-gyulladások és elváltozások is. Betegeink közül öt esetben dokumentáltak szájüregi eltéréseket az anamnézis során. Az IBD és a szájüregi mikroflóra, valamint a periodontális szövetek gyulladása közötti kapcsolat összetett és nem teljesen tisztázott. Korábbi kutatások ellentmondásos eredményeket hoztak, de kimutatták, hogy az IBD-s betegek szájüregi bakteriális közösségei eltérnek az egészséges kontrollcsoportoktól, továbbá fokozott gyulladás is megfigyelhető a periodontális szövetekben.

Bár a megfelelő szájhigiéne hozzájárulhat a jobb betegségkontrollhoz, az IBD kialakulására közvetlen hatással nincs. A periodontális betegségek multifaktoriális eredetűek, és az IBD szerepét önmagában nehéz megítélni a kórfolyamatokban. Nem egyértelmű, hogy van-e kétirányú kapcsolat az IBD és a szájüregi gyulladások között.

### **Mikroszkópos colitisek és gyulladásos bélbetegségek összehasonlítása**

Vizsgálatunk célja a mikroszkópos colitis (MC) és gyulladásos bélbetegségek (IBD) betegcsoportjainak részletes összehasonlítása volt. Bár a kutatásunk bizonyos korlátokkal rendelkezik – mint például a viszonylag kis betegszám, valamint a retrospektív és leíró jellegű adatgyűjtés –, eredményeink így is értékes betekintést nyújtanak. Ezen adatokból bizonyos következtetések levonhatóak, különösen a vastagbél érintettségére vonatkozóan, és további kérdések megfogalmazására adnak lehetőséget.

Az autoimmun társbetegségek előfordulása IBD-ben lényegesen ritkább, mint a mikroszkópos colitis esetén, de így is magasabb az egészséges populációhoz viszonyítva. Nemzetközi becslések szerint az autoimmun betegségek prevalenciája az általános népességben 3-4% körül mozog, míg IBD-s betegeknél ez az arány akár a 15%-ot is elérheti. Mikroszkópos colitises betegeinknél a társuló autoimmun betegségek előfordulása közel kétszer olyan gyakori volt, mint az IBD esetében. Fontos megjegyezni, hogy a mikroszkópos colitises betegeknél a diagnóziskori átlagéletkor lényegesen magasabb volt, mint az IBD-seknél, ami megnehezíti az autoimmun társbetegségek élethossz-prevalenciájának pontos meghatározását mindkét betegcsoportban.

A nem-differenciált kollagenózis (NDC) esetén, bár a definitív szisztémás autoimmun betegség teljes diagnosztikai kritériumai nem teljesülnek, bizonyos klinikai tünetek és szerológiai eltérések már jelen vannak. Ezt az entitást UC-s betegeink körében hasonló gyakorisággal észleltük, mint mikroszkópos colitisenél. A mikroszkópos colitises betegek közül 5 esetben (4,95%-ban) diagnosztizáltak NDC-t. Az NDC-s esetek egy része sosem progresszióba lép szisztémás autoimmun betegséggé, ugyanakkor az esetek 30-40%-ában előfordulhat progresszió, döntően a betegség kialakulását követő két éven belül.

Vizsgálataink a klasszikus autoimmun betegségek prevalenciáját mérték fel, nem terjedtek ki minden immun-gyulladásos kórképre. Conway és munkatársai (Boston, USA) átfogó felmérést végeztek az immunmediált gyulladásos betegségekről, beleértve az asztmás és allergiás-atópiás betegségeket. Tanulmányukban a psoriasis előfordulása magasabb volt, mint saját IBD-s

betegeinknél. Nemzetközi adatok, például Alinaghi és munkatársai szisztematikus összefoglaló közleménye és metaanalízise alapján, IBD-s betegek körében a psoriasis gyakrabban fordul elő, mint az általános populációban. A gyulladásoos bélbetegségek mellett a betegek hajlamosabbak lehetnek arthritis psoriaticára is.

Érdekes megfigyelés, hogy a psoriasis terápiájában alkalmazott Secukinumab (IL-17-et gátló monoklonális antitest) esetében ritkán jelentkezhet IBD hosszabb távú alkalmazás során. Saját betegeink között egyetlen psoriasisos beteg sem kapott Secukinumab kezelést, és bár új IBD-esetek ritkán fordulnak elő a kezelés alatt, a gyógyszert a legtöbb esetben biztonságosnak találták (Schreiberék metaanalízise). A mikroszkópos colitises betegcsoportjaink egyikénél sem észleltünk psoriasist a betegség lefolyása alatt.

Az IBD-s betegcsoportokban, különösen a vastagbeleket érintő gyulladásoknál, gyakoribbak voltak a társuló autoimmun betegségek. A vastagbeleket involváló Crohn-betegek (L2) hasonló arányban mutattak társult autoimmun betegségeket, mint az UC-betegek. Klinikailag a vastagbél és a vékonybél dominanciájú Crohn-betegség eltérhet. A vastagbél Crohn-betegségben szenvedőknél nagyobb eséllyel alakulhat ki TNF-gátló terápiákra adott gyenge vagy csökkenő válasz, ami a kezelés hatékonyságának elvesztéséhez vezethet.

A rheumatoid arthritis (RA) előfordulása jelentős különbségeket mutatott Crohn-betegség és colitis ulcerosa között. Chen és munkatársai szisztematikus áttekintésében és metaanalízisében, amely nyolc tanulmányt tartalmazott, erősebb kapcsolatot találtak a Crohn-betegség és az RA együttes előfordulása között. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy nem minden korábbi vizsgálat erősítette meg a Crohn-betegségben a RA megnövekedett kockázatát. Rheumatoid arthritis hasonló arányban jelentkezett colitis ulcerosában és mikroszkópos colitisekben, bár kissé gyakoribb volt az utóbbi esetekben.

A gluténnal összefüggő betegségek gyakrabban fordultak elő Crohn-betegségben, mint colitis ulcerosában. Manapság a glutén- és kazeinmentes étrend egyre inkább előtérbe kerül az immunmediált gyulladásoos betegségek kiegészítő kezelésében. Noha nincs megbízható tudományos bizonyíték arra, hogy a gluténtartalmú gabonák fogyasztása relapszusokat okozna IBD-ben, a gluténmentes diéta népszerűsége folyamatosan növekszik. Jelenlegi bizonyítékok azonban nem támasztják alá a gluténmentes étrend általános ajánlását IBD-s betegek számára.

A coeliakia és a dermatitis herpetiformis (DH) jól definiált, kondicionális autoimmun betegségek, melyek specifikus immunszerológiai eltérésekkel járnak. Ezzel szemben a nem-

cöliákias gluténérzékenység (NCGS) patogenezise nem ismert, és általában nem mutatható ki immunszerológiai eltérés. Betegeink körében nem diagnosztizáltunk NCGS-t, mivel a diagnosztikai kritériumok és a kóreredet heterogének és nem egységesek. Érdekes megfigyelés, hogy az L4 (felső tápcsatornai Crohn-betegség) pácienseink kétharmadánál (4 eset a 6-ból) társuló autoimmun betegséget regisztráltunk, ezek közül három esetben coeliakiát (GSE). A szövettani vizsgálatok minden esetben Crohn-betegségre jellemző elváltozásokat mutattak ki, bár a két állapot szövettanilag elkülöníthető. Az alacsony betegszám miatt azonban nem célszerű messzemenő következtetéseket levonni a társuló autoimmun betegségek kapcsán.

Kevés esetben fordult elő máj- és epeúti autoimmun betegség (autoimmun hepatitisz – AIH és primer biliaris cholangitis – PBC) a vizsgált csoportokban. Mindazonáltal úgy gondoljuk, hogy az IBD és az MC növeli ezen ritka betegségek kockázatát a teljes népességhez viszonyítva. A 611 beteg közül négy esetben diagnosztizáltunk AIH-t vagy PBC-t. Bár abszolút értelemben az AIH és a PBC ritkábban fordulnak elő az immun-inflammatorikus tápcsatorna betegségekben, a kockázat magasabb lehet a kontrollpopulációhoz képest.

A primer szklerotizáló cholangitist (PSC) nem soroltuk a társuló autoimmun betegségek közé, és kizárólag az IBD-s kohorszunkban regisztráltuk (mint extraintestinalis manifesztáció, EIM); mikroszkópos colitises betegeink körében nem fordult elő. A PSC 4-4 betegnél jelentkezett a CD és UC csoportokban. Az irodalomban is ritkán fordul elő a PSC és az MC együttes jelenléte. Felvetődik a kérdés, hogy az IBD-PSC együttes fennállása különálló fenotípust képviselhet. Ezeknél a betegeknél nagyobb lehet a „backwash ileitis” és a jobb colonfél gyulladás kockázata, kevesebb szteroidra lehet szükségük, és ritkábban válik szükségessé sebészeti beavatkozás.

IBD-s betegeink körében a Hashimoto-thyreoiditis előfordulása kissé magasabb volt az átlagnépességhez viszonyítva (az általánosan becsült prevalencia 0,8-1%). A pajzsmirigy gyulladása – elsősorban Hashimoto-thyreoiditis – a kontrollpopulációban sem ritka, és az előfordulás növekvő tendenciát mutat.

Az úgynevezett „áteresztő bél” (angolul leaky gut, azaz fokozott bélpermeabilitás) hajlamosító tényező lehet más immunmediálta gyulladásos kórképek kialakulására. A glutamin aminosav kulcsfontosságú a bélnyálkahártya sejtjei, valamint minden olyan szövet számára, ahol intenzív sejtosztódás és megújulás zajlik, például az immunrendszerben. A glutamin szerepet játszik a bélhámsejtek osztódásában, hozzájárul a sérült bélnyálkahártya-barrier helyreállításához, fokozhatja a tight-junctionök integritását, és hatással lehet egyes gyulladásos jelátviteli

útvonalakra is. Bár jelenleg nincs hivatalos ajánlás a glutamin vagy más étrend-kiegészítők alkalmazására IBD esetén, tapasztalatok alapján javíthatja a betegek közérzetét és csökkentheti a gyomor-bélrendszeri tüneteket. A biológiai plauzibilitás és a kedvező gyakorlati tapasztalatok miatt érdemes lehet fontolóra venni a glutamin-kiegészítést IBD-s betegeknél. A bélhámot támogató kiegészítők akár az autoimmun társbetegségek kockázatát is csökkenthetik a betegség lefolyása során. Ugyanakkor Severo és kollégái 2021-es metaanalízise, valamint Akobeng 2016-os Cochrane összefoglalója nem találtak elegendő bizonyítékot arra, hogy a glutamin-kiegészítés valóban előnyt jelentene az IBD kórlefordulása során.

A népszerű étrend-kiegészítők közül nemcsak a glutamin, hanem a cink-ionok is hozzájárulhatnak a megfelelő barrierfunkciók fenntartásához és a sejtmegújuláshoz. A cink szerepe kiemelkedő a gyulladással és immunregulációs folyamatokban. Cinkhiány – különösen Crohn-betegség és coeliakia esetén – gyakori a betegek körében. Szükség esetén a cinkpótlás megfontolandó, mivel a cinkhiány nem ritka még az egészséges populációban sem. A bélnyálkahártya-barrier integritásának sérülése és az intesztinális diszbiózis hajlamosító tényező lehet immun-inflammatorikus betegségek kialakulására. A bélnyálkahártya és a mikrobiális közösségek homeosztázisát felborító tényezők hozzájárulhatnak az autoimmun betegségek fokozott kockázatához, valamint a bél barrierfunkcióinak csökkenéséhez.

Összességében úgy véljük, hogy kutatásaink a korlátozott betegszám és lehetőségek ellenére is hozzájárultak az IBD, az IBD extraintesztinális manifesztációi, valamint az autoimmun társbetegségek kapcsán felhalmozott tudásbázishoz. Korábbi publikációk szerzői ritkán foglalkoztak az időbeli összefüggésekkel, illetve a különböző bélszakaszok érintettségének jellegzetességeivel. Ezen kívül kevés irodalom áll rendelkezésre az EIM-ek egymás utáni megjelenésének sorrendjéről. Bár saját mintánk esetében sem figyeltünk meg következetes szabályszerűséget a kis esetszámok miatt, úgy véljük, hogy egy nagyobb mintán, több területre kiterjesztett, prospektív vizsgálat értékes új információkkal szolgálhatna a tápcsatornán kívüli manifesztációk kapcsán. A primer sclerotizáló cholangitis (PSC) előfordulása más tápcsatorna-betegségekben (nem IBD-hez kapcsoltnak) szintén kevésbé kutatott terület. Ezen kívül szeretnénk hangsúlyozni az IBD és más immunmediált gyulladással kórképek patogenezisében a társadalmi-gazdasági tényezők, az életkörülmények és a környezeti hatások jelentőségét, mint befolyásolható faktorokat. Ezek a tényezők hatással lehetnek a betegségek kialakulására és lefordulására, így fontos szerepet játszhatnak a prevencióban és a kezelés optimalizálásában.

## Összefoglalás

A mikroszkópos colitisek (MC) és a gyulladásoos bélbetegségek (IBD) immunmediált gyulladásoos kórképek, amelyek elsősorban a tápcsatornát érintik. Jelentős különbségek mutatkoznak a diagnózis átlagos életkorában: míg a Crohn-betegség gyakoribb az élet első évtizedeiben, felnőttkorban a colitis ulcerosa incidenciája is jelentős, és a mikroszkópos colitis egyre gyakrabban fordul elő idősebb korban.

Hazai adatok szerint a mikroszkópos colitis diagnózisa fiatalabb életkorban történik, mint ahogy a nemzetközi irodalmi adatok alapján várható lenne. A mikroszkópos colitis altípusai közül a kollagén colitis (CC) gyakoribb, mint a limfocitás colitis (LC), és a két altípus között eltérések figyelhetők meg a nemek arányában is. Kollagén colitis esetén a betegek jelentős részénél a domináns tünet időszakosan a krónikus székrekedés, vagy a hasmenés hiánya lehet, különösen, ha társuló Sjögren-szindróma is jelen van.

A konstipáció gyakoribb lehet olyan betegeknél, akiknek anamnézisében más autoimmun betegség szerepel. Az autoimmun társbetegségek előfordulása kétszer gyakoribb, mint a gyulladásoos bélbetegségek esetén, ugyanakkor nincs lényeges különbség a két altípus között ezen betegségek előfordulásában. Mikroszkópos colitis esetén a társuló autoimmun betegségek és a gyomor-bélrendszeri tünetek dominálnak, míg az IBD inkább multiszisztémás kórállapot, amely gyakori extraintesztinális manifesztációkkal jár, és fokozott kockázatot jelent más immunbetegségek kialakulására.

Az extraintesztinális manifesztációk hasonló arányban fordulnak elő Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, és gyakoribbak nőknél. Ezek az EIM-ek bármikor kialakulhatnak a páciens élete során, akár évtizedekkel az IBD tünetei előtt is, bár jellemzően évekkal a diagnózis után kerülnek regisztrálásra.

Az érintett szervrendszerek közé tartoznak az ízületek (perifériás és axiális), a bőr és a szem. A korábban főként Crohn-betegséggel asszociált epekövesség mindkét IBD-csoportban hasonló gyakorisággal fordult elő, míg a hasnyálmirigy-gyulladás lényegesen gyakoribb volt colitis ulcerosában.

A colon érintettsége hajlamosító tényező lehet társ-immunbetegségekre és extraintesztinális manifesztációkra is. Crohn-betegség esetén a colon érintettsége korábbi EIM-kialakulással járhat. Colitis ulcerosában gyakori a nem differenciált autoimmun betegség (nem differenciált

kollagenózis – NDC) előfordulása. Vizsgálatunkban nem figyeltünk meg bimodális eloszlást a Crohn-betegség diagnosztizálásának életkorában, és nem mutatkozott konzekvens betegség-szekvencia az EIM-ek tekintetében. Fontosabbnak tartjuk az egyes entitások élettartam-prevalenciáját, mint azok pontos időbeli megjelenését.

## **Új eredmények – mikroszkópos colitisek – ellentmondások a klinikai tünetekben és társ-immunbetegségekben.**

A retrospektív, megfigyeléses vizsgálatok korlátai miatt az eredményeket visszafogottan kell értékelni, és nem lehet belőlük ok-okozati viszonyt feltárni. Egyes megfigyeléseink további hipotéziseket vethetnek fel.

- A mikroszkópos colitisek diagnózisa a vizsgált lakosságban akár 10-15 évvel fiatalabb életkorban történik, mint a nemzetközi irodalom alapján várható lenne. Ez valószínűleg környezeti és életmódbeli tényezők hatásának tulajdonítható.
- Mikroszkópos colitisek esetén egyes táplálkozási antigének elleni IgE ellenanyagok kapcsolódhatnak, illetve más allergiás-atópiás betegségekkel is megfigyelhetők asszociációk.
- Mikroszkópos colitisek, különösen társuló autoimmun betegségekkel szövődött formák, nem mindig járnak profúz, vizes hasmenéssel. Számos betegünknel idült székrekedés volt a fő gyomor-bélrendszeri tünet, amely reagált budeszolid-kezelésre.
- CC esetében kevésbé jelentős a női felülreprezentáltság, mint LC-ben.

## **Új eredmények – Gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi**

- Az EIM-ek előfordulásában nincs jelentős különbség Crohn-betegség és colitis ulcerosa között. Az EIM-ek bármikor kialakulhatnak a betegségfolyás során, akár évekkel az IBD tünetei előtt. Korábbi EIM megjelenés gyakrabban társul a vastagbeleket érintő gyulladással, amely nagyobb arányban fordult elő, mint vártuk.
- Az IBD leggyakoribb EIM-jei a perifériás és axiális ízületek gyulladásai. A perifériás ízületek gyulladása rendszerint megelőzi az axiális ízületek gyulladását. Ritkább volt a csípőízületi gyulladás, mint várható volt. Szintén gyakoriak, bár ritkábbak, a szemet vagy kültakarót érintő elváltozások.
- Colitis ulcerosában nagyobb valószínűséggel alakul ki nem-differenciált kollagenózis (NDC/UCTD), mint Crohn-betegségben. Crohn-betegségben gyakoribbak a gluténnal összefüggő betegségek.
- A fiatalabb életkor diagnóziskor kismértékben összefügg a nagyobb kiterjedésű gyulladással (Crohn L3, UC E3).

## **Új eredmények – Mikroszkópos colitisek és gyulladásoos bélbetegségek összehasonlítása**

- Az autoimmun betegségek előfordulása kétszer gyakoribb a mikroszkópos colitisben (MC), mint az IBD-ben. IBD esetén a predominánsan vastagbelet érintő csoportokban (Crohn L2, UC) gyakrabban fordultak elő társuló autoimmun betegségek. Az IBD-vel asszociált extraintesztinális manifesztációk nem fordulnak elő mikroszkópos colitisben.
- Az egyes betegség-altípusok diagnózisának életkora jellegzetes mintázatot mutat.

## **Köszönetnyilvánítás**

Szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Zöld Évának, a türelméért, útmutatásért és támogatásért, amelyet a közlemények publikálása és e dolgozat elkészítése során nyújtott. Külön köszönettel tartozom Dr. Barta Zsoltnak, aki felbecsülhetetlen szakértelmével járult hozzá a publikációs folyamatokhoz, és kulcsszerepet játszott a jelen dolgozat létrejöttében is.



Nyilvántartási szám: DEENK/16/2024.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Fedor István

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Fedor, I., Zöld, É., Barta, Z.:** Contrasting Autoimmune Comorbidities in Microscopic Colitis and Inflammatory Bowel Diseases.  
*Life (Basel)*. 13 (3), 1-12, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/life13030652>  
IF: 3.2 (2022)
2. **Fedor, I., Zöld, É., Barta, Z.:** Microscopic colitis in older adults: impact, diagnosis, and management.  
*Ther. Adv. Chronic Dis.* 13, 1-15, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/20406223221102821>  
IF: 3.5
3. **Fedor, I., Zöld, É., Barta, Z.:** Microscopic colitis: controversies in clinical symptoms and autoimmune comorbidities.  
*Ann. Med.* 53 (1), 1279-1284, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2021.1962965>  
IF: 5.348
4. **Fedor, I., Zöld, É., Barta, Z.:** Temporal Relationship of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease.  
*J Clin Med.* 10 (24), 1-13, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10245984>  
IF: 4.964





### További közlemények

5. **Fedor, I.**, Gyarmati, É., Zöld, É., Barta, Z.: Gondolatok a cink szerepéről az immunrendszerünkben.  
*Orvostovábbk. szle.* 29 (10), 83-89, 2022.
6. **Fedor, I.**, Zöld, É., Barta, Z.: Liver Abnormalities in Turner Syndrome: the Importance of Estrogen Replacement.  
*J. Endocr. Soc.* 6 (10), 1-7, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvac124>  
IF: 4.1
7. **Fedor, I.**, Zöld, É., Barta, Z.: A gluténérzékenység extraintestinalis spektruma.  
*Orv. hetil.* 160 (34), 1327-1334, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2019.31493>  
IF: 0.497

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,609**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
17,012**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.01.18.

