

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Fedor István

**IMMUNPATOGENEZISŰ TÁPCSATORNAI BETEGSÉGEK IMMUNOLÓGIAI ÉS
KLINIKAI VONATKOZÁSAI**

DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI ALLERGOLÓGIAI ÉS IMMUNOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025.

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**IMMUNPATOGENEZISŰ TÁPCSATORNAI BETEGSÉGEK IMMUNOLÓGIAI ÉS
KLINIKAI VONATKOZÁSAI**

Dr. Fedor István

Témavezető: Dr. Zöld Éva



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI ALLERGOLÓGIAI ÉS IMMUNOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025.

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	3
RÖVIDÍTÉSEK.....	5
1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
1.1 Gyulladásos bélbetegségek.....	6
1.1.1 Bevezetés.....	6
1.1.2 Klinikai megjelenés és diagnózis	6
1.1.3 Etiológia és patogenezis – Genetikai tényezők	6
1.1.4 Etiológia és patogenezis - bél mikrobiom	7
1.1.5 Epidemiológia	7
1.1.6 Kezelési lehetőségek.....	8
1.1.7 Jövőbeli kutatási irányok.....	8
1.2 Mikroszkópos colitisek.....	9
1.2.1 Definíció és típusok.....	9
1.2.2 Diagnózis	10
1.2.3 Klinikai jellemzők és szövődmények	10
1.2.4 Epidemiológia	10
1.2.5 Terápia	10
1.2.6 Jövőbeli kutatások.....	10
2. CÉLKITŰZÉS	12
3. BETEGEK, MÓDSZEREK.....	13
3.1 Vizsgálatainkban részt vevő betegek.....	13
3.2 Módszerek	13
3.3 Statisztikai elemzés.....	14
4. EREDMÉNYEK.....	14
4.1 Mikroszkópos colitisek – klinikai tünetek és társuló autoimmun betegségek.....	14
4.1.1 Mikroszkópos colitises betegek általános jellemzői.....	14
4.1.2 Autoimmun társbetegségek mikroszkópos colitises betegekknél.....	16
4.1.3 Allergiás – atopiás betegségek mikroszkópos colitises betegekknél.....	17
4.2 Gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi, időbeli lefolyásuk - eredmények.....	18
4.2.1 Betegek általános jellemzői, érintett bélszakaszok.....	18
4.2.2 Extraintesztinális manifesztációk Crohn és colitis ulcerosás betegekknél	23
4.2.3 Érintett bélszakaszok és extraintesztinális manifesztációk kapcsolata	26

4.2.4	Különböző szervrendszerek extraintesztinális manifesztációi gondozott gyulladáso s bélbetegségben szenvedő betegeinknél.....	27
4.2.5	Gyulladáso s bélbetegségek és extraintesztinális manifesztációk diagnózisának ideje	28
4.2.6	Több extraintesztinális manifesztáció fennállása gyulladáso s bélbetegségekben szenvedő betegeinknél, sorrendiség, társulások.....	30
4.3	Mikroszkópos colitisek és gyulladáso s bélbetegségek összehasonlítása.....	30
4.3.1	Betegeink általános jellemzői mikroszkópos colitis és gyulladáso s bélbetegségek csoportokban.....	30
4.3.2	Autoimmun társbetegségek gyulladáso s bélbetegségekben és mikroszkópos colitisekben, a vastagbelek érintettségének szerepe	33
4.3.3	Gluténnal összefüggésbe hozható – gluténnal asszociált - társbetegségek gyulladáso s bélbetegségben szenvedő betegeinknél.....	37
4.3.4	Rheumatoid arthritis gyulladáso s bélbetegségben szenvedő gondozott betegeinknél	37
4.3.5	Máj és epeúti komorbid autoimmun betegségek gyulladáso s bélbetegségekben ...	37
4.3.6	A pajzsmirigy autoimmun megbetegedései gyulladáso s bélbetegségekben.....	37
5.	EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE	38
5.1	Mikroszkópos colitisek – ellentmondások a klinikai tünetekben és társ-immunbetegségekben	38
5.2	Gyulladáso s bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi, időbeni kapcsolatok – Eredmények megbeszélése.....	42
5.3	Mikroszkópos colitisek és gyulladáso s bélbetegségek összehasonlítása – Eredmények megbeszélése.....	47
6.	ÚJ EREDMÉNYEK.....	55
6.1	Új eredmények – mikroszkópos colitisek – Mikroszkópos colitisek – klinikai tünetek és társuló autoimmun betegségek.....	55
6.2	Új eredmények – Gyulladáso s bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi	55
6.3	Új eredmények – Mikroszkópos colitisek és gyulladáso s bélbetegségek összehasonlítása..	56
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	57
7.1	ÖSSZEFOGLALÁS	57
7.2	SUMMARY	59
8.	IRODALOMJEGYZÉK.....	60
9.	KULCSSZAVAK:	68
10.	KEYWORDS:.....	68

RÖVIDÍTÉSEK

A dolgozatban szereplő rövidítések betűrendben:

AIH – Autoimmun hepatitisz

CD - Crohn-betegség (Crohn's Disease)

CC - Kollagén colitis (Collagenous Colitis)

CRC - Vastagbél és végbéltumor (Colorectal Carcinoma)

EIM - Extraintesztinális manifesztációk (Extraintestinal Manifestations)

IBD - Gyulladásos bélbetegségek (Inflammatory Bowel Disease)

LC - Limfocitás colitis (Lymphocytic Colitis)

MC - Mikroszkópos colitis (Microscopic Colitis)

NDC - Nem-differenciált kollagenózis (Undifferentiated Connective Tissue Disease)

PSC - Primer szklerotizáló cholangitis (Primary Sclerosing Cholangitis)

UC - Colitis ulcerosa (Ulcerative Colitis)

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1 Gyulladásos bélbetegségek

1.1.1 Bevezetés

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel diseases – IBD) a tápcsatorna idült immun-inflammatorikus eredetű betegségei (1). Az IBD-hez hagyományosan a Crohn-betegséget (Crohn's disease – CD) és colitis ulcerosát (Ulcerative colitis – UC – fekélyes vastagbélgyulladás) sorolják. A két disztinkt betegséget áttekintőjét az 1. táblázatban tüntettük fel. Ezen betegségek kialakulása több tényezőtől függ. Nem csupán a genetikai háttér játszik szerepet, hanem jelentős hatással vannak a környezeti tényezők, a gének és a környezet kölcsönhatása, valamint a bél mikrobiomjának interakciója az immunrendszerrel. Ezek a betegségek predominánsan a tápcsatornát érintik, de más szervrendszereket is érinthet a lefolyásuk (multiszisztémás), így extraintesztinális manifesztációk is megjelenhetnek (2,3).

1.1.2 Klinikai megjelenés és diagnózis

Annak ellenére, hogy a CD és UC klinikai tünetei (hasmenés, hasi fájdalom, nem akaratlagos fogyás) hasonlóak, különálló betegségek, eltérő genetikai háttérrel és betegséglefolyással. A Crohn-betegség az emésztőrendszer bármely szakaszát érintheti, a szájüregtől a rectumig, beleértve a vékonybelet is. Ezzel szemben a colitis ulcerosa kizárólag a vastagbelet érinti, általában a disztális szakaszoktól kezdve, és a gyulladás fokozatosan terjed proximálisabb részekre. A két betegség esetén a gyulladás kiterjedtsége is eltér. Crohn-betegség esetén sokszor szigetszerűen helyezkednek el a léziók, nem folytonos a gyulladt nyálkahártya („skip” léziók). A colitis ulcerosa esetén a gyulladás kontinuos. Lényeges eltérés a gyulladás mélysége is. A CD az egész bélfal vastagságára kiterjed (transzmuralis), míg UC-nél felszínesebb, a mucosa és submucosa érintettek (4).

1.1.3 Etiológia és patogenezis – Genetikai tényezők

Számos genetikai mutáció kapcsolódhat az IBD kialakulásához (5). A Crohn-betegség esetében a NOD2/CARD15 gén mutációi jelentős szerepet játszanak, míg a colitis ulcerosa esetén az IL23R és HLA-DRA gének mutációi jelenthetnek hajlamosító

tényező. A genetikai kutatások elősegítik a betegségek jobb megértését és új terápiás célpontok azonosítását.

1.1.4 Etiológia és patogenezis - bél mikrobiom

A bél mikrobiom jelentősége az IBD patogenezisében egyre inkább előtérbe kerül. Kutatások kimutatták, hogy a bélflóra összetételének változásai, az úgynevezett diszbiózis, hozzájárulhatnak a bél gyulladással állapotának fenntartásához és súlyosbításához. A mikrobiom összetételének helyreállítása, például probiotikumokkal és prebiotikumokkal, potenciális terápiás megközelítés lehet az IBD kezelésében (6).

1.1.5 Epidemiológia

Nincs jelentős eltérés a nemek közt a prevalenciában, körülbelül azonos arányban fordul elő férfiak és nők körében. Korábban publikált adatok kissé ellentmondásosak voltak, hagyományosan Crohn-betegségnél kismértékű női predominanciát írtak le, szemben a UC-ben látható enyhe férfi-felülreprezentáltsággal. Utóbbi jelenségről jelenleg úgy gondolják, hogy elsősorban az előrehaladottabb korú betegekre igaz (7).

Széles életkor-tartományban alakulhatnak ki a betegségek – IBD, beleértve a CD-t és UC-t is -, sokszor már gyermekkorban, korai serdülőkorban, de az új esetek diagnózisa általában a fiatal felnőttkorban történik (harmadik-negyedik életév tized). Korábban ismertettek egy második incidenciacsúcsot az idősebbeknél, azonban ez nem egységesen leírt megfigyelés.

Az IBD földrajzi előfordulása kapcsán megfigyelhető egy délről-északra haladó prevalencia-növekedés, illetve a nyugati-fejlett társadalmakban magasabb esetszámok. Azonban a fejlett – gazdagabb országokban az új esetek száma platózott, és relatíve állandó. Ezzel szemben a fejlődő régiókban – párhuzamosan az életmódjuk nyugati mintát követő változásaival - az új esetek száma növekszik (8).

Korábbi publikációkból a legnagyobb incidenciát Észak-Amerikában (CD: 20.2/100000, UC: 19.2/100000) illetve Európában (CD: 12.7/100000, UC: 24.3/100000) ismertették, alacsonyabb számokkal Ázsiában és a Közel-Keleten (CD: 5/100000, UC: 6.3/100000). A már ismert-diagnosztizált esetek előfordulásában (prevalencia) szintén Európában (CD: 322/100000, UC: 505/100000) és Észak-

Amerikában (CD: 319/100000, UC: 249/100000) figyelték meg a legmagasabb arányban (9).

Továbbá, országon belül eltérések vannak különböző etnikai populációk IBD-incidenciájában is. A fejlődő belgyógyászati kezeléseknél és a betegség jobb megértésének köszönhetően egyes betegségterhek mutatói javultak az elmúlt bő 3 évtizedben (betegségben töltött életévek, elvesztett életévek) (10).

1.1.6 Kezelési lehetőségek

Az IBD kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel, beleértve a gyógyszeres terápiát (aminosalicilátok, kortikoszteroidok, immunmodulátorok, biológiai terápiák) és szükség esetén a sebészeti beavatkozást. Az újabb biológiai terápiák jelentős előrelépést hoztak a kezelésben. A ma elérhető belgyógyászati kezelések szélesebb lehetőségeket biztosítanak a megfelelő betegségkontroll és remisszió fenntartására, mint korábban. Ennek eredményeként ritkábban van szükség sebészeti beavatkozásra, például bélresekcióra (11).

1.1.7 Jövőbeli kutatási irányok

A jövőbeli kutatások célja a precíziós medicina fejlesztése, amely lehetővé teszi a betegspecifikus kezelési stratégiák kialakítását. A genetikai és biomarker kutatások, valamint az új terápiás lehetőségek fejlesztése hozzájárulhatnak a betegség jobb megértéséhez és hatékonyabb kezeléséhez. A környezeti tényezők és életmódbeli változások szerepének vizsgálata szintén fontos a megelőzés és a kezelés szempontjából (12).

1. táblázat: Általános áttekintés – Crohn-betegség és colitis ulcerosa

Jellemző	Crohn-betegség (CD)	Colitis ulcerosa (UC)
Érintett terület	Az emésztőrendszer bármely szakasza (szájüregtől a végbélig), beleértve a vékonybelet is	Kizárólag a vastagbél és a végbél
Gyulladás típusa	Transzmuralis (a bélfal teljes vastagságát érinti)	Felszínes (a mucosa és submucosa érintett)
Gyulladás eloszlása	Szigetszerű, nem folytonos ("skip" léziók)	Folytonos gyulladás a disztális szakaszoktól proximálisan terjedve
Tünetek	Hasmenés, hasi fájdalom, nem akaratlagos fogyás, néha szűkületek, passzázszavarok	Véres hasmenés, hasi fájdalom, nem akaratlagos fogyás
Szövődmények	Bélszűkületek, sipolyok, tályogok	Toxicus megacolon, perforáció
Epidemiológia	Kismértékű női predominancia	Enyhe férfi-felülreprezentáltság az idősebb korosztályban
Genetikai tényezők	NOD2/CARD15 mutációk	IL23R és HLA-DRA mutációk
Kezelés	Aminoszalicilátok, kortikoszteroidok, immunmodulátorok, biológiai terápiák, sebészeti beavatkozás szükség esetén	

1.2 Mikroszkópos colitisek

1.2.1 Definíció és típusok

A mikroszkópos colitisek (MC) a vastagbelek krónikus, immun-inflammatorikus eredetű megbetegedései, melyekhez a limfocitás colitist (LC) és a kollagén colitist (CC) sorolják (13,14). Ezen kórállapotok áttekintő összevetését a 2. táblázat tartalmazza. A betegség jellemzője, hogy makroszkóposan a nyálkahártya épnek tűnik, vagy enyhe-aspecifikus gyulladásos jelek láthatóak, azonban szövettani mintavételben jellemző immun-gyulladásos kép látható.

- Limfocitás colitis (LC): A fokozott intraepithelialis limfocitaszám jellemzi.
- Kollagén colitis (CC): A megvastagodott szubepithelialis kollagén köteg a jellemző.

1.2.2 Diagnózis

Mivel a definitív diagnózis csak szövettan után állítható fel, a kolonoszkópia és mintavétel elengedhetetlen. Bár a klinikai tünetek és a felhasznált terápiás ágensek közt vannak átfedések, a LC és CC különálló betegségek, és nem tekinthetők ugyanazon kórállapot eltérő stádiumainak (15,16).

1.2.3 Klinikai jellemzők és szövődmények

A gyulladós bélbetegségekhez (IBD) képest fontos eltérés, hogy a gyulladás kizárólag a bélrendszert érinti. A betegség kialakulása elsősorban az idősebb korosztályokat érinti, és viszonylag „jóindulatú” betegségek, kevesebb várható szövődménnyel. Nem jelentenek kockázati tényezőt vastag és végbéltumorra (colorectal carcinoma – CRC) (17–19).

1.2.4 Epidemiológia

Hasonlóan a gyulladós bélbetegségekhez, megfigyelhető egy délről északra haladó növekvő prevalencia, valamint a fejlődő országok esetén növekvő új esetszámok. A fejlett nyugati társadalmakban az incidencia az elmúlt években platózott. Bár globálisan nem olyan gyakori, mint az IBD, egyes régiókban az előfordulása megközelíti vagy eléri az IBD prevalenciáját (20–23).

1.2.5 Terápia

A mikroszkópos colitisek terápiájában a választandó szer a főleg topikális hatású glükokortikoid, a budezonid. Ez a gyógyszer lokálisan fejti ki hatását, illetve a májban, s nincsenek jelentős szisztémás mellékhatásai. Mivel a rendelkezésre álló és IBD-ben hatékony terápiák közül a budezonidot találták a leghatásosabbnak, az ajánlások is ezt a topikális kortikoszteroidot tartják elsőként választandónak (13,14).

1.2.6 Jövőbeli kutatások

További kutatások szükségesek a betegség patogenezisének jobb megértéséhez és új kezelési lehetőségek kifejlesztéséhez. Az életmódbeli tényezők és a bél mikrobiom szerepének vizsgálata szintén fontos lehet a betegség megelőzése és kezelése szempontjából.

2. táblázat: Áttekintő kollagén és limfocitás colitisről

Jellemző	Kollagén colitis (CC)	Limfocitás colitis (LC)
Szövettani jellemző	Megvastagodott szubepitheliális kollagén köteg (> 10 mikrométer)	Fokozott intraepitheliális limfocitaszám (>20%)
Klinikai tünetek	Krónikus hasmenés, időszakos székrekedés, hasi fájdalom	
Diagnózis	Kolonoszkópia és szövettani vizsgálat	
Korosztály	Idősebb korosztály (65+)	
Nemi megoszlás	Enyhe női predominancia	Jelentősebb női predominancia
Szövődmények	Kevésbé gyakori, nincs colorectalis karcinóma fokozott kockázata	
Terápia	Budezonid, topikális glükokortikoid	

2. CÉLKITŰZÉS

Vizsgálataink célja a mikroszkópos colitis és a gyulladásos bélbetegségek klinikai jellemzőinek összehasonlítása volt, különös tekintettel a diagnóziskor tapasztalt életkorra, az érintett bélszakaszokra, valamint a társuló autoimmun és allergiás-atopiás betegségekre. Emellett célunk volt a mikroszkópos colitis és gyulladásos bélbetegségek előfordulásának és klinikai megjelenésének részletes elemzése, hogy azonosítsuk az egyes betegségtípusok közötti hasonlóságokat és különbségeket, hozzájárulva a diagnosztikai és terápiás megközelítések finomításához.

- Mikroszkópos colitises betegeink társuló autoimmun és allergiás-atopiás betegségeinek a leírása.
- Gyulladásos bélbetegségekben szenvedő betegeink Montreal-klasszifikációja és érintett-gyulladt bélszakaszok, valamint klinikai megjelenés közti kapcsolat leírása.
- IBD-s betegeink extraintesztinális manifesztációinak és társuló immun-inflammatorikus betegségeinek leírása, tekintettel az időbeli lefolyásra, egyes extraintesztinális manifesztációk társulására, ezek kapcsolatára az érintett bélszakaszokkal.

3. BETEGEK, MÓDSZEREK

3.1 Vizsgálatainkban részt vevő betegeink

A vizsgálatainkban szereplő betegek mindegyike ugyanazon szakrendelésen, egyetlen szakorvos gondozásában állt a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában. A 2008-2022 közötti időszakban rögzített dokumentációikat tekintettük át. Kizártuk azokat a betegeket, akiknél nem állt fenn definitív IBD vagy MC diagnózis.

Összességében 103 MC-ben és 508 IBD-ben betegünk adatait dolgoztuk fel. A 103 MC-es beteg közül 28 LC-es volt (5 férfi és 23 nő), 75 pedig CC-es (31 férfi, 44 nő) volt. Az 508 IBD-s betegünk között 303 CD-ben és 205 UC-ben szenvedő beteg szerepelt. A CD-csoportban 133 férfi és 170 nő, míg a UC-csoportban 89 férfi és 116 nő volt, összesen tehát 222 férfi és 286 nő volt az IBD-s betegcsoportokban.

3.2 Módszerek

Mindkét betegség (MC és IBD) vizsgálata során a korábbi betegdokumentációkból származó adatokkal dolgoztunk (retrospektív vizsgálat és adatgyűjtés). Az összes MC-es beteg esetén a diagnózist szövettani mintavétellel igazolták, legalább két, egymástól független patológus véleményezése alapján. A MC-es betegeinknél a társuló immun-gyulladásos és allergiás-atópiás betegségek diagnózisait szakorvosok állították fel.

Retrospektív adatgyűjtésünk az alábbi szempontok szerint történt: a betegek életkora a diagnóziskor, a társuló immun-gyulladásos és allergiás-atópiás betegségek, valamint a betegek által tapasztalt leggyakoribb székelési panaszok (krónikus székrekedés vagy profúz vizes hasmenés). Az adatok a részletes szöveges anamnézisben leírt információkból származnak.

Az IBD-vel küzdő betegeink körében az adatgyűjtés fő kérdései a Montréal szerinti osztályozás, az EIM-ek diagnózisának időbeli eltérése IBD-hez képest, életkor a diagnóziskor, és más társ-autoimmun betegségek voltak. Céljaink közt szerepelt a különböző bélszakaszok érintettségével társuló autoimmun betegségek, és EIM-ek leírása is. Az IBD diagnosztikája során bélnyálkahártya-biopsziákat, képalkotó vizsgálatokat végeztünk, a diagnózis alátámasztására és az érintett bélszakaszok pontos meghatározása érdekében.

Vizsgálatunk célja az egyes betegcsoportok összehasonlítása volt, így nem választottunk egészséges kontrol-csoportot, mivel a kutatási kérdések szempontjából ez nem volt releváns. Úgy véljük, a vizsgálatok nem profitáltak volna érdemben egy egészséges kontrolcsoport bevonásából.

3.3 Statisztikai elemzés

Az adatokat egy MS Excel táblázatban rögzítettük. Az adatok összehasonlítása a MS Excel, illetve Medcalc Software használatával történt, deskriptív mutatókkal. A csoportokban látható arányok összehasonlítása chí-négyzet próbával történt, figyelembe véve a kis mintákat (24). Több csoport összehasonlításánál (IBD-s betegeink körében) ANOVA-vizsgálatot végeztünk. A betegek életkorának összehasonlítása során független minták kétoldali t-tesztjét végeztük el. Az eredmények vizualizációja az Excel-táblázatból R-studio segítségével történt.

Az eredményeink értékelésénél a saját betegek adatait összevetettük a szakirodalomban leírt, mások által publikált értékekkel. Ehhez az NCBI PubMed adatbázisában kerestünk „microscopic colitis”, „collagenous colitis” illetőleg „lymphocytic colitis” kifejezésekre, a frissebb publikációkat előnyben részesítve. Az eredmények interpretációja során tekintetbe vettük a vizsgálatunkba bevont betegek alacsony számát.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Mikroszkópos colitisek – klinikai tünetek és társuló autoimmun betegségek

4.1.1 Mikroszkópos colitises betegeink általános jellemzői

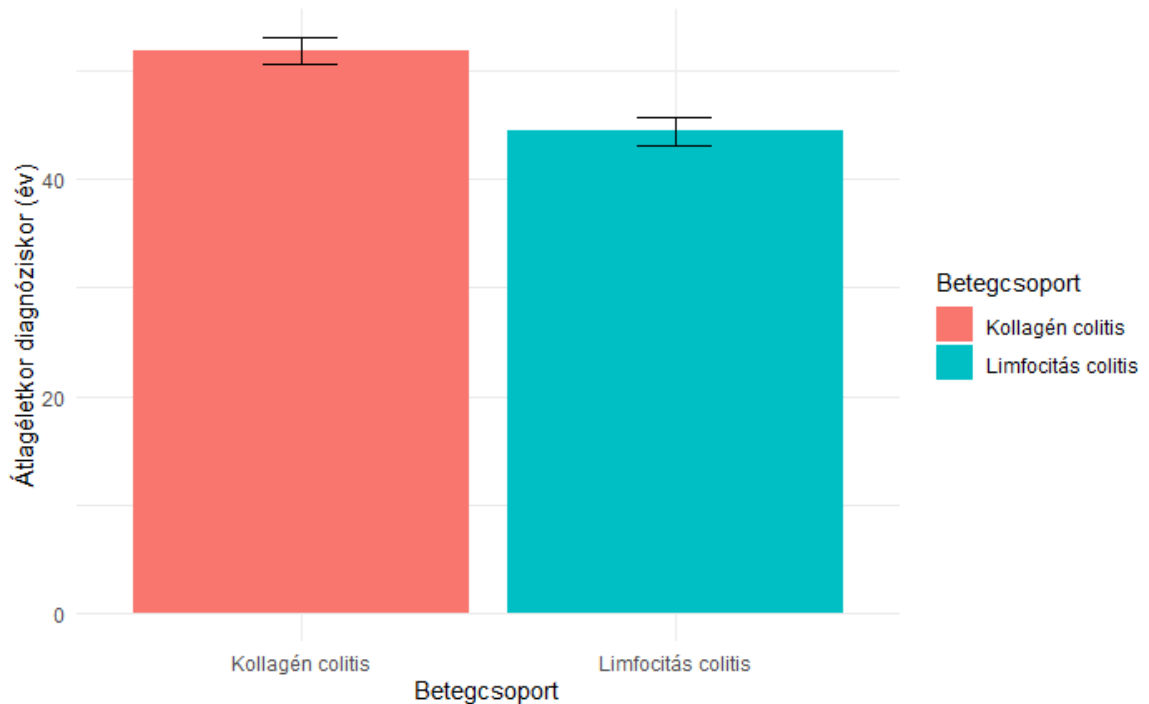
Első vizsgálatunkban 103 MC-ben szenvedő betegünk adatai szerepeltek (67 nő, 36 férfi, két betegség-csoportban pedig 28 LC és 75 CC beteg). A betegeink általános jellemzőit az alábbi, **3. táblázat** tartalmazza, illetve az 1. ábrán a diagnóziskor a CC és LC betegek átlagos életkorát jeleníti meg.

3. táblázat: Limfocitás és kollagén colitises betegek általános jellemzői

	Limfocitás colitis	Kollagén colitis
Betegek száma	28 (27,2%)	75 (72,8%)
Nemek megoszlása:	5 férfi (18%); 23 nő (82%) (1:4,6) $p < 0,0001$	31 férfi (41,3%); 44 nő (58,7%) (1:1,6) $p = 0,0337$
Átlagos életkor diagnóziskor eltérés: 7,4 év, $p = 0,0151$	44,5±5,3 év (95% MT: 42,54 - 46,46)	51,9±12,8 év (95% MT: 49,0 - 54,8)
Autoimmun társbetegségek ($p = 0,7124$)	10 beteg (36%)	30 beteg (40%)
Székelési panaszok	Hasmenés: 23 (82%) Székrekedés: 5 (18%) 4,6:1 arányban	Hasmenés: 45 (60%) Székrekedés: 29 (39%) 1,4:1

A LC-es betegek fiatalabbak voltak diagnóziskor (LC: 44,5 év±5,3 év, CC: 51,9 év±12,8 év). Az eltérés szignifikáns volt a két csoport közt (7,4 év, $p = 0,0151$, lásd az **1. ábrán** 95%-os megbízhatósági tartománnyal (MT) feltüntetve). A nemek aránya is különbözött CC esetén 1,6:1, míg LC-ben 4,6:1 volt a nő-férfi arány.

1. *ábra* – *Mikroszkópos colitises betegek átlagos életkora diagnóziskor, 95% megbízhatósági tartományokkal.*



2.

CC-ben szenvedő betegek körében szignifikánsan több székrekedéses eset fordult elő, mint LC-ben. LC-s betegeink közül 23 esetben elhúzódozó-vizes hasmenés volt a domináns tünet, míg 5 esetben krónikus székrekedés jelentkezett. Ezzel szemben CC betegcsoportunknál gyakoribb volt a konstipáció: az összes gondozott CC-s beteg közül 29 beteg panaszkodott székrekedésre, és 45 esetben idült, vizes hasmenés volt a fő tünet. Székrekedéses panaszok gyakoriságának különbsége (LC és CC közti különbség: 18% vs. 39%, eltérés: 21%, $p = 0,0452$) szignifikánsnak bizonyult a két csoport közt.

4.1.2 Autoimmun társbetegségek mikroszkópos colitises betegeinknél

A betegeink kórtörténetében rögzített autoimmun betegségek listáját a **4. táblázat** tartalmazza. Összesen 40 (39%) betegünknek volt egy vagy több autoimmun társbetegsége, melyek rendszerint megelőzték a MC diagnózist, egy kivétellel. Nem volt jelentős eltérés az LC és CC közt társ-immunbetegségekben: 10 limfocitás colitises és 30 kollagén colitises beteg anamnézisében szerepelt egy vagy több autoimmun-betegség (az esetek 36% illetve 40%-ban, különbség: 4%, $p = 0,7124$).

4. táblázat: Különböző autoimmun társbetegségek mikroszkópos colitisben

Limfocitás colitis	Kollagén colitis
10 (36%)	30 (40%)
Összesen: 39%-a minden betegnek; csoportok közti eltérés: 4%, p = 0,7124	
Minden autoimmun társbetegség:	
Hashimoto thyroiditis	14 (35%)
Rheumatoid arthritis	7 (17,5%)
Sjögren szindróma	7 (17,5%)
Nem-differenciált kollagenózis	5 (12,5%)
Glutén szenzitív enteropáthia (coeliakia)	4 (10%)
Szisztémás lupus erythematosus	4 (10%)
Kevert kötőszöveti betegség	1 (2,5%)
Spondylitis ankylopoetica	1 (2,5%)
Graves-Basedow thyroiditis	1 (2,5%)
Autoimmun hepatitisz	1 (2,5%)

4.1.3 Allergiás – atopiás betegségek mikroszkópos colitises betegeinknél

Az allergiás és atopiás betegségek kismértékben gyakoribbak voltak a kollagén colitises betegeknél. Az eredményeket az **5. táblázatban** tüntettük fel. A limfocitás colitises csoportban a betegek 21%-nál (6 beteg) szerepelt allergiás vagy atopiás betegség az anamnézisben, míg kollagén colitises csoportban 28%-uknál (21 beteg). A 7% eltérés nem volt szignifikáns (p = 0,4739). Betegeink leggyakoribb allergiás és atopiás betegségei a légutakat érintették: Asthma bronchiale illetve allergiás rhinitis formájában.

5. táblázat: Allergiás-atopiás betegségek mikroszkópos colitisben

	Limfocitás colitis	Kollagén colitis
eltérés: 7,4%, p =0 ,4739	6 (21,4%)	21 (28%)
Asthma bronchiale	3 (50%)	9 (42,9%)
Allergiás rhinitis	1 (16,7%)	10 (47,6%)
Urticaria	2 (33,3%)	3 (14,3%)
Ekzema	0	1 (4,8%)

A táplálkozási antigének elleni IgE-típusú antitestek jelenléte nem volt gyakori a mikroszkópos colitises betegek körében. IgE vizsgálat nem került elvégzésre minden MC-s betegünkönél (81 betegnél történt IgE vizsgálat az összesen 103 MC-es betegünk közül – 78,6%). A vizsgált betegek nagy részénél, közel 80%-ánál nem volt kimutatható táplálék antigének ellen termelt IgE antitest. Pozitív teszt mindössze 18 esetben volt kimutatható (lásd: **6. táblázat**). Az IgE típusú antitestek kizárólag a kollagén colitises betegekénél fordultak elő, egyetlen kivételtől eltekintve.

6. táblázat: Táplálkozási allergiák és túlérzékenység

Táplálék antigén elleni IgE vizsgálat	betegszám	%
Negatív teszt	63	77,8%
Pozitív teszt	18	22,2%
Egyes étel-antigénekre adott IgE válaszok:		
Földimogyoró	8	44,4%
Szója	6	33,3%
Paradicsom	6	33,3%
Tejfehérje	3	16,7%
Tojás	3	16,7%
Gliadin	1	5,6%
Banán	1	5,6%
Barack	1	5,6%
Zab	1	5,6%

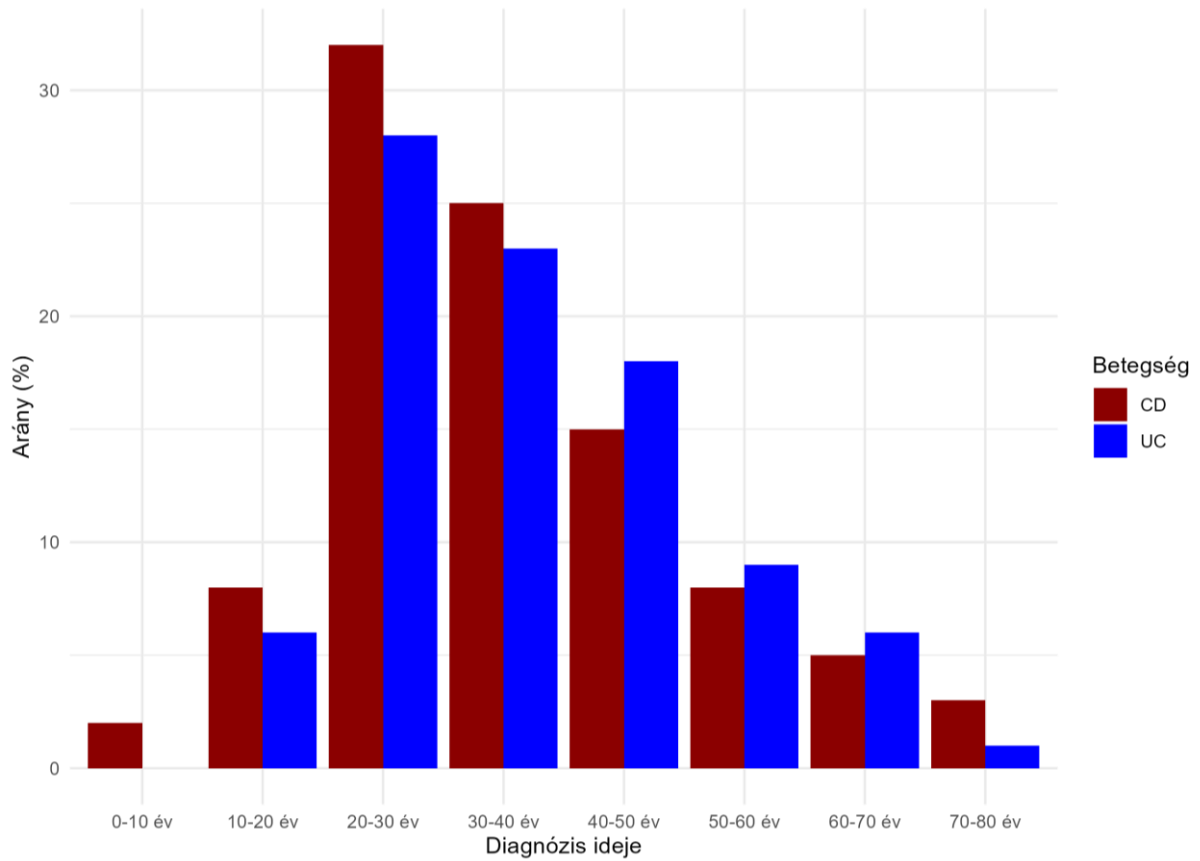
4.2 Gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi, időbeli lefolyásuk - eredmények

4.2.1 Betegeink általános jellemzői, érintett bélszakaszok

A vizsgálatainkban 303 Crohn-beteg (133 férfi, 170 nő) és 205 colitis ulcerosás (89 férfi, 116 nő) adatait elemeztük. A CD-csoport életkora diagnóziskor alacsonyabb volt (CD: $32,39 \pm 12,23$ év, UC: $35,02 \pm 13,82$ év, különbség = 2,63 év, $p = 0,0313$). A **7. táblázatból** látható, hogy Crohn-betegeinknél a leggyakoribb Montréal „A” (age) csoport az A2 volt (199 betegünk,

17-40 éves kor közt került diagnosztizálásra). A **2. ábrán** látható, hogy betegek között az élet első két évtizedében arányában több volt a CD diagnózisa, mint az UC-é.

2. ábra: Crohn-betegségben (CD) és colitis ulcerosában (UC) szenvedő betegek életkora a betegség diagnózisának időpontjában



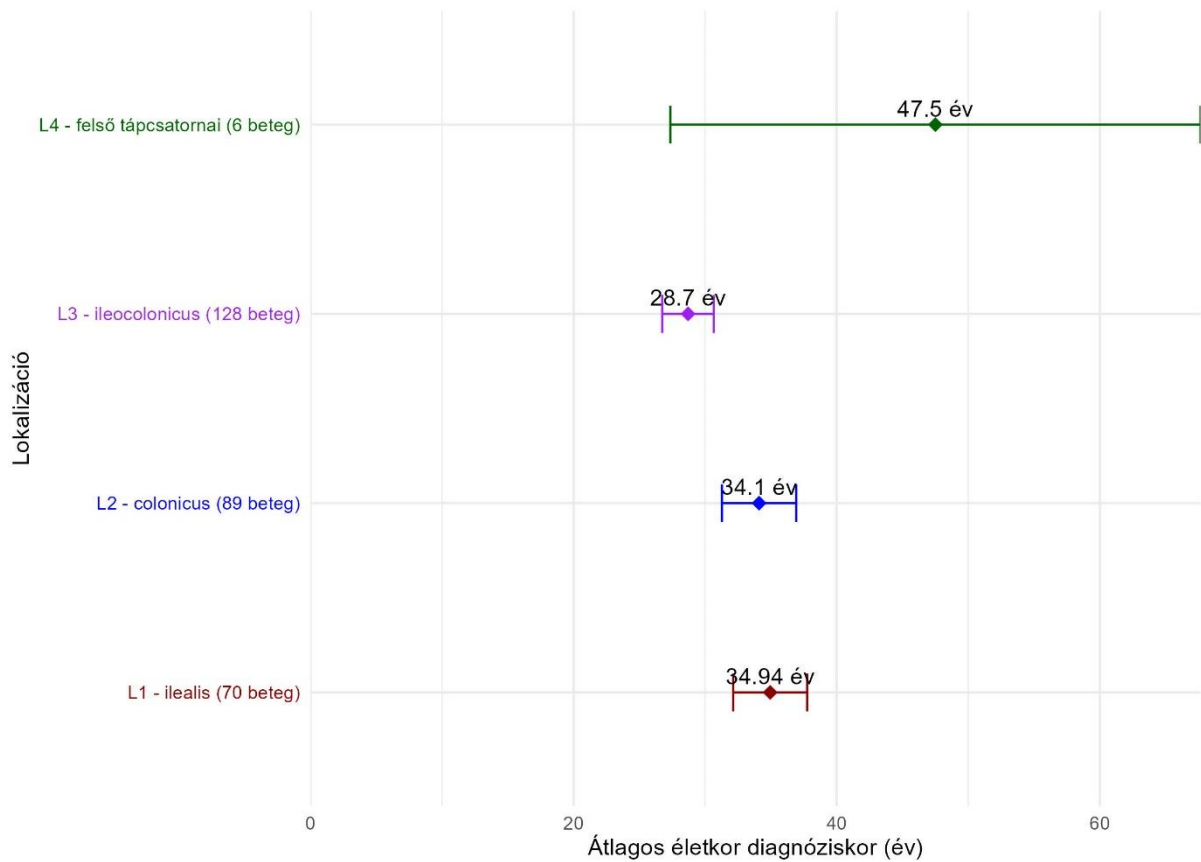
3. táblázat: Crohn-betegek általános jellemzői Montréal osztályozás szerint

Életkor a diagnóziskor – (A – age of diagnosis)		
A1 (17 éves kor alatt)	17 (5,61%)	
A2 (17-40 éves kor közt)	199 (65,68%)	
A3 (40 éves kor felett)	78 (25,74%)	
Betegség lokalizáció (L) – érintett bélszakasz		
L1 – ilealis	70 (23,9%)	
L2 – colonicus	80 (30,4%)	
L3 – ileocolicus	128 (43,7%)	
L4 – felső tápcsatornai	6 (2%)	
Betegség klinikai viselkedése (B – behavior)		
B1 – inflammatórikus, szűkület nélkül	78 (26,6%)	
B2 – striktúráló	116 (39,6%)	
B3 – penetráló, sipolyozó	99 (33,8%)	
p – perianalis jelző	69 (23,5%)	
Crohn-betegség – lokalizáció	betegek száma	átlagos életkor diagnóziskor
L1 – ilealis	70	34,94±11,8 év (95% MT: 32,126389 - 37,753611)
L2 – colonicus	89	34,1±13,4 év (95% MT: 31,277259 - 36,922741)
L3 – ileocolonicus	128	28,7±12 év (95% MT: 26,741069 - 30,658931)
L4 – felső tápcsatornai	6	47,5±19,2 (95% MT: 27,350836 - 67,649164)
Colitis ulcerosa – kiterjedés (extent)	betegek száma	átlagos életkor diagnóziskor
E1 – proctitis	99	36,1±14,55 év (95% MT: 33,198054 - 39,001946)
E2 – bal oldali colitis	68	34,7±13,6 év (95% MT: 31,408099 - 37,991901)
E3 – pancolitis	37	32,7±12,2 év (95% MT: 28,465609 - 36,934391)

Crohn betegeink bélszakaszainak érintettségének vizsgálata során úgy találtuk, hogy CD-betegeinknél kizárólag ileumot érintő (L1) bél-gyulladás 70 betegnél állt fenn (23,1%), ettől kicsit gyakoribbnak bizonyult a vastagbelekre korlátozott Crohn: 89 esetben (29,27%). Leggyakoribbnak pedig az ileum és vastagbelek együttes érintettsége (L3 – ileo-colonicus) bizonyult: 128 betegünkél (42,24%) szerepelt az anamnézisben. Crohn-betegeink 71,62%-nál volt a vastagbél érintett: L2 – colonicus Crohn: 89 beteg; 29,37%. L3 – ileocolonicus: 128 beteg; 42,24%. Kizárólag ileumra lokalizált gyulladás 70 betegnél állt fenn – 23,1%.

A **3. ábráról** látható, hogy az átlagos életkor a diagnózis idején lokalizáció szerint változik. Az L1 (ilealis), L2 (colonicus) és L3 (ileocolonicus) lokalizációjú Crohn-betegek hasonló életkorban kerültek diagnózisra, míg az L4 (felső tápcsatornai) betegek jelentősen idősebbek voltak a diagnózis idején. Fontos megjegyezni, hogy az L4 csoport esetében az alacsony betegszám (6 beteg) nagyobb variabilitást eredményez a 95%-os megbízhatósági tartományban, így érdemi következtetések levonására nem alkalmas. Emellett figyelemre méltó, hogy az L3 (ileocolonicus) csoport betegei átlagosan fiatalabbak voltak a diagnózis idején, ami a betegség korai megjelenésére utalhat ebben a csoportban (ANOVA: $F=7,76$; $p=0,001$).

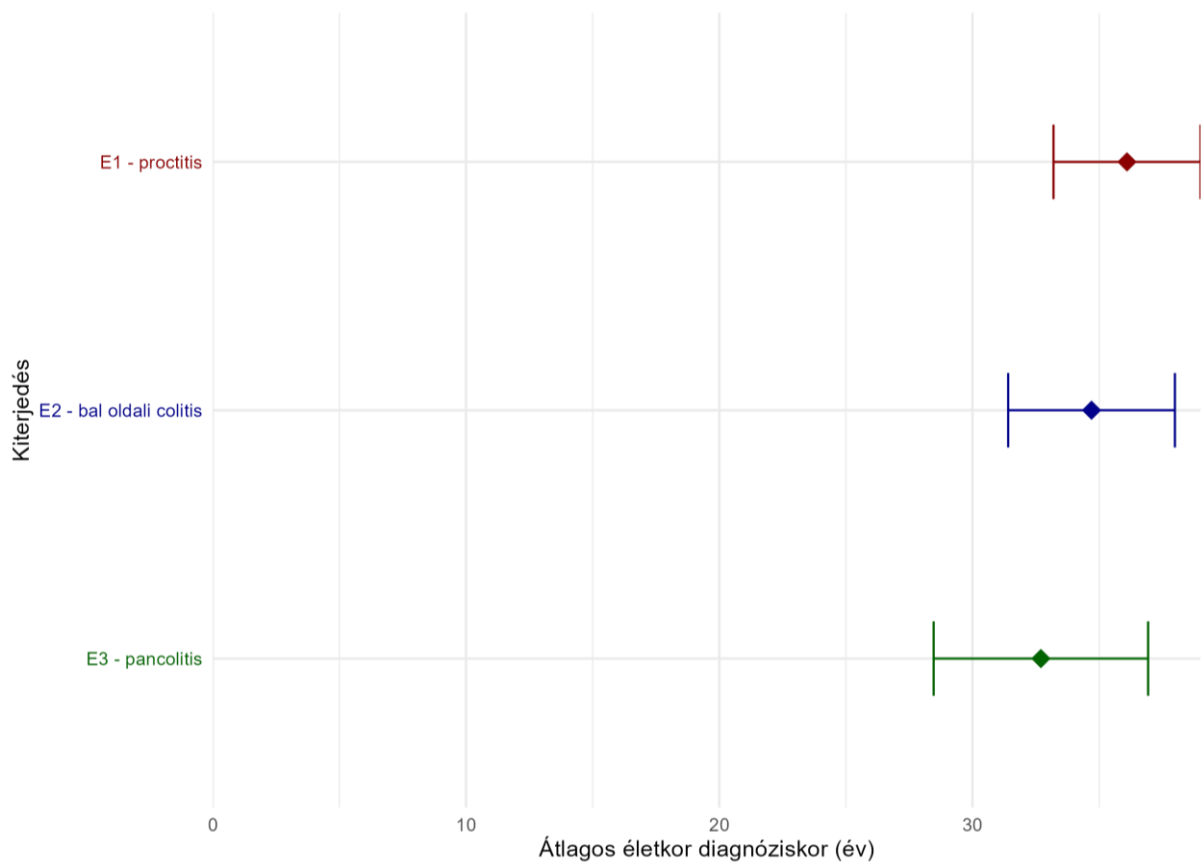
3. ábra: Crohn betegek életkora diagnóziskor, lokalizáció szerint



Az ilealis - L1 és ileocolonicus - L3 csoportok átlagéletkorában is szignifikáns eltérés volt (khi-négyzet próbával összehasonlítva: eltérés 6,24 év; $p=0,0005$).

A **4. ábrán** a colitis ulcerosa különböző kiterjedéseihez (proctitis, bal oldali colitis, pancolitis) tartozó diagnózisok átlagos életkora látható. Az eredmények arra utalnak, hogy a colitis ulcerosa különböző típusai eltérő diagnóziskori életkorral járhatnak, de a csoportok közti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

4. ábra: Colitis ulcerosás betegek életkora diagnóziskor, kiterjedés szerint



Colitis ulcerosában a disztális vastagbéltre lokalizált gyulladás (E1, proctitis) volt leginkább jellemző: 99 UC betegünknel a gyulladás nem terjedt túl a disztális vastagbél-szakaszokon. Kisebb arányban lehetett diagnosztizálni bal-colonfél érintettségét (E2; 68 beteg), míg teljes vastagbéltre kiterjedő UC (pancolitis – E3) 37 betegünknel fordult elő.

Diagnózis életkorában a colitis ulcerosás betegeinknél úgy találtuk, a kis csoportok és nem jelentős különbségek miatt nem voltak szignifikánsan fiatalabbak E3 csoportban a betegeink. E1 (proctitis ulcerosa) csoport (99 beteg) átlagéletkora diagnóziskor $36,1 \pm 14,55$ év volt, míg E3 (pancolitis, 37 beteg) $32,7 \pm 12,2$ év. (95% MT: $-8,7192 - 1,9192$, $p = 0,2084$)

4.2.2 Extraintesztinális manifesztációk Crohn és colitis ulcerosás betegeinknél

Extraintesztinális manifesztációk (EIM)

A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeink között nem volt jelentős különbség az EIM-ek előfordulásában (lásd **9. táblázatban** és **5. ábrán**). Crohn-betegeink

41,91%-ánál (127 beteg), és colitis ulcerosás betegeink 39,51%-ánál (81 beteg) jelentkezett legalább egy EIM (különbség: 2,4%, 95% MT: -6,32%-10,95%, $p = 0,5898$).

8. táblázat: Crohn-betegség és colitis ulcerosa összehasonlítása extraintesztinális manifesztációk előfordulásában.

Extraintesztinális manifesztáció a kórtörténetben	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa	Összesen
Férfi	44 (33%)	26 (29,2%)	70 (31,53%)
Nő	83 (48,8%)	55 (47,4%)	138 (48,3%)
Több, mint egy extraintesztinális manifesztáció	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa	Összesen
Férfi	16 (12%)	6 (6,7%)	22 (9,9%)
Nő	28 (16,5%)	16 (13,8%)	44 (15,38%)

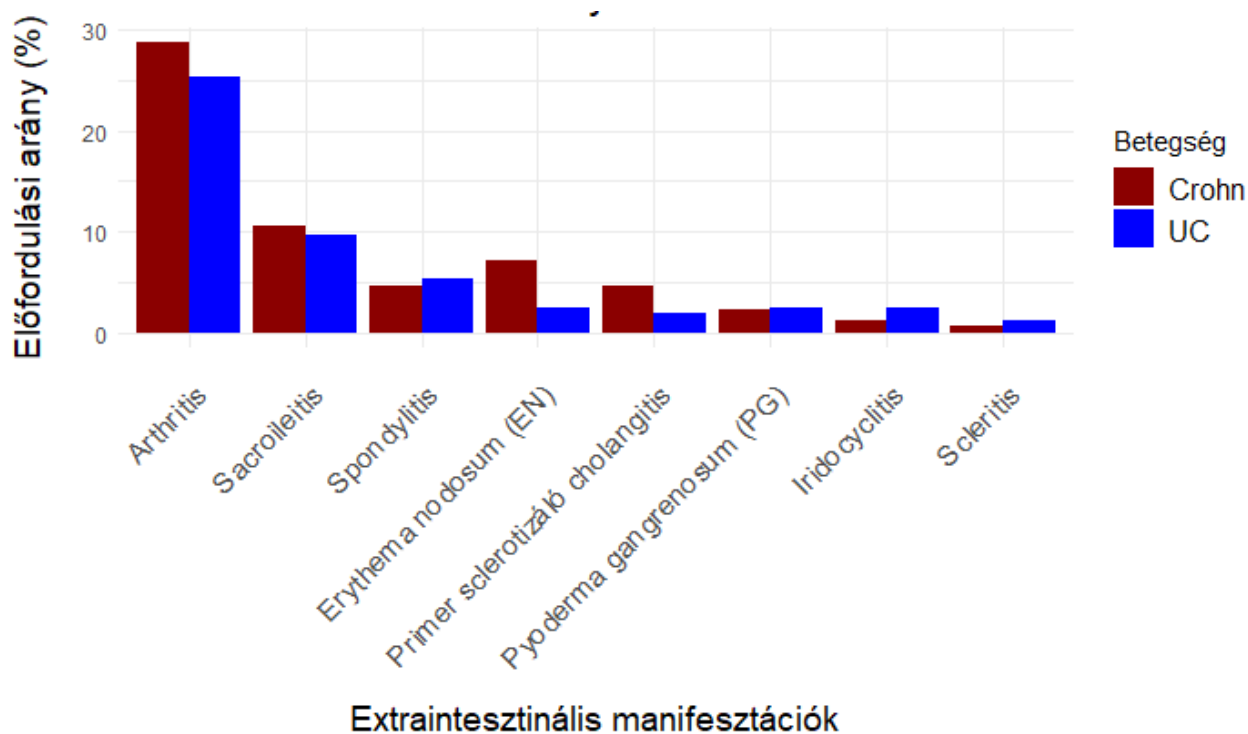
Nőbetegeink körében szignifikánsan gyakrabban fordultak elő EIM-ek (különbség: 16,8%, $p = 0,0001$). Férfiak esetében 9,9%-nak, míg nők esetében 15,38%-nak volt egynél több extraintesztinális manifesztációja (különbség: 5,48%, $p = 0,0686$, nem szignifikáns). A **9. táblázatból**, illetve **5. ábráról** látható, hogy a leggyakoribb EIM a váz-izomrendszer érintettsége volt, ritkábban fordultak elő szemészeti rendellenességek, például iridocyclitis (elülső uveitis) és (epi)scleritis. Bőrgyógyászati elváltozások, mint az erythema nodosum (EN), CD-ben nagyobb arányban fordultak elő.

Az ileo-colonicus Crohn-betegek (L3) körében nem szignifikánsan, de gyakoribbak voltak az EIM-ek (**10. táblázat és 6. ábra**). Colitis ulcerosás betegeinknél a rectumra korlátozódó gyulladás (E1) mellett ritkábban jelentkeztek EIM-ek, mint nagyobb kiterjedésű colitis esetén (pancolitis esetén 43,24%, proctitis esetén 36,3%, $p = 0,46$).

9. táblázat: *Különféle extraintesztinális manifesztációk előfordulása Crohn-betegségben és colitis ulcerosában.*

	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
Legalább 1 extraintesztinális manifesztáció	127 (41,91%)	81 (39,51%)
Arthritis	87 (28,71%)	52 (25,37%)
Sacroileitis	32 (10,56%)	20 (9,76%)
Spondylitis	14 (4,62%)	11 (5,37%)
Erythema nodosum	22 (7,26%)	5 (2,44%)
Pyoderma gangrenosum	7 (2,31%)	5 (2,44%)
Iridocyclitis	4 (1,32%)	5 (2,44%)
Scleritis	2 (0,66%)	3 (1,46%)
Primer sclerotizáló cholangitis	4 (1,32%)	4 (1,95%)

5. ábra: *Extraintesztinális manifesztációk előfordulási aránya Crohn-betegségben és colitis ulcerosában.*

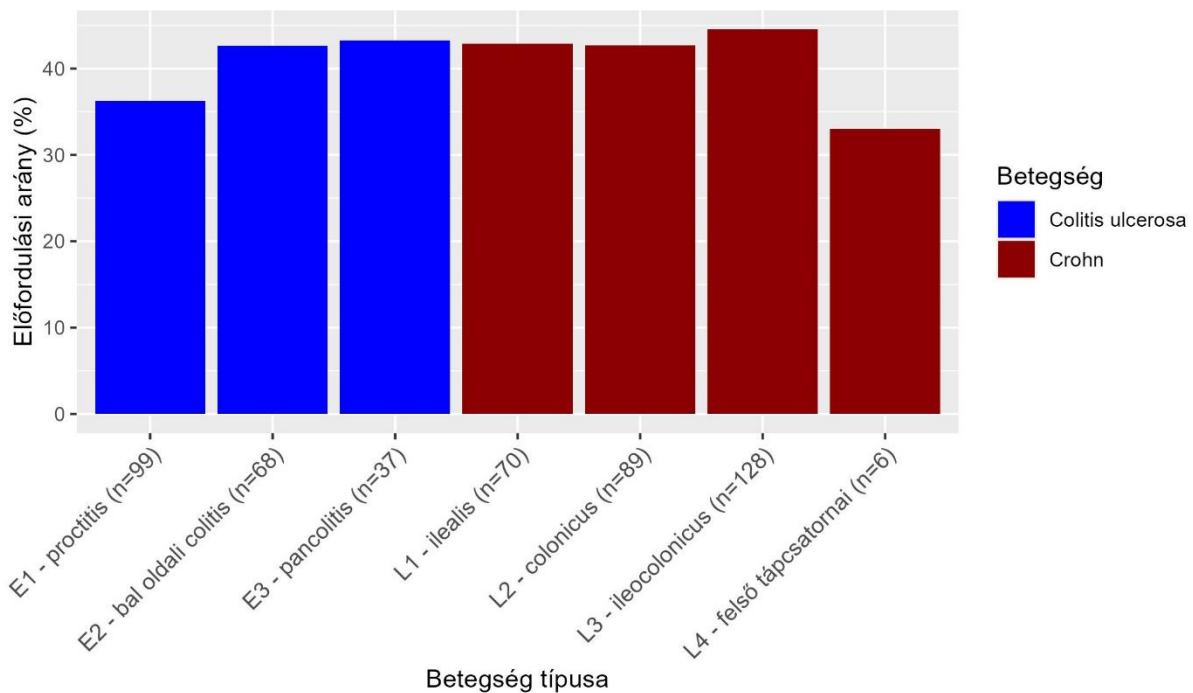


4.2.3 Érintett bélszakaszok és extraintesztinális manifesztációk kapcsolata

10. táblázat: Érintett bélszakaszok (Montréal L és E) és extraintesztinális manifesztációk előfordulása Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

Crohn-betegség	
L1—ilealis, legalább egy EIM	30 (70 betegből; 42,86%)
L2—colonicus, legalább egy EIM	38 (89 betegből; 42,7%)
L3—Ileocolonicus Crohn, legalább egy EIM	57 (128 betegből; 44,53%)
L4—felső tápcsatornai Crohn, legalább egy EIM	2 (6 betegből; 33%)
Colitis ulcerosa	
E1—proctitis, legalább egy EIM	36 (99 betegből; 36,3%)
E2—bal oldali colitis, legalább egy EIM	29 (68 betegből; 42,65%)
E3—pancolitis, legalább egy EIM	16 (37 betegből; 43,24%)
Összesítve	
Colonicus (minden UC illetve Crohn L2)	119 (293 betegből; 40,61%)
Proximálisabb tápcsatorna szakaszokra (ileum és vékonybél korábbi szakaszai) lokalizált (Crohn L1 és L4)	32 (76 betegből; 42,1%)
Kevert érintettség (Crohn L3 colon és ileum)	57 128 betegből; 44,53%)

6. ábra: Érintett bélszakaszok és extraintesztinális manifesztációk Crohn-beteg és colitis ulcerosás betegeinknél.



A különböző „L”-alcsoportok (L1-L3) közt az EIM-ek előfordulásában marginális eltérés volt ($p = 0,79$). Az L4 típust nem vettük figyelembe az alacsony betegszám miatt ($n = 6$). Általában az EIM-ek később jelentkeztek, mint az IBD diagnózisa, a CD és UC csoportok közt ebben sem volt szignifikáns eltérés (CD: 9,45%, UC: 17,28%, $p = 0,0967$).

4.2.4 Különböző szervrendszerek extraintesztinális manifesztációi gondozott gyulladásgos bélbetegségben szenvedő betegeinknél

A betegeinknél leggyakrabban az ízületi gyulladással járó EIM-ek jelentkeztek (lásd: 5. ábra). Ez érinthette mind a perifériás ízületeket (fájdalom, pír, mozgáskorlátozottság), mind a gerincet-axiális vázat (spondylitis, sacroileitis). Az axiális érintettség Crohn-betegség és colitis ulcerosa esetén nem különbözött jelentősen. Minden IBD-vel gondozott betegünket figyelembe véve 34 nő és 17 férfi esetén diagnosztizáltak sacroileitist képalkotó eljárással. Nem volt szignifikáns különbség a sacroileitis előfordulásában CD (32 beteg: 20 nő, 12 férfi) és UC (19 beteg: 14 nő, 5 férfi) között. Az összes ($n = 508$) IBD beteg közül 51-nél diagnosztizáltak sacroileitist.

Az axiális arthropathiák a csigolyákat, gerincet is érinthetik. Spondylitis vagy spondylitis ankylopoetica összesen 25 betegnél fordult elő (18 nő és 7 férfi). Crohn-betegségben 14 (4,62%), colitis ulcerosában 11 (5,37%) betegnél szerepelt spondylitis az anamnézisben.

A bőr elváltozásai közül az erythema nodosum (EN) és a pyoderma gangrenosum (PG) szemmel is megfigyelhetőek, és jelezhetik a gyulladós bélbetegségek jelenlétét. Három esetben alakult ki EN az IBD diagnózisa előtt, míg 27 beteg kórtörténetében szerepelt EN. Az EN előfordulása CD-ben 22 (7,26%), míg UC-ben 5 (2,44%) esetben fordult elő. Három betegnél korábban jelentkezett az EN, mint a béltünetek, és tíz esetben az EN és az IBD tünetei közel egy időben alakultak ki.

A gasztrointesztinális rendszerrel szoros anatómiai és élettani kapcsolatban áll a máj-epeúti és hasnyálmirigy rendszer. Ezek társbetegségei ritkábban fordultak elő a kórtörténetekben. Bár a cholelithiasist (epekövességet) már nem tekintik IBD extraintesztinális manifesztációjának, adataink rendelkezésre álltak. Nem volt szignifikáns különbség az epekövesség előfordulásában Crohn-betegség (8,58%) és colitis ulcerosa (6,83%) között ($p = 0,463$, nem szignifikáns).

4.2.5 Gyulladós bélbetegségek és extraintesztinális manifesztációk diagnózisának ideje

Az EIM-ek többnyire a gyulladós bélbetegségek (IBD) diagnózisa után alakultak ki. CD-el kezelt betegeink 9,45%-ánál alakult ki EIM az IBD-t megelőzően, míg UC esetében ez az arány 17,28%. Több EIM is megjelenhetett a béltünetek előtt: 4 CD és 2 UC betegünkönél több, mint egy EIM szerepelt a gyulladós bélbetegségük diagnózisa előtt. Az EIM-ek időbeli megjelenésében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

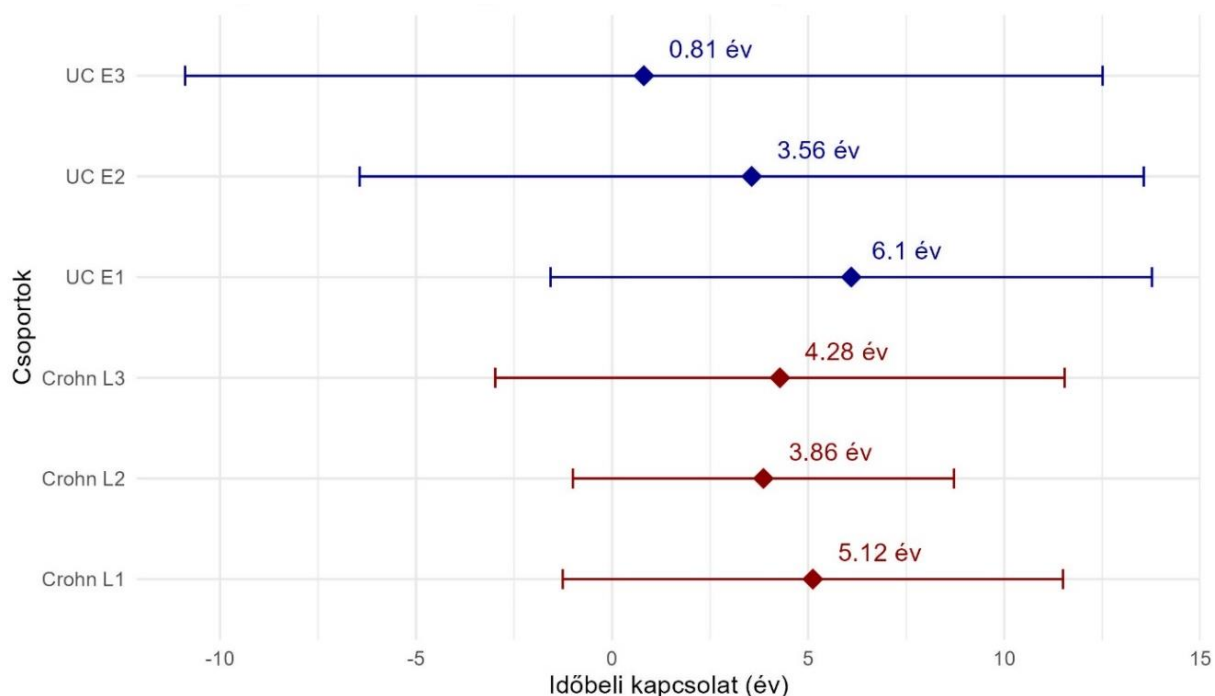
Crohn-betegségben a Montréal L3 csoportnál (ileo-colonicus) az EIM-es betegeink 15%-ánál jelentkeztek először az extraintesztinális betegségek. Ez az arány 8% volt az L1 (ilealis) és L2 (colonicus) CD-csoportokban. Colitis ulcerosában a kiterjedés (E) és az EIM-ek korábbi megjelenése hasonlóan alakult: 16 pancolitiszes – E3 betegünk kórtörténetében voltak EIM-ek, közülük 5 betegnél az IBD tünetei előtt alakultak ki. A leszálló vastagbél (bal oldali colon) gyulladása esetén (E2) 24-ből 6 betegnél 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%).

Az egyes betegcsoportok átlagos eltérései az EIM és IBD diagnózisa közt az alábbi, **11. táblázatban** találhatóak, vizualizált eredmények a **7. ábrán**.

11. táblázat: Időbeniség: érintett bélszakasz (Montréal L) és extraintesztinális manifesztációk kialakulása időben Crohn-beteg és colitis ulcerosás betegeinknél

Crohn-betegek extraintesztinális manifesztációkkal, érintett bélszakasz	
L1—ilealis—25 beteg	+5,12 (±6,38) év
L2—colonicus—36 beteg	+3,86 (±4,86) év
L3—ileocolonicus—47 beteg	+4,28 (±7,26) év
L4—felső tápcsatornai—2 beteg	+2,12 (±2,12) év
Colitis ulcerosa betegek extraintesztinális manifesztációkkal, érintett bélszakasz	
E1—ulceratív proctitis—30 beteg	+6,1 (±7,67) év
E2—bal colonfél érintettsége—24 beteg	+3,56 (±10) év
E3—teljes vastagbél érintett—16 beteg	+0,81 (±11,7) év

7. ábra: Az érintett bélszakasz és extraintesztinális manifesztációk kialakulása időben gyulladós bélbetegségtől szenvedő betegeinknél.



7. ábra: EIM-ek diagnózisának ideje az IBD-diagnózához képest (átlag, szórás). Megfigyelhető, hogy a csoportok adatai a nagy szórás miatt nehezen összehasonlíthatók, a tartományok nagymértékben átfednek.

4.2.6 Több extraintesztinális manifesztáció fennállása gyulladásos bélbetegségekben szenvedő betegeinknél, sorrendiség, társulások

Kevés bevont alany – alacsony betegszám - miatt jelentősebb „mintázatot” nem figyeltünk meg egyes EIM-ek sorrendjében. Leggyakrabban az ízületeket érintő EIM-ek alakultak ki először, különösen a perifériás ízületi gyulladások. Az ízületi gyulladások halmozódása 27 CD és 15 UC-s betegnél volt megfigyelhető. Bőrgyógyászati elváltozások is gyakran társultak több EIM jelenlétekor, különösen CD-ben.

4.3 Mikroszkópos colitisek és gyulladásos bélbetegségek összehasonlítása

4.3.1 Betegeink általános jellemzői mikroszkópos colitis és gyulladásos bélbetegségek csoportokban

Valamennyi betegünk általános jellemzőit a **12. táblázatban** tüntettük fel, illetve a különálló betegcsoportok átlagos életkorát diagnóziskor a **13. táblázatban**, melynek adatait a **8-9. ábrákon** vizualizáltuk.

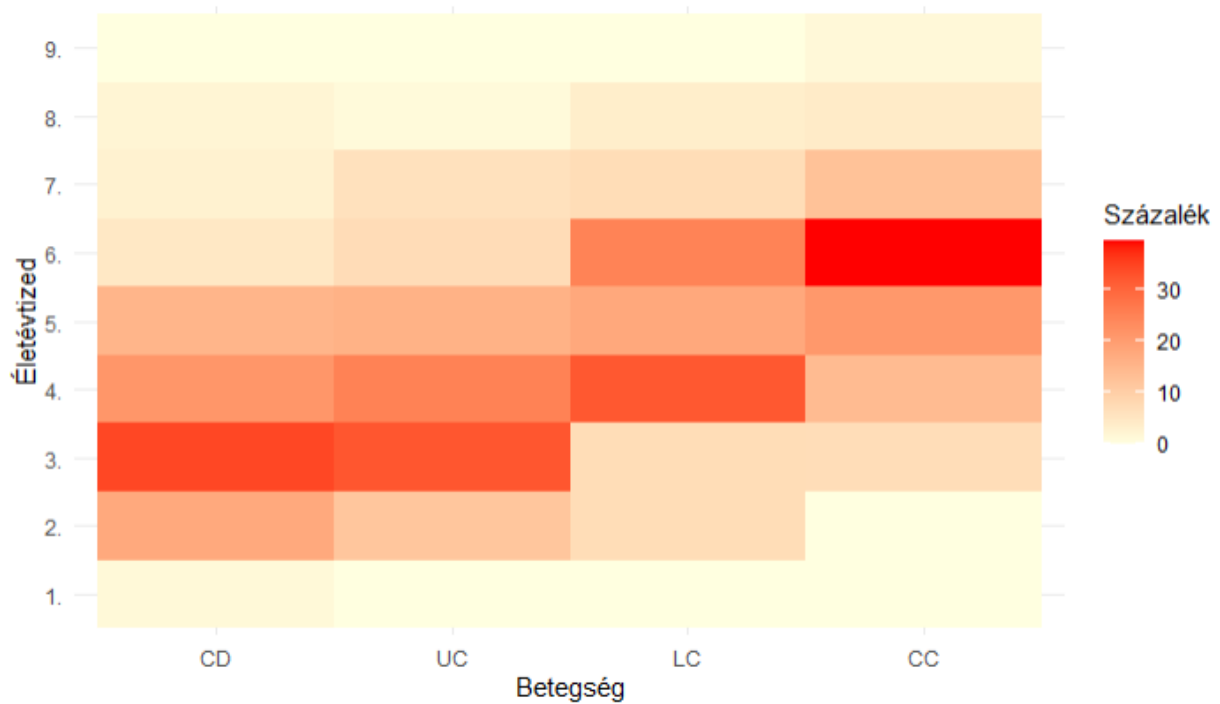
12. táblázat: Betegeink jellemzői – mikroszkópos colitisek és gyulladásoos bélbetegségek

	Mikroszkópos colitis		Gyulladásoos bélbetegségek	
	Limfocitás colitis	Kollagén colitis	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
Betegek száma	103		508	
	28 (27,2%)	75 (72,8%)	303	205
nem:	5 férfi (18%); 23 nő (82%) $p < 0,0001$	31 férfi (41,3%); 44 nő (58,7%) $p = 0,0337$	133 férfi (43,9%); 170 (56,1%) nő $p = 0,0027$	89 férfi (43,4%), 116 (56,6%) nő $p = 0,0076$
Életkor a	44,5 ± 5,3		32,4 ± 12,2	
diagnóziskor (év)	Eltérés: 7,4 év (95% MT: 2,4383% - 12,3617%; $p = 0,0038$)		Eltérés: 2,6 év (95% MT: 0,3135% - 4,8865%; $p = 0,0259$)	
autoimmun	10 (36%)	30 (40%)	51 (16,8%)	46 (22,4%)
betegségek és csoportok közötti különbségek	eltérés: 4 % (95% MT: -17,1256 % - 22,8420 %; $p = 0,7124$)		eltérés: 5,6 % (95 % MT: -1,3328% - 12,8528 %; $p = 0,1153$)	
Autoimmun társbetegségek összesen	40 (38,8%)		97 (19,1%)	

13. táblázat: betegek életkor a diagnózis idején életévizedben kifejezve

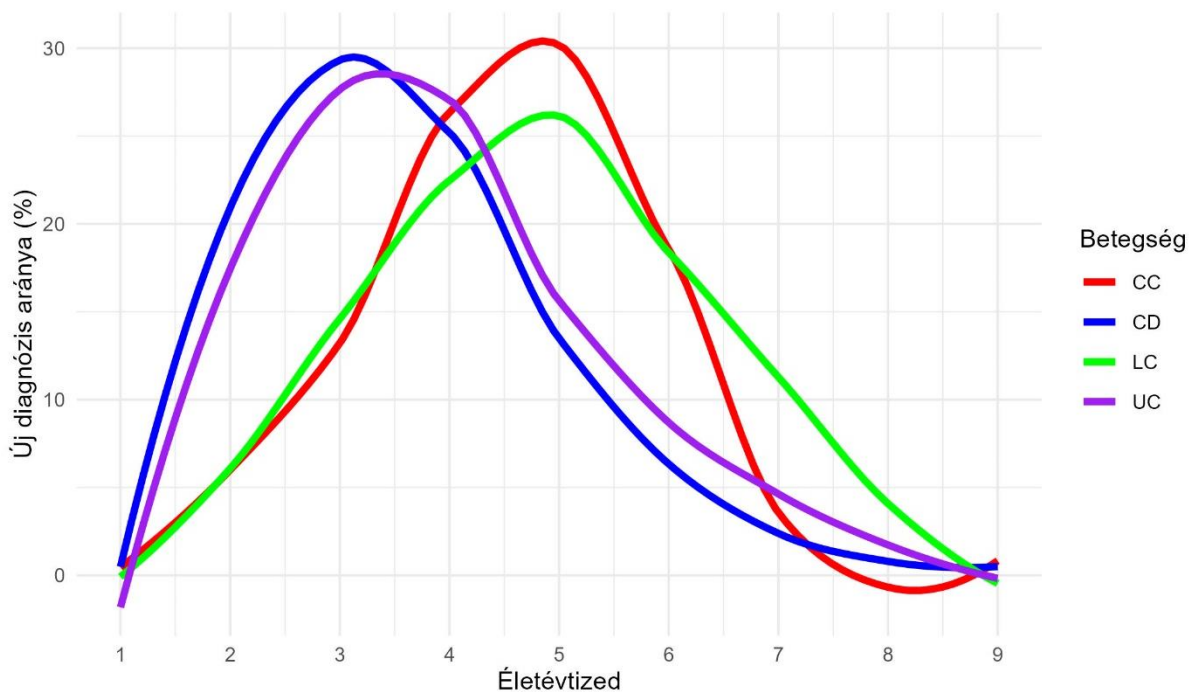
Életkor a	Crohn-betegség	colitis ulcerosa	limfocitás colitis	kollagén colitis
diagnóziskor – élet évizedek				
1.	1,36%	0%	0,00%	0,00%
2.	17,75%	11,86%	7,14%	0,00%
3.	34,47%	32,47%	7,14%	7,04%
4.	21,50%	25,26%	32,14%	14,08%
5.	15,36%	15,98%	17,86%	21,13%
6.	4,78%	7,22%	25,00%	39,44%
7.	2,73%	6,19%	7,14%	12,68%
8.	2,05%	1,03%	3,57%	4,23%
9.	0,00%	0%	0,00%	1,41%

8. ábra: A diagnózis prevalenciája életévtizedek szerint – gyakorisági térkép (heatmap).



8. ábrán látható a betegek diagnóziskori életkorának eloszlása különböző betegségcsoportokban. A színek intenzitása a diagnózisok gyakoriságát jelzi (sötétebb szín: nagyobb arány). CD: Crohn-betegség, UC: colitis ulcerosa, LC: limfocitás colitis, CC: kollagén colitis.

9. ábra: Életkor a diagnóziskor valamennyi mikroszkópos colitises illetve gyulladós bélbetegségben szenvedő betegünket figyelembe véve.



A gondozott MC-es betegeink életkora diagnóziskor alacsonyabb volt, mint vártuk. LC-ben jelentős női felülreprezentáltság volt megfigyelhető, míg CC-ben és IBD-ben (CD és UC) kiegyensúlyozottabb arányban voltak férfi, illetve nőbetegek. A társuló autoimmun betegségek előfordulásában jelentős eltérés volt az IBD és MC betegeink közt. Jellemző eltérés adódott az átlagéletkorban diagnóziskor, eltérő mintázatot mutatott a négy betegcsoportban (LC, CC, CD, UC). A diagnózisok életkorát egyes csoportokban a **13. táblázat**, illetve **8-9. ábra** tartalmazza.

4.3.2 Autoimmun társbetegségek gyulladós bélbetegségekben és mikroszkópos colitisekben, a vastagbelek érintettségének szerepe

Betegeinknél kétszeres volt autoimmun kórképek előfordulása MC-ben, mint IBD-ben (**12. táblázat**). MC-ben a betegek 38,8%-ának (40 beteg a 103-ból) volt társuló autoimmun betegsége az anamnézisében, míg IBD-s betegeinknél ez az arány 19,1% volt (97 IBD beteg az 508-ból). A 19,7% eltérés szignifikánsnak bizonyult (95% MT: 10,1324-29.8622; $p < 0,0001$).

Vizsgáltuk, hogy van-e asszociáció a predominánsan vastagbeleket érintő gyulladás (Crohn L2, colitis ulcerosa) és más autoimmun betegségek kialakulása között. Az eredményeket a **14. táblázat** tartalmazza.

14. táblázat: érintett bélszakaszok és autoimmun betegségek asszociációja gyulladós bélbetegségekben

Érintett bélszakasz	Vékonybél-predomináns Crohn (L1, L3, L4)	Vastagbéltre korlátozott Crohn (L2)	Colitis ulcerosa
Autoimmun betegségek	29 (204 betegből; 14,2%)	22 (89 betegből; 24,7%)	46 (205 betegből; 22,4%)
Colon-predomináns IBD (CD L2 és UC): 68 (294 betegből; 23,1%)			
Csoportok közti eltérés autoimmun betegségekben:			
Különbség vékonybél és vastagbél predomináns Crohn-betegek közt: 10,5%; p = 0,0297		Különbség UC és vékonybél-predomináns Crohn betegek közt: 8,2%; p = 0,0325	
Eltérés a vékonybél predomináns és vastagbelekre korlátozott IBD közt: 8,9%; p = 0,0135			

A kizárólag vastagbeleket érintő Crohn-betegség (L2) esetén gyakoribb volt a társuló autoimmun betegségek előfordulása betegeink kórtörténetében. A különbség a döntően vékonybeleket érintő és vastagbéltre korlátozott CD között statisztikailag is szignifikánsnak adódott. Gondozott betegeink közül 29 esetben szerepelt társuló autoimmun betegség az anamnézisben döntően vékonybeleket érintő gyulladás esetén (L1, L3, L4, összesen 204 betegből, 14,21%), míg a vastagbéltre korlátozott CD esetén (L2) 22 betegnél diagnosztizáltak más autoimmun betegséget (összesen 89 betegből, 24,7%). A 10,49%-os eltérés szignifikánsnak bizonyult ($p=0,0297$).

UC-s betegcsoport adataival együtt megfigyelhető, hogy a tisztán colonicus érintettségű IBD-s betegek 23,13%-nál volt társuló autoimmun betegség (68 páciens az összesen 294 CD L2 és UC betegből). Ez jelentősen eltér a vékonybél-predomináns CD-ben látott 14,21%-os arányban diagnosztizált autoimmun betegségekhez viszonyítva (8,92% eltérés; $p=0,0135$).

UC esetén hasonló előfordulásúak voltak a társuló autoimmun betegségek, mint a vastagbéltre lokalizált CD-ben (L2). A CD L2 betegek közül 22-nél (24,7%) volt regisztrálva társuló autoimmun betegség, míg UC-nál ez 46 beteget (22,4%) érintett. A 2,3%-os eltérés nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,6678$). Tehát betegeinknél a tisztán vastagbeleket érintő Crohn

(L2) és colitis ulcerosa között nem volt különbség az autoimmun társbetegségek előfordulásában.

Vizsgáltuk, hogy a döntően vastagbeleket érintő IBD-s páciensek autoimmun társbetegségek aránya hogyan viszonyul a MC-es betegekhez. Az eltérés itt is szignifikáns volt: 15,67%, 95% MT: 5,4351–26,2999; $p=0,0021$. Mikroszkópos colitisek esetén lényegesen gyakoribbak voltak a társuló autoimmun betegségek, mint a vastagbélre lokalizált IBD-eseteknél.

Crohn-betegségben ritkább volt az autoimmun betegségek előfordulása, mint UC-ben, de a különbség nem volt szignifikáns. Crohn-betegeink 16,8%-ánál volt az anamnézisben társuló autoimmun betegség, míg colitis ulcerosa esetén az arány 22,4% volt (51 beteg a 303-ból Crohn és 46 beteg a 205-ből UC esetén). Az 5,6%-os eltérés ilyen kis számú mintán nem szignifikáns ($p=0,1153$). Az eredményeket lásd a **15. táblázatban**.

15. táblázat: Autoimmun betegségek előfordulása gyulladós bélbetegségekben

Autoimmun betegségek	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa	eltérés
	51 (16,8%)	46 (22,4%)	5,6% ($p = 0,1153$)
Rheumatoid arthritis	5 (1,66%)	11 (5,37%)	3,72% ($p = 0,0187$)
Thyroiditis	13 (4,29%)	10 (4,88%)	0,59% ($p = 0,7539$)
Gluténérzékeny enteropáthia (coeliakia)	12 (3,96%)	2 (0,98%)	2,98% ($p = 0,0444$)
Dermatitis herpetiformis	2 (0,66%)	1 (0,49%)	0,17% ($p = 0,8065$)
Szisztémás sclerosis	2 (0,66%)	0	0,66% ($p = 0,2443$)
Sjögren szindróma	4 (1,32%)	3 (1,46%)	0,14% ($p = 0,8944$)
Antifoszfolipid szindróma	2 (0,66%)	2 (0,98%)	0,32% ($p = 0,6895$)
Addison-kór	2 (0,66%)	1 (0,49%)	0,17% ($p = 0,8065$)
Sclerosis multiplex	1 (0,33%)	0	0,33% ($p = 0,4108$)
Polymyositis	2 (0,66%)	0	0,66% ($p = 0,2443$)
Spondylitis ankylopoetica	1 (0,33%)	2 (0,98%)	0,65% ($p = 0,3494$)
Vitiligo	2 (0,66%)	0	0,66% ($p = 0,2443$)
Psoriasis	2 (0,66%)	3 (1,46%)	0,8% ($p = 0,3703$)
Primer biliaris cholangitis	1 (0,33%)	0	0,33% ($p = 0,4108$)
Autoimmun hepatitis	0	2 (0,98%)	0,98% ($p = 0,0845$)
Nem differenciált kollagenózis	4 (1,32%)	10 (4,88%)	3,56% ($p = 0,0163$)

A **15. táblázatban** látható, hogy UC-s betegeinknél gyakran előfordult a nem differenciált kollagenózis, amelyben immunszerológiai eltérések (autoantitestek jelenléte) figyelhetők meg, de a definitív autoimmun társbetegség diagnosztikus kritériumai nem teljesülnek. Nem differenciált kollagenózis 10 UC-s betegünk kórtörténetében fordult elő, míg Crohn-betegeink közül 4 esetben (4,88% illetve 1,32%), a különbségek szignifikánsak voltak: 3,56% ($p = 0,0163$).

4.3.3 Gluténal összefüggésbe hozható – gluténal asszociált - társbetegségek gyulladáshas bélbetegségben szenvedő betegeknel

Gluténal kapcsolatos betegségek gyakrabban fordultak elő Crohn-betegeknel. CD-s betegek közt 12 esetben szerepelt az anamnézisben társuló coeliakia (az összes CD-s beteg 3,96%-a). Colitis ulcerosás betegek közt 2 esetben (0,98%) diagnosztizáltak coeliakiát. A CD-ben látott coeliakia prevalencia hasonló a MC-es betegeknel megfigyelt arányokhoz (3,86%). Más glutén-dependens immunmediált kórképek közül a dermatitis herpetiformis 2 Crohn és 1 UC beteget érintett (0,66% illetve 0,49%). MC-es betegeknel dermatitis herpetiformis nem fordult elő.

4.3.4 Rheumatoid arthritis gyulladáshas bélbetegségben szenvedő gondozott betegeknel

A RA ritkábban fordult elő IBD-ben, mint MC-ben. A MC-es betegek közt 7 esetben (6,8%) diagnosztizáltak RA-t. CD esetén ez a szám 1,65% volt (5 eset a 303 betegből), míg UC csoportban 5,37% (11 eset a 205 betegből). Az IBD két típusa (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) közti eltérés szignifikánsnak bizonyult RA prevalencia tekintetében (3,72%, $p=0,0187$).

4.3.5 Máj és epeúti komorbid autoimmun betegségek gyulladáshas bélbetegségekben

Nem volt jelentős különbség a máj- és epeúti autoimmun betegségek előfordulásában IBD-ben és MC-ben szenvedő betegek közt. Az IBD-s betegek közt 3 esetben fordult elő autoimmun hepatitis (0,6%, 508 betegből). MC-es betegek közt 1 esetben (0,97%, 103 betegből) diagnosztizáltak autoimmun hepatitiset, de primer biliaris cholangitis nem fordult elő.

4.3.6 A pajzsmirigy autoimmun megbetegedései gyulladáshas bélbetegségekben

A pajzsmirigy autoimmun megbetegedései gyakran előfordultak minden betegcsoportban. MC-es betegek közt 14 esetben szerepelt az anamnézisben pajzsmirigy autoimmun betegség (13,6%). CD-csoportban 13 beteg (4,29%), míg UC esetén 10 beteg (4,88%) kórtörténetében fordult elő autoimmun pajzsmirigy-gyulladás. Az eltérés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (különbség: 0,59%, $p=0,7539$).

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

A mikroszkópos colitisek és gyulladásoz bélbetegségek közös jellemzője, hogy (döntően) a tápcsatorna immun-gyulladásoz háttérű krónikus betegségei, multifaktoriális kórereddettel. Vizsgálataink során a hangsúlyt az egyes betegségek jellemzőire és különbségeire helyeztük. A vizsgálatok és közlemények közös korlátjai főleg a kis számú mintákkal (103 illetve 508 beteg) és a leíró jellegű statisztikákkal, retrospektív adatokkal állnak kapcsolatban (25,26). A leíró jelleg miatt ok-okozati összefüggések megítélésére nem alkalmasak a publikált adataink, inkább további hipotézisek felállítására és kérdések megfogalmazására szolgálnak. Vizsgálataink nem tartalmaztak egészséges kontrollcsoportot, azonban ez nem is volt cél: a betegcsoportokat egymással hasonlítottuk össze a vizsgálataink céljának megfelelően.

5.1 Mikroszkópos colitisek – ellentmondások a klinikai tünetekben és társ-immunbetegségekbekben

Az eddigi publikációkbekben általában a limfocitás colitist találták gyakoribbnak, bár az eredmények nem egységesek. Saját mintáinkon erős kollagén-colitis túlsúly igazolódott, amelyben 28 esetben diagnosztizáltak limfocitás colitist, míg 75 esetben kollagén colitist, ez 27,2% illetve 72,8%-os arányt jelent ($p < 0,0001$). Fontos megjegyezni, hogy az irodalomban emlegetett „inkomplett MC” egyetlen esetben sem jelent meg végleges diagnózisként, s úgy gondoljuk, az MCi (inkomplett MC) átmeneti, nem specifikus elváltozás, amit nem is minden szerző tart mikroszkópos colitis alváltozatnak (27). Inkább indokolt lehet az MCi-t disztinkt szövettani képként, statikus vagy regresszív elváltozásként különálló típusként vagy átmeneti állapotként kezelni.

A nemek eloszlásában jelentős női túlsúlyt figyeltünk meg, különösen az LC és CC betegeknek körében eltérő arányokat találtunk. Az összes MC-s betegcsoportunkban 67 nő és 36 férfibeteg volt, ez 65% női és 35% férfi arányt jelent ($p < 0,0001$). Kollagén colitisben a nemi arányok kiegyensúlyozottabbak voltak (férfi:nő = 1:1,4), míg limfocitás colitisben a női predominancia markánsabb volt (férfi:nő = 1:4,6). Az LC és CC betegek közötti aránybeli eltérések váratlanok voltak a korábbi publikációk tükrében, azonban a viszonylag alacsony csoportlétszámok miatt az eredmények összehasonlítása korlátozott (28).

A mikroszkópos colitisek gyakori klasszikus tünete a krónikus, vizes hasmenés, ami gyakran csak tüneti kezelést kap, és ritkán vezet gastroenterológiai szakrendelésre. CC eseteinkben

jelentős arányban fordult elő székrekedés, valamint táplálkozási antigének elleni IgE-antitestek kimutatása is magasabb volt. A székrekedés, mint lehetséges klinikai tünet, befolyásolhatja az eredményeket, hiszen az idősebb korosztályban gyakori székrekedés sokszor marad kezeletlen, ami megakadályozza a pontos diagnózist.

Saját adataink alapján az életkor a diagnóziskor fiatalabb volt, mint a nemzetközi adatokban jellemző. A fiatalabb életkorban történő MC diagnózis egyik ismert rizikófaktora a dohányzás, ami a betegség kezdetét akár egy-két évtizeddel előrehozhatja (29,30). Mivel ez már ismert jelenség, a dohányzás státuszának és szokásainak részletes rögzítésétől eltekintettünk. Korábbi kutatások igazolták a dohányfüst káros hatásait MC esetében. A korai kezdetű betegség multifaktoriális és a kezelési protokollokra, így a remisszió fenntartására nincs közvetlen hatással, bár a dohányzásról való leszokás az esetleges provokáló tényezők között fontos szerepet játszik.

A MC-ek esetében a vastagbél-nyálkahártyán megfigyelhető kezdeti elváltozások, mint a fokozott intraepitheliális limfocitózis és a kollagénrost-megvastagodás, hasonlóak lehetnek más immun-gyulladásos betegségekben is leírtakhoz. Ezek az elváltozások kétirányú kapcsolatban állhatnak a mikrobiális diszbiózissal, ami szintén szerepet játszik a kórfolyamatokban. A mikrobiális diszbiózis jelensége az MC-ben általában az egészséges bélflóra egyensúlyának megzavarását jelenti, ami hozzájárulhat a gyulladásos állapot kialakulásához és fenntartásához. A CC és LC közti szövettani különbségek azt sugallják, hogy a két állapotot különböző immunológiai és mikrobiális tényezők válthatják ki és tarthatják fenn (31).

Az autoimmun társbetegségek nemek közötti eltérése is figyelemre méltó. A MC-es nők esetében lényegesen magasabb, majdnem felüknek (47,8%) van az anamnézisében immunmediált gyulladásos kórkép, szemben a férfiak 22,2%-ával. Az autoimmun betegségek általában megelőzik a MC diagnózist, és míg az autoimmun társbetegségek tipikusan fiatal felnőttkorban jelentkeznek először, az MC általában az idősebb életkorban diagnosztizálható.

Van irodalmi adat a gluténszenzitív enteropathia (coeliakia) és mikroszkópos colitis fokozott együttes előfordulásáról (32). Kutatásaink során a gondozott betegeink közül négyen szenvedtek coeliakiában, ami szignifikánsan meghaladja a globálisan általános populációban becsült 0,7-1% körüli prevalenciát (biopsziával igazolt coeliakia). Bár nem lehetünk teljes mértékben biztosak az eredmények általánosságban való érvényességében, a mi adataink is azt

sugallják, hogy a MC-es betegek körében jelentősen fokozott lehet a coeliakia kialakulásának kockázata.

A mikroszkópos colitis együttes előfordulása más gyulladásoz bélbetegségekkel (CD és UC), szintén ismert, bár saját betegeink között nem tapasztaltunk ilyen komorbid eseteket (18). Fontos megjegyezni, hogy az MC-t nem szabad az IBD előzményi állapotának tekinteni, mivel a két betegség típus eltérő genetikai háttérrel és kórfolyamatot mutat (33,34).

További vizsgálatokra van szükség annak érdekében, hogy jobban megértsük a mikroszkópos colitis és a coeliakia közötti összefüggéseket, valamint azon kockázati tényezőket, amelyek elősegíthetik ezeknek a betegségeknek a társulását. A korai felismerés és a megfelelő kezelési stratégiák kidolgozása érdekében kulcsfontosságú a klinikai jellemzők pontos ismerete és a betegek alapos kivizsgálása (32).

Összesen 78 mikroszkópos colitises betegnél végeztünk vizsgálatot táplálék-antigénekre specifikus IgE antitestekre. Feltételezhető, hogy a csökkent bélfall-barrier működés szerepet játszhat az ellenanyag-válasz kialakulásában (35,36). A különböző típusú táplálékokra adott IgE típusú antitestekhez köthető immunválasz, utalhat a bélfall-barrier funkciójának zavaraira, ami növelheti az ilyen típusú allergiás reakciók kialakulásának kockázatát. Többségében nem volt kimutatható IgE antitest-válasz a betegek körében. Ahol vizsgálat történt, ott a tesztelt betegek körülbelül 20%-ánál detektáltak egy vagy több ilyen antitestet. A leggyakoribb táplálék-allergének a földimogyoró, szója és paradicsom voltak. Ez az arány jelentős, mivel a mikroszkópos colitisben szenvedők nagy részénél nem jellemző a magas IgE antitest szint.

Az asztma és a mikroszkópos colitis között felfedezhető analógia – limfocitózis és kollagénrostok, kötőszöveti szaporulat – jelzi, hogy bár ezek különálló kórképek, bizonyos szövettani hasonlóságok megfigyelhetők. Az asztmában és kollagén colitisben is előfordulhat kötőszöveti burjánzás, a tápcsatorna és légutak embriológiai eredete, fejlődése átfed, a két rendszer anatómiailag is kapcsolódik. Habár a tüdőfibrosis és kollagén colitis együttes előfordulása 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 (37,38).

A mikroszkópos colitis klinikai megnyilvánulásaiban is van eltérés: bár hagyományosan az elhúzódó vizes hasmenést tartják a betegség kardinális tünetének, fiatalok esetében

gyakoriak a székrekedéssel vagy bizonytalan hasi diszkomforttal kapcsolatos panaszok. Néhány esetben, ahol a szövettani minta tipikus MC-jegyeket mutat (pl. fokozott intraepitheliális limfociták, kollagéneköteg-megvastagodás), de a betegnek nincsenek klasszikus hasmenéses tünetei, a diagnózis kihívást jelenthet. Ezekben az esetekben, még ha a budeszid kezelés hatékonyan csökkenti a tüneteket és a szöveti elváltozásokat, az orvosok a jellemző tünetek hiánya miatt nem látják igazoltnak a „klasszikus mikroszkópos colitis” diagnózisát. Fontos szem előtt tartani, hogy ezen betegség tünetei változatosak lehetnek és a diagnózis alapján a szövettani eltérések jelentik. Hjortswang és munkatársai által javasolt remissziós kritériumrendszer részét képezi, hogy a beteg naponta legfeljebb háromszor székeljen. Mivel aktív MC esetén általában gyakoribb és vizes-híg székelés jellemző, ez a kritérium könnyen követhető és gyakorlatban is egyszerűen alkalmazható a betegség remissziójának monitorozására. Az atípusos esetek, mint a székrekedés-predomináns tünetek, további nehézségeket jelentenek nem csak a felismerés, hanem a követés és monitorozás terén is. Ilyen esetekben a helyi szteroidkezelések, mint a budeszid, segíthetnek a tünetek enyhítésében és a normális bélmozgás helyreállításában (15).

Néhány betegnél a tünettán dinamikus: periodikusan váltakozhatnak a konstipáció-predomináns és hasmenéses időszakok, vagy akár a székelési tünetek hiánya is fennállhat, ezen betegek szövettani vizsgálat nélkül 'rejtve' maradhatnak. A colorectalis daganatok szűrővizsgálatai során fennáll a lehetőség ezek felfedezésére is (vagy más, immunmediálta vastagbélgyulladások szűrésére), így a rendszeresen végzett CRC-szűrések nem csupán a malignus vastagbél-daganatok okozta halálozásokat csökkenthetnék, hanem a korai IBD és MC felismeréséhez is hozzájárulhatnak. Tekintettel arra, hogy az IBD fokozott CRC-kockázattal jár, különösen hosszabb betegségfolyás esetén, talán a gyakoribb colonoscopiák nem csupán közvetlen, de közvetett módon is csökkenthetik a CRC-új esetek számát.

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, ami nehezíti a táplálkozást. Emellett a nyelőcső motilitásának zavara és a lassú gyomorürülés is gyakori jelenség Sjögren-szindrómában, ami magyarázatot adhat arra, hogy miért fordul elő gyakrabban székrekedés ezeknél a betegeknél (39–41).

Kis számú mintákon 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 gyulladási 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 gyulladási citokinek és a környezeti tényezők fontos szerepet játszanak az extracelluláris mátrix (ECM) strukturális homeosztázisának fenntartásában. Kutatások kimutatták, hogy a hosszú távú TNF- α gátlás növelheti a kötőszöveti szaporulat kockázatát a TGF- β útvonal aktivitásának kompenzációs fokozódása miatt (42–45). Ez a folyamat hozzájárulhat a kollagén-colitis jellegű szövettani elváltozások kialakulásához, valamint a szűkületekkel járó IBD-elváltozásokhoz, különösen az ileumpredomináns Crohn-betegség (Montréal L1 és L3) esetében.

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

A TGF- β szerepe már más, kötőszöveti felhalmozódással járó kórállapotokban, mint a tüdőfibrózis vagy a PSS/CREST szindróma is felmerült, ahol az antifibrotikus kezelések kedvező tapasztalatokat szolgáltattak. Ezek alapján, az antifibrotikus terápiák alkalmazása kollagén colitisben vagy sztenotizáló Crohn-betegségben is észszerű lehet a progresszió lassítására vagy a reszekció utáni kiújulás elkerülésére (46,47).

5.2 Gyulladási bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi, időbeni kapcsolatok – Eredmények megbeszélése

Az extraintesztinális manifesztációk (EIM-ek) az IBD-s betegeknél bármikor kialakulhatnak, és nincs meghatározott időbeli kapcsolat az alapbetegség diagnózisa és az EIM-ek megjelenése

között. Ritkán az 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 vizsgáltuk. Crohn-betegség esetén nem találtunk jelentős különbségeket a Montréal L kategóriák között, de azokban az esetekben, ahol a colon is érintett volt (L2 és L3), valamivel korábban kerültek leírásra EIM-ek. Korábbi adatok szerint az L4 típus jellemzően gyermekkori esetekben fordul elő, és súlyosabb betegség-lefolyást jelezhet. Betegeink adatai ezt nem támasztották alá. Az idősebb korosztályt gyakrabban érintették a felső-tápcsatornai léziók.

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. A különböző kiterjedésű esetek során a maximálisan érintett bélszakaszok hosszát vettük alapul a beteg kórtörténetében.

Ami a Crohn-betegségben megfigyelt magasabb vastagbél érintettséget illeti, ez eltérhet más tanulmányok eredményeitől, amit részben a diagnosztikai torzítások magyarázhatnak. Az ileumra lokalizált Crohn-formák felismerése gyakran késlekedik, és sokszor csak a szűkületek kialakulása után válnak szimptomássá (48,49). Ilyen esetekben az epesavak malabszorpciója is hozzájárulhat az elhúzódó vizes hasmenéshez.(50).

Az ECCO irányelvei szerint határoztuk meg, melyek sorolhatók az extraintesztinális manifesztációk közé. Korábbi publikációk nem egységesen regisztrálták az EIM-eket, az irodalom heterogén, kevés konszenzussal. Például, míg saját adataink szerint a sacroileitis a betegek körülbelül 10%-ánál fordult elő, más régiókban ennél lényegesen magasabb számokat is jelentettek (51,52). Az aluldiagnosztizálás lehetséges, mivel a sacroileitis nem minden esetben jár tünetekkel, és ritkán mellékleletként kerül leírásra képalkotó vizsgálatok során.

Mindkét IBD-csoportban az első extraintesztinális tünet főként az ízületeket érintette, tipikusan perifériás arthritis formájában. Még akkor is, ha több EIM volt jelen egy betegnél, az axiális váz érintettsége ritkán előzte meg a perifériás ízületekét. Ennek klinikai jelentősége kérdéses, mivel az axiális arthropátiák lefolyása gyakran független lehet az IBD kontrolljától, és kezelése reumatológiai szakértelmet igényel.

Egy betegnél akár több EIM is kialakulhat a kórlefolyás során, és ezek eltérő időpontokban jelentkezhetnek. Nem ismert, hogy van-e bármilyen szekvenciája az elváltozásoknak, és a kis minták miatt betegeink adatainál sem lehetett megfigyelni jellegzetes sorrendet. Úgy gondoljuk, hogy még több betegséget is EIM-ként nyilvántartva sem találkoznánk visszatérő sorrend-mintázattal. Hogy ennek van-e klinikai jelentősége, illetve hatása a kezelésre, kétséges. Meglátásunk szerint az élethossz-prevalencia adatok fontosabbak a betegek és a kezelési stratégia szempontjából. Továbbá, az EIM-ek előfordulása és sorrendje jelentős variabilitást mutat, és gyakran nem állnak összhangban az IBD aktivitásával (IBD-től függetlenek lehetnek).

A tipikus erythema nodosum és pyoderma gangrenosum bőrtünetek mellett ismert az úgynevezett 'metasztatikus Crohn-betegség' is, bár ritkábban fordul elő. Betegeink közül, több mint 300 Crohn-beteg esetében mindössze két esetben volt ilyen jellegű elváltozást. A metastatikus Crohn-betegség a bőrön megjelenő granulomás elváltozásokat jelenti, amelyek a Crohn-betegség bélrendszeren kívüli manifesztációi (53,54).

További bőrtünet lehet a társuló psoriasis, amely azonban nem klasszikus EIM, hanem különálló immun-társbetegség. Psoriasis esetén gyakran előfordul enyhe, aspecifikus bélfalgyulladás és mikrobiális eltérések a kontrollcsoporthoz képest (53,54). A psoriasist nem tekinthetjük kizárólag a bőrt érintő immunbetegségnek, mivel fokozott hajlamot jelent szív-érrendszeri eseményekre, metabolikus betegségekre és ízületi gyulladásokra is. Emiatt a psoriasist inkább tekinthetjük több szervrendszert érintő kórállapotnak.

Psoriasis esetén differenciáldiagnosztikai kihívást jelenthet az IBD terápiájában használt TNF- α gátlók – különösen az adalimumab – rendkívül ritka mellékhatása, a psoriasiform kiütések (55). Saját betegeink közül két psoriasisos beteg részesült biológiai terápiában, és egyik eset sem volt gyógyszer mellékhatásnak tulajdonítható. Ennek ellenére előfordulhatnak psoriasishoz hasonló bőrtünetek TNF- α gátlók alkalmazása esetén.

Továbbá, ahogy a mikroszkópos colitiseket tárgyaló szekcióban említettük, rendkívül ritkán a TNF- α gátlás mellékhatása lehet a fokozott kollagénrost-szaporulat, ami hozzájárulhat a sztenotikus bélszakaszok kialakulásához, fibrotikus szövődményekhez és passzázsavarokhoz (42).

Az IBD és psoriasis terápiájában is vannak átfedések, mivel az IL-12/23 és TNF- α gátló biológiai kezelések mindkét betegségben általában kedvező hatásúak. Az immunfolyamatokban részt vevő citokin-útvonalak befolyásolása azonban nem várt komplikációkhoz is vezethet. Az Interleukin-17 rendszer gátlása, például a secukinumab vagy az ixekizumab alkalmazásával, ritkán fokozhatja az IBD kialakulásának veszélyét (56–58).

A szemészeti tünetek közül a leggyakoribbak a kötőhártya-gyulladás és a száraz szem, melyeket más állapotok is okozhatnak. 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 (59). Az állapotra 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 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% MT: 2,5492%-12,0253%, $p = 0,0014$). A hasnyálmirigy-gyulladás nem tekinthető IBD-hez társuló EIM-nek, és nem került be az elfogadott közleménybe (60).

Két immun-inflammatorikus eredetű hepatobiliáris betegség, amelyet IBD-vel asszociáltan írtak le, a primer szklerotizáló cholangitis és az autoimmun hepatitisz (61). Bár kevés betegünkönél 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 (62,63).

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 (63).

Nem zárható ki, hogy regionálisan nincs lényegi eltérés a PSC kockázatában az IBD különböző típusai közt. Ennek megítéléséhez több beteg bevonása lenne szükséges. PSC nem fordult elő mikroszkópos colitises betegeinknél, kizárólag IBD esetén társult, mint EIM (64).

A további kutatásoknak és nagyobb mintaszámoknak kellene feltárniuk, hogy ezek a megfigyelések általánosíthatóak-e, és milyen tényezők befolyásolják a PSC előfordulását az IBD különböző formáiban. Eredményeink rávilágítanak arra, hogy a regionális adatok és a betegpopulációk sajátosságai jelentős hatással lehetnek a klinikai megfigyelésekre.

Nem regisztráltuk a steatohepatosis eseteket (zsírmáj). A nem-alkoholos eredetű zsírmáj valamennyi „nyugati” országban egyre gyakoribb. Magyarországon nagyjából a lakosság negyede-harmada lehet érintett, és hasonló előfordulása van globálisan is (65,66). Ez feltételezések szerint elsősorban a táplálkozásban egyre nagyobb szerepet kapó ultrafeldolgozott élelmiszerekkel lehet összefüggésben. Egy brit Biobank adataira épülő átfogó prevalencia-vizsgálat szerint főleg a coeliakia (GSE) esetén van fokozott hajlam májgyulladásra és enyhe májkárosodásra (emelkedett transzaminázok) (67).

A legtöbb EIM, mivel gyulladásos talajon alakul ki, kedvezően reagálhat az alapbetegség megfelelő kezelésére és kontrolljára. Az elterjedt biológiai terápiás készítmények számos vizsgálatban igazolták, hogy kedvezően hatnak az EIM-ek lefolyására is. Bizonyos EIM-ek azonban független lefolyásúak az IBD-től, mint például az axiális arthropáthiák és a pyoderma gangrenosum. Így elmondható, hogy az IBD kezelése általában több szakterület együttműködését igényli.

Hagyományosan fokozottnak tartják a thromboemboliás események előfordulását IBD-ben (68,69). Saját betegeinknél ritkán fordultak elő ilyen események az anamnézisben, és csak szórványosan talákoztunk izolált mélyvénás thrombosisokkal vagy perifériás keringési

zavarokkal. Konszenzus szerint az IBD jelenléte enyhén fokozott thrombosis kockázatot jelent, nem gyűjtöttünk célzottan ilyen adatokat.

Bár a relatív kockázatnövekedés számottevő lehet IBD esetén, az abszolút kockázat így sem magas. Az akut betegség fellángolások, kórházi ellátást igénylő esetek és hasi műtétek tovább fokozhatják a thromboticus szövődmények kialakulásának kockázatát.

A szájüregi nyálkahártya gyulladása és elváltozásai is előfordulhatnak IBD-ben. Betegeink közül öt esetben regisztráltak szájüregi elváltozásokat az anamnézisben. Az IBD és a szájüregi flóra, valamint a periodontális szövetek gyulladása közötti kapcsolat összetett. Korábbi kutatások eredményei ellentmondásosak, de kimutatták, hogy az IBD-s betegek szájüregi bakteriális közösségei eltérnek az egészséges kontrollcsoportokétól (70). Emellett fokozott a periodontális szövetek gyulladása is IBD-ben (71,72).

A megfelelő szájhigiéné hozzájárulhat a jobb betegségkontrollhoz, de az IBD kialakulására érdemben nincs hatással a szájápolás vagy a fogazat állapota. A periodontális betegségek multifaktoriális etiológiájúak, ezért az IBD szerepét izoláltan nehéz megítélni ezen kórfolyamatokban. Nem tisztázott, hogy van-e kétirányú kapcsolat az IBD és a szájüregi gyulladás között (71,72).

5.3 Mikroszkópos colitisek és gyulladós bélbetegségek összehasonlítása – Eredmények megbeszélése

Harmadik vizsgálatunk a mikroszkópos colitisek (MC) és gyulladós bélbetegségek (IBD) betegcsoportjainak részletesebb összehasonlítására irányult. Egy áttekintő összefoglaló a 16. táblázatban található, röviden összevetve a két kórállapotot (MC illetve IBD). Mivel a vizsgálataink limitációkkal rendelkeznek - kevés bevont beteg, retrospektív és leíró jellegű adatok -, korlátozott következtetéseket vonhatunk le az eredményekből. Ezek az eredmények további kérdések megfogalmazását teszik lehetővé, különösen a vastagbél érintettségével kapcsolatban.

Az autoimmun társbetegségek előfordulása IBD-ben lényegesen ritkább, mint mikroszkópos colitisek esetén, de magasabb az egészséges népességhez képest. Nemzetközi becslések szerint az autoimmun betegségek prevalenciája az egészséges kontrollnépességben 3-4% körül van. Ezzel szemben IBD-s betegeknél az arány akár a 15%-ot is meghaladhatja. Mikroszkópos

colitises betegek anamnézisében közel kétszer olyan gyakran fordult elő társuló autoimmun betegség.

Fontos megjegyezni, hogy a mikroszkópos colitises betegek lényegesen idősebbek voltak diagnóziskor, mint az IBD-s betegek, így nehéz pontosan meghatározni a társuló autoimmun betegségek élethossz-prevalenciáját mindkét betegségcsoport esetében.

A nem-differenciált kollagenózis (NDC) (undifferentiated connective tissue disease – UCTD) az egyetlen definitív szisztémás autoimmun betegség diagnosztikai kritériumait sem teljesítő, de immunszerológiai eltéréssel és bizonyos tünetekkel jellemezhető betegség. Ez az entitás UC-vel diagnosztizált betegeinknél hasonló előfordulást mutatott, mint a mikroszkópos colitiseknél (MC-ben 5 betegnél került NDC diagnosztizálásra, 4.95%-nál). Az NDC-s esetek egy részéből soha nem fejlődik ki definitív szisztémás autoimmun betegség, ugyanakkor az esetek kb. 30-40%-ban progresszió jelentkezik döntően a betegség kialakulását követő két évben (73).

Vizsgálatainkban kizárólag a klasszikus autoimmun betegségek prevalenciáját mértük fel, és nem valamennyi immun-gyulladásos kórképet. Conway és munkatársai (Boston, USA) teljes immun-mediált gyulladásos kórkép felmérést végeztek, beleértve az asztmás és atópiás-allergiás betegségeket is (74). A psoriasis előfordulása gyakoribb volt, amely saját IBD-s betegek közt ritkábban szerepelt a kórtörténetben. Nemzetközi adatok szerint IBD-s betegeknél a társuló psoriasis gyakoribb, mint az egészséges kontrollpopulációban (Alinaghi és munkatársai szisztematikus összefoglaló közleménye és metaanalízise) (75). A gyulladásos bélbetegségek mellett a betegek hajlamosabbak arthritis psoriaticára is.

A psoriasis terápiájában használt Secukinumab (IL-17-et gátló monoklonális antitest) esetén leírtak már IBD kifejlődést hosszabb használat után (57,76). Saját beteganyagunkban egyetlen psoriasisos beteg sem részesült Secukinumab kezelésben. Az új IBD-eset megjelenése ritka Secukinumab kezelés során, és a gyógyszert döntően biztonságosnak találták (Schreiberék metaanalízise (56)). Érdekes módon mikroszkópos colitises csoportjainkban nem találtunk psoriasist egyetlen kórelőzményben sem, valószínűleg a vizsgálatba bevont betegek kis száma miatt. IBD-betegcsoportokban a főleg vastagbeleket involváló gyulladások esetén gyakrabban alakultak ki a betegség során társuló autoimmun betegségek. A vastagbél Crohn-betegek (L2) hasonló arányban voltak érintettek, mint az UC páciensek. Klinikumukat tekintve a colon-predomináns és vékonybél (ileum) predomináns Crohn-betegség eltérhetnek. A főleg

vastagbeleket érintő Crohn-betegeknél gyakrabban lehet számítani például TNF-gátló terápiák hatástalanságára, terápiás válasz gyengülésére, elvesztésére (77).

A rheumatoid arthritis előfordulásában jelentős eltérés mutatkozott Crohn-betegség és colitis ulcerosa között. Chen és munkatársai szisztematikus összefoglalója és metaanalízise, amely nyolc publikációt tartalmazott, szorosabb összefüggést talált a Crohn-betegség és az RA együttes előfordulása között (78). Saját adataink alapján nem zárható ki, hogy a regionális jellegzetességek is szerepet játszanak az RA előfordulásában. Fontos megjegyezni, hogy nem minden korábbi vizsgálat igazolta a RA- előfordulásának fokozott kockázatát Crohn-betegségben. RA hasonló arányban fordult elő colitis ulcerosában és mikroszkópos colitisekben, bár kissé gyakoribb volt az utóbbiban.

A gluténnel összefüggő betegségek gyakrabban fordultak elő Crohn-betegségben, mint colitis ulcerosában. Napjainkban egyre nagyobb figyelmet kap a glutén- és kazeinmentes étrend az immun-mediálta gyulladásoz betegségek kiegészítő kezelésében, de erre nincsenek az irodalomban hiteles evidenciák. Így, bár nincs tudományos bizonyíték arra, hogy a gluténtartalmú gabonák fogyasztása relapszusokat okoz IBD-ben, a gluténmentes étrend egyre népszerűbb az érintett betegcsoportokban. Jelenlegi evidenciák nem támogatják a gluténmentes étrend ajánlását IBD-s betegek számára (79,80).

A coeliakia és a dermatitis herpetiformis (DH) jól definiált autoimmun betegségek, amelyek specifikus immunszerológiai eltérésekkel járnak. Azonban a nem-cöliakiás gluténérzékenység (NCGS) pathogenezise nem ismert, és általában nem jár immunszerológiai eltéréssel. NCGS-t nem regisztráltuk betegeink körében, mivel a megbízható diagnosztikai kritériumok jelenleg hiányoznak, és az állapot etiológiája is bizonytalan (81).

Kevés esetben fordult elő máj- és epeúti autoimmun betegség (AIH és PBC) a vizsgált csoportokban. Azonban úgy gondoljuk, hogy az IBD és MC növeli ezeknek a ritka betegségeknek a kockázatát a teljes népességhez képest (82,83). A 611 beteg közül négy esetben regisztráltunk AIH-t vagy PBC-t. Bár abszolút értelemben kevésbé gyakoriak az AIH és PBC immun-inflammatorikus tápcsatorna betegségekben, a kockázat magasabb a kontrollpopulációhoz képest. Az alacsony előfordulási arány miatt nehéz következtetéseket levonni, lehetséges, hogy nincs jelentős eltérés a hepatobiliaris rendszert érintő autoimmun betegségek előfordulásában a két betegcsoport (gyulladásos bélbetegségek és mikroszkópos colitisek) között.

A primer szklerotizáló cholangitist (PSC) nem soroltuk a társuló autoimmun betegségek közé, és kizárólag az IBD-s kohorszunkban fordult elő, mikroszkópos colitises betegeink között nem. A 15. táblázat nem tartalmazza a PSC eseteket (PSC 4-4 betegnél fordult elő a CD és UC csoportokban). A PSC és MC együttes előfordulása ritkaság az irodalomban is. Felmerülhet, hogy az IBD-PSC együttes fennállása különálló fenotípust eredményez. Ezek a betegek hajlamosabbak lehetnek „backwash ileitis”-re és jobb colonfél gyulladásra, kevesebb szteroidra lehet szükségük, és ritkábban szükséges sebészeti beavatkozás (84–86).

Érdekes megfigyelés, hogy az L4 (felső tápcsatornai Crohn) betegeink (6 beteg) kétharmadának (4 eset) volt társuló autoimmun betegsége, ebből három esetben coeliakia (GSE). A szövettan minden esetben Crohn-betegségre jellemző elváltozásokat is leírt, és a két állapot szövettanilag különböző. Az alacsony L4 betegszám miatt azonban nem tanácsos következtetéseket levonni a társuló autoimmun betegségekről.

IBD-s betegeink körében kissé emelkedett előfordulást láttunk Hashimoto-thyreoiditisben az átlagnépességhez viszonyítva (az általában becsült prevalencia 0,8-1%). A pajzsmirigy gyulladása – elsősorban Hashimoto-thyreoiditis - kontrollpopulációban sem ritka, az előfordulás növekvő tendenciát mutat.

Az úgynevezett „áteresztő bél” („leaky gut”) hajlamosító tényező lehet más immunmediálta gyulladással járó kórképekre. A glutamin aminosav fontos a bélnyálkahártya sejteinek, enterocitáknak, valamint minden olyan szövetnek, ahol intenzív sejtosztódás és megújulás zajlik (például az immunrendszerben) (87,88). A glutamin szerepet játszik a bélhámsejtek osztódásában, a sérült bélnyálkahártya-barrier helyreállításában, fokozhatja a tight-junctionök integritását, és hatással lehet egyes gyulladással járó jelátviteli útvonalakra is. Jelenleg nincs hivatalos ajánlás a glutamin (vagy más étrend-kiegészítők) használatára IBD esetén, azonban tapasztalatok szerint javíthatja a betegek közérzetét és csökkentheti a GI-tüneteket. A biológiai plauzibilitás és kedvező gyakorlati tapasztalatok miatt érdemes lehet fontolóra venni a glutamin-kiegészítést IBD-s betegeknél (89).

IBD esetén fokozott a más immunmediálta gyulladással járó kórképek kialakulásának kockázata, részben a csökkent enterális barrierfunkciók miatt. A bélhámot támogató kiegészítők akár az autoimmun társbetegségek kockázatát is csökkenthetik a betegség lefolyása során. Severo és kollégái által 2021-ben közzétett metaanalízis, illetve egy 2016-os Cochrane összefoglaló

(Akobeng) azonban nem találtak elégséges evidenciát arra, hogy a glutamin-kiegészítés valóban előnyt jelentene az IBD kórlefolyása során (90,91).

A népszerű étrend-kiegészítők közül nem csak a glutamin, hanem a cink-ionok is hozzájárulhatnak a megfelelő barrierfunkciók fenntartásához és a sejtmegújuláshoz. A cink szerepe jelentős a gyulladással és immunregulatorikus folyamatokban (92,93). Cinkhiány – különösen Crohn-betegség és coeliakia esetén – gyakori a betegek körében. Szükség esetén a cink-kiegészítés megfontolandó, mivel a cinkhiány nem ritka még az egészséges populációkban sem. A bélnyálkahártya-barrier integritásának sérülése és az intesztinális diszbiózis hajlamosító tényező lehet autoimmun és immun-inflammatorikus betegségek kifejlődésére. A bélnyálkahártya és a mikrobiális közösségek homeosztatis egyensúlyát felborító faktorok hozzájárulhatnak mind a fokozott autoimmun-betegség kockázathoz, mind a bél barrierfunkcióinak csökkenéséhez (94,95).

16. táblázat: A mikroszkópos colitisek és gyulladásos bélbetegségek legfontosabb elkülönítő jegyei.

	Mikroszkópos colitisek – limfocitás és kollagén colitis	Gyulladásos bélbetegségek – Crohn és colitis ulcerosa
Életkor a diagnóziskor	Előrehaladottabb életkorban, leginkább 65 éves kor fölött	Általában az élet első három évtizedében, különösen Crohn-betegség esetén
Autoimmun társbetegségek előfordulása	Gyakori, betegek több, mint egyharmadát érintheti. Szinte kizárólag a béltünetek megjelenése előtt fejlődnek ki.	Gyakoribb, mint a népességben általában, de nem éri el a mikroszkópos colitisben látható arányokat – körülbelül fele olyan gyakoriságú. Bármikor jelentkezhetnek a betegség lefolyása során, illetve előtte is
Nemek érintettsége, aránya	Jelentősebb női predominancia – 2.5x érintettség	Kiegyensúlyozottabb arányok, enyhén gyakoribb nők körében
Érintett tápcsatorna-szakaszok	Vastagbelekre – főleg disztális szakaszokra - lokalizált	Crohn: GI rendszerben bárhol előfordulhat, szájüregben is. UC: inkább a colonra korlátozott, de “backwash ileitis” lehetséges.
Kórlefolyás, prognózis	Általában jóindulatú, gyakorlatilag nincs számottevő daganatkockázat, malignus transzformáció, alacsony a lehetséges szövődmények és hegesedés kockázata	Nagyban függ a megfelelő betegség-kontrolltól és kezeléstől. Fokozott kockázat colorectalis daganatokra, szűkületek kialakulása (kiváltképpen Crohn-betegség esetén), ritkábban perforáció

	Mikroszkópos colitisek – limfocitás és kollagén colitis	Gyulladásos bélbetegségek – Crohn és colitis ulcerosa
Hatékony kezelés	Az esetek jelentős részében a topikális glükokortikoid budeszolid hatékony, illetőleg az életvitelbeli beavatkozások (dohányzás, nem szükségszerű gyógyszerek elhagyása)	Szisztémás és topikális kortikoszteroidok, biológiai terápiás készítmények (monoklonális antitestek), aminoszalicilátok és egyéb immunmoduláns kezelések.
Tünettan	Profúz, vizes hasmenés, nem véres. Ennek hiánya vagy csökkent bélmotilitás nem zárja ki a kórállapot meglétét. Típusosan hajnali-kora reggeli órákban vannak tünetek.	Crohn-betegség: nem jellemző a véres széklet, míg UC-ben igen. Crohn néha akkor válik tünetessé, ha már szűkületek fejlődtek ki vagy passzázszavarok. Így a Crohn felismerése sokszor késve történik meg.

Összességében úgy véljük, hogy a korlátozott betegszám és lehetőségek ellenére közleményeink hozzájárultak az IBD-vel, az IBD extraintesztinális manifesztációival és az autoimmun társbetegségekkel kapcsolatos tudásbázishoz. Korábbi publikációk szerzői ritkán foglalkoztak az időbeli összefüggésekkel vagy a különböző bélszakaszok érintettségének jellegzetességeivel. Szintén kevés irodalom áll rendelkezésre az EIM-ek egymás utáni sorrendjéről, és bár saját mintáinkon sem figyeltünk meg szabályszerűséget a kis esetszámok miatt, úgy véljük, hogy nagyobb mintán, több területre kiterjesztve érdemes lenne prospektív módon is vizsgálni a tápcsatornán kívüli manifesztációkat.

A PSC előfordulása más tápcsatorna-betegségeknél (nem IBD-hez kapcsoltn) szintén kevésbé kutatott terület. Emellett szeretnénk hangsúlyozni az IBD és más immun-gyulladásos kórképek patogenezisében a lehetséges társadalmi-gazdasági, életkörülményekkel és környezettel kapcsolatos tényezők jelentőségét, mint befolyásolható faktorok a betegségek kifejlődésére és lefolyására (96).

6. ÚJ EREDMÉNYEK

6.1 Új eredmények – mikroszkópos colitisek – Mikroszkópos colitisek – klinikai tünetek és társuló autoimmun betegségek

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 magyar 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 betegünkönél idült székrekedés volt a fő gyomor-bélrendszeri tünet, amely reagált budeszolid-kezelésre.
- Kollagén colitis esetében kevésbé jelentős a női felülreprezentáltság, mint lymphocytás colitisben.

6.2 Új eredmények – Gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi

- Az extraintesztinális manifesztációk (EIM) előfordulásában nincs jelentős különbség Crohn-betegség és colitis ulcerosa között.
- Az extraintesztinális manifesztációk (EIM) bármikor kialakulhatnak a páciens élete során, akár évekkel a gyulladásos bélbetegségek tünete előtt. Korábbi EIM megjelenés gyakrabban társul a vastagbeleket érintő gyulladással, amely nagyobb arányban fordult elő, mint vártuk.
- A gyulladásos bélbetegségekben látható leggyakoribb extraintesztinális manifesztációk 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, colitis ulcerosa E3).
- IBD-s betegeinknél az incidencia nem bimodális eloszlású, és legtöbbször az élet első három (Crohn-betegség) illetve négy (colitis ulcerosa) évtizedében alakulnak ki.

6.3 Új eredmények – Mikroszkópos colitisek és gyulladós bélbetegségek összehasonlítása

- Az autoimmun betegségek előfordulása kétszer gyakoribb a mikroszkópos colitisben (MC), mint gyulladós bélbetegségekben.
- A predominánsan vastagbelet érintő csoportokban (Crohn L2, colitis ulcerosa) gyakrabban fordultak elő társuló autoimmun betegségek.
- Az egyes betegség-altípusok diagnózisának életkora jellegzetes mintázatot mutat.
- A gyulladós bélbetegségekkel asszociált extraintesztinális manifesztációk nem fordulnak elő mikroszkópos colitisben.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

7.1 ÖSSZEFOGLALÁS

A mikroszkópos colitisek (MC) és a gyulladós bélbetegségek (IBD) immunmediált-gyulladós kórképek, amelyek elsősorban a tápcsatornát érintik. Jelentős különbségek vannak a diagnózis átlagos életkorában. Míg Crohn-betegség gyakrabban fordul elő az élet első évtizedeiben, addig felnőttkorban a colitis ulcerosa incidenciája is jelentős, és későbbi életkorban növekvő számban fordul elő mikroszkópos colitis.

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

A konstipáció gyakoribb lehet olyan betegeknél, akiknek anamnézisében más autoimmun betegség szerepel. Nincs lényegi különbség a két altípus esetén az autoimmun társbetegségek előfordulásában, amelyek kétszer gyakoribbak, mint gyulladós bélbetegségek esetén.

Mikroszkópos colitis esetén a társuló autoimmun betegségek és a gyomor-bélrendszeri tünetek dominálnak, míg az IBD inkább multiszisztémás kórállapot, gyakori extraintesztinális manifesztációkkal és fokozott kockázattal 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. Jellemzően azonban évekkal a diagnózis után kerülnek regisztrálásra.

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

A colon érintettsége hajlamosító tényező lehet társ-immunbetegségekre és extraintesztinális manifesztációkra is. Crohn-betegség esetében a colon érintettsége esetén korábban

kifejlődhetnek EIM-ek. Colitis ulcerosában gyakori a nem-differenciált autoimmun betegség (nem differenciált kollagenózis - NDC) előfordulása. Mintánkon nem mutatkozott bimodális eloszlású incidencia Crohn-betegség diagnózisának életkorában, és nem figyeltünk meg konzekvens betegség-szekvenciát az EIM-ek tekintetében. Nagyobb jelentőségűnek gondoljuk az egyes entitások élettartam-prevalenciáját, mint azok egzakt időbeni megjelenését.

7.2 SUMMARY

Microscopic colitis (MC) and inflammatory bowel diseases (IBD) are immuno-mediated inflammatory conditions primarily affecting the gastrointestinal tract. There are significant differences in the average age at diagnosis between these diseases. Crohn's disease is more likely to develop in the first decades of life, while the incidence of ulcerative colitis (UC) increases in adulthood, and the number of cases of microscopic colitis rises in later life.

In Hungary, patients with microscopic colitis are diagnosed at a younger age compared to international data. Collagenous colitis (CC) is more common than lymphocytic colitis (LC), and there is a gender disparity between the two subtypes. In collagenous colitis, chronic constipation or the absence of diarrhea is often the dominant symptom, especially when associated with Sjögren's syndrome.

Constipation is more common in patients with a history of other autoimmune diseases. There is no significant difference in the prevalence of autoimmune comorbidities between the two types of microscopic colitis, and these comorbidities are twice as common as in IBD.

In microscopic colitis, autoimmune comorbidities and gastrointestinal symptoms are prominent, while IBD is a multisystemic condition with frequent extraintestinal manifestations and an increased risk of other immune diseases. Extraintestinal manifestations occur similarly in Crohn's disease and ulcerative colitis and are more frequent in women. These EIMs can develop at any time during a patient's life, sometimes decades before IBD symptoms appear, but they are typically recorded years after diagnosis.

The most affected systems include joints (both peripheral and axial), skin, and eyes. Gallstones, previously mainly associated with Crohn's disease, occurred with similar frequency in both IBD groups in our cohort. Pancreatitis was significantly more common in ulcerative colitis.

Colon involvement is a predisposing factor for autoimmune comorbidities and extraintestinal manifestations. In Crohn's disease, EIMs may develop earlier when the colon is affected. Non-differentiated autoimmune disease (undifferentiated connective tissue disease - UCTD) is more common in ulcerative colitis. There was no bimodal incidence pattern in the age at diagnosis of Crohn's disease in our cohort, and no consistent sequence of disease manifestations was observed. We consider the lifetime prevalence of specific entities to be more significant than their exact timing of presentation.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019.
2. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar 1;10(3):239–54.
3. Falloon K, Cohen B, Ananthakrishnan AN, Barnes EL, Bhattacharya A, Colombel JF, et al. A United States expert consensus to standardise definitions, follow-up, and treatment targets for extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 May 1;55(9):1179–91.
4. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice* [Internet]. 2017;44(4):673–92. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454317301045>
5. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2012;491(7422):119–24. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature11582>
6. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. Vol. 179, *Clinical and Experimental Immunology*. 2015. p. 363–77.
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(1):46-54.e42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508511013783>
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* [Internet]. 2017;390(10114):2769–78. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617324480>
9. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos P. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb 7;7.
10. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* [Internet]. 2004;126(6):1504–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508504004627>
11. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017;92(7):1088–103. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619617303130>

12. Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2015;60(2):290–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3350-9>
13. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Apr 1;140(4):1155–65. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.003>
14. Miehke S, Acosta MB de, Bouma G, Carpio D, Magro F, Moreels T, et al. Oral budesonide in gastrointestinal and liver disease: A practical guide for the clinician. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Sep 1;33(9):1574–81. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.14151>
15. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Fiehn AMK, Wildt S, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2020 Aug 20;2050640620951905. Available from: <https://doi.org/10.1177/2050640620951905>
16. BEAUGERIE L, PARDI DS. Review article: drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 Aug 1;22(4):277–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02561.x>
17. Burke KE, D’Amato M, Ng SC, Pardi DS, Ludvigsson JF, Khalili H. Microscopic colitis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021;7(1):39. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00273-2>
18. Bergman D, Khalili H, Roelstraete B, Ludvigsson J. Microscopic Colitis and Risk Of Cancer—AA Population-Based Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020 Jul 25;15.
19. Borsotti E, Barberio B, D’Inca R, Bonitta G, Cavallaro F, Spina L, et al. Low prevalence of colorectal neoplasia in microscopic colitis: A large prospective multi-center study. *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 2021 Jul 1;53(7):846–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.024>
20. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015 Aug 7;21:8804–10.
21. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: A retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut*. 1997 Jan 1;39:846–51.
22. Tome J, Sehgal K, Kamboj AK, Harmsen WS, Kammer PP, Loftus E V., et al. The Epidemiology of Microscopic Colitis in Olmsted County, Minnesota: Population-Based Study From 2011 to 2019. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 May 1;20(5):1085–94.
23. Pardi D, Loftus E, Smyrk T, Kammer P, Tremaine W, Schleck C, et al. The epidemiology of microscopic colitis: A population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut*. 2007 Apr 1;56:504–8.

24. Campbell I. Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. *Stat Med* [Internet]. 2007;26(19):3661–75. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/17315184>
25. Talari K, Goyal M. Retrospective Studies – Utility and Caveats. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2020 Dec 1;50:398–402.
26. Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drugs efficacy and safety. *Therapies* [Internet]. 2019;74(2):181–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595718302464>
27. Guagnozzi D, Landolfi S, Vicario M. Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. Vol. 22, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 8459–71.
28. Tysk C, Wickbom A, Nyhlin N, Eriksson S, Bohr J. Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis [Internet]. 2011. Available from: www.annalsgastro.gr
29. Burke KE, Ananthakrishnan AN, Lochhead P, Olen O, Ludvigsson JF, Richter JM, et al. Smoking is Associated with an Increased Risk of Microscopic Colitis: Results From Two Large Prospective Cohort Studies of US Women. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2018 Apr 27;12(5):559–67. Available from: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy005>
30. Jaruvongvanich V, Poonsombudlert K, Ungprasert P. Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Sep 20;25.
31. Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: Are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - Microscopic colitis? Vol. 36, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012. p. 79–90.
32. Green PHR, Yang J, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G. An Association Between Microscopic Colitis and Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Nov;7(11):1210–6.
33. Wickbom A, Bohr J, Nyhlin N, Eriksson A, Lapidus A, Münch A, et al. Microscopic colitis in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a retrospective observational study and review of the literature. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Apr 3;53(4):410–6.
34. Sunkesula V, Kundrapu S. S0711 Association of Microscopic Colitis With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2020;115. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2020/10001/s0711_association_of_microscopic_colitis_with.712.aspx
35. Samadi N, Klems M, Untersmayr E. The role of gastrointestinal permeability in food allergy. Vol. 121, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2018. p. 168–73.

36. Valitutti F, Mennini M, Monacelli G, Fagiolari G, Piccirillo M, Di Nardo G, et al. Intestinal permeability, food antigens and the microbiome: a multifaceted perspective. Vol. 5, *Frontiers in Allergy*. Frontiers Media SA; 2024.
37. Abignano G, Scott N, Wollheim FA, Emery P, Buch MH, Del Galdo F. Collagenous Colitis in Systemic Sclerosis: An Overlooked and Treatable Complication. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2014;20(5). Available from: https://journals.lww.com/jclinrheum/fulltext/2014/08000/collagenous_colitis_in_systemic_sclerosis__an.8.aspx
38. Ekiz F, Coban S, Savas B, Gören D, Ensari A, Ormeci N. Collagenous colitis in a patient with systemic sclerosis: A rare entity. *J Natl Med Assoc*. 2007 Jul 1;99:681–2.
39. Davies K, Ng WF. Autonomic Nervous System Dysfunction in Primary Sjögren’s Syndrome. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
40. Yoshida T, Kinjo M, Nakane S. Autoimmune autonomic ganglionopathy associated with Sjögren’s syndrome presenting with recurrent abdominal distension. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
41. Kovács L, Papós M, Takács R, Róka R, Csenke Z, Kovács A, et al. Autonomic nervous system dysfunction involving the gastrointestinal and the urinary tracts in primary Sjögren’s syndrome. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2003;21(6):697–703. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/14740447>
42. Saad RE, Shobar R, Mutlu EA. Collagenous colitis development occurs after long standing mucosal healing in IBD with TNF- α inhibitors, and could be due to exaggerated healing response from excess TNF- α inhibition. *Med Hypotheses* [Internet]. 2019;123:90–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987718307114>
43. Lafyatis R. Transforming growth factor β —at the centre of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(12):706–19. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.137>
44. Ayers NB, Sun C, Chen SY. Transforming growth factor- β signaling in systemic sclerosis. Vol. 32, *Journal of Biomedical Research*. Nanjing Medical University; 2018. p. 3–12.
45. Varga J, Pasche B. Transforming growth factor β as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2009;5(4):200–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.26>
46. Li C, Kuemmerle JF. Mechanisms that mediate the development of fibrosis in patients with Crohn’s disease. Vol. 20, *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1250–8.
47. Frangogiannis NG. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. Vol. 217, *Journal of Experimental Medicine*. Rockefeller University Press; 2020.

48. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18(3):496–505.
49. Pellino G, Sciaudone G, Selvaggi F, Riegler G. Delayed diagnosis is influenced by the clinical pattern of Crohn's disease and affects treatment outcomes and quality of life in the long term: A cross-sectional study of 361 patients in Southern Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec 1;27.
50. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 1;6(1).
51. Kelly OB, Li N, Smith M, Chan J, Inman RD, Silverberg MS. The Prevalence and Clinical Associations of Subclinical Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2019 May 4;25(6):1066–71. Available from: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy339>
52. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, de Dios JR, Belzunegui J, González C, et al. Subclinical Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease: A Clinical and Follow-up Study. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2000;19(6):445–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s100670070003>
53. Siroy A, Wasman J. Metastatic Crohn Disease: A Rare Cutaneous Entity. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2012 Mar 1;136(3):329–32. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2010-0666-RS>
54. Aberumand B, Howard J, Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017 Jan 1;2017(1):8192150. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/8192150>
55. Roberti R, Iannone LF, Palleria C, De Sarro C, Spagnuolo R, Barbieri MA, et al. Safety profiles of biologic agents for inflammatory bowel diseases: a prospective pharmacovigilance study in Southern Italy. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 Sep 1;36(9):1457–63. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1786681>
56. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, Reich K, Deodhar AA, McInnes IB, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: A retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr 1;78(4):473–9.
57. Darch KM, Holland TL, Spelman LJ. Secukinumab-Induced Inflammatory Bowel Disease in a Patient Treated for Chronic Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Case Report and Review of the Role of Novel Biologic Agents Targeting the p19 Subunit of IL-23. *Case Rep Med*. 2020;2020.
58. Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, Khanna R, O'Toole A, Gooderham MJ. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. Vol. 9, *Drugs in Context*. Bioexcel Publishing LTD; 2020.
59. Czompa L, Barta Z, Ziad H, Nemeth G, Rentka A, Aszalos Z, et al. Corneal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Semin Ophthalmol*. 2019 Nov 17;34(7–8):543–50.

60. Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. *J Dig Dis* [Internet]. 2015 Nov 1;16(11):634–41. Available from: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12286>
61. Bailey J, Sreepati G, Love J, Fischer M, Vuppalanchi R, Ghabril M, et al. Autoimmune Hepatitis With Inflammatory Bowel Disease Is Distinct and May Be More Refractory to Traditional Treatment: 504. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2014;109. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2014/10002/Autoimmune_Hepatitis_With_Inflammatory_Bowel.504.aspx
62. Mehta TI, Weissman S, Fung BM, Sotiriadis J, Lindor KD, Tabibian JH. Global incidence, prevalence and features of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Liver International* [Internet]. 2021 Oct 1;41(10):2418–26. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.15007>
63. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: An update of the evidence. Vol. 32, *Annals of Gastroenterology*. Hellenic Society of Gastroenterology; 2019. p. 124–33.
64. Sehgal K, Eaton JE, Pardi D, Khanna S. S3234 The Association of Microscopic Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2021;116. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/10001/S3234_The_Association_of_Microscopic_Colitis_and.3238.aspx
65. Lin H, Zhang X, Li G, Wong GLH, Wong VWS. Epidemiology and clinical outcomes of metabolic (Dysfunction)-associated fatty liver disease. Vol. 9, *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. Xia and He Publishing Inc.; 2021. p. 972–82.
66. Halmos T, Suba I. A nem alkoholos zsírmáj mint a metabolikus szindróma komponense és kauzális kapcsolatai egyéb kórképekkel. *Orvosi Hetilap OH* [Internet]. 2017;158(52):2051–61. Available from: <https://akjournals.com/view/journals/650/158/52/article-p2051.xml>
67. Voss J, Schneider C V., Kleinjans M, Bruns T, Trautwein C, Strnad P. Hepatobiliary phenotype of individuals with chronic intestinal disorders. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
68. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, Regnault V, Al Awadhi S, Bossuyt P, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;18(12):857–73. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00492-8>
69. Kaddourah O, Numan L, Jeepalyam S, Abughanimeh O, Abu Ghanimeh MK, Abuamr KM. Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Flare-Ups: 701. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2018;113. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/10001/Venous_Thromboembolism__VTE__Prophylaxis_in.701.aspx

70. Xiang B, Hu J, Zhang M, Zhi M. The involvement of oral bacteria in inflammatory bowel disease. Vol. 12, *Gastroenterology Report*. Oxford University Press; 2024.
71. She Y yang, Kong X bo, Ge Y ping, Liu Z yong, Chen J yu, Jiang J wei, et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health* [Internet]. 2020;20(1):67. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1053-5>
72. Barta Z. Apical Periodontitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Puppet Master? *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2020 Jan 6;26(2):280–2. Available from: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz129>
73. Bodolay E, Szegedi G. Undifferentiated connective tissue disease. *Orv Hetil* [Internet]. 2009;150(19):867–72. Available from: <https://akjournals.com/view/journals/650/150/19/article-p867.xml>
74. Conway G, Velonias G, Andrews E, Garber JJ, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. The impact of co-existing immune-mediated diseases on phenotype and outcomes in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar 1;45(6):814–23.
75. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and Bidirectional Association between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 14, *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press; 2020. p. 351–60.
76. Onac IA, Clarke BD, Tacu C, Lloyd M, Hajela V, Batty T, et al. Secukinumab as a potential trigger of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis patients. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2021 Nov 1;60(11):5233–8.
77. Yoon SM, Haritunians T, Chhina S, Liu Z, Yang S, Landers C, et al. Colonic Phenotypes Are Associated with Poorer Response to Anti-TNF Therapies in Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Aug 1;23(8):1382–93.
78. Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jun 17;20(1).
79. Magee EA, Edmond LM, Tasker SM, Kong SC, Curno R, Cummings JH. Associations between diet and disease activity in ulcerative colitis patients using a novel method of data analysis. *Nutr J*. 2005 Feb 10;4.
80. Gibson PR, Yao CK, Halmos EP. Review article: Evidence-based dietary management of inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley and Sons Inc; 2024.
81. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-celiac gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. Vol. 5, *Nutrients*. MDPI AG; 2013. p. 3839–53.
82. Gazda J, Drazilova S, Janicko M, Jarcuska P. The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 2021, *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Hindawi Limited; 2021.

83. Tunio NA, Mansoor E, Sheriff MZ, Cooper GS, Sclair SN, Cohen SM. Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the United States Between 2014 and 2019: A Population-based National Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Nov 1;55(10):903–10.
84. Núñez F. P, Quera P. R, Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine–liver interrelation. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2019 May;42(5):316–25.
85. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: An update of the evidence. Vol. 32, *Annals of Gastroenterology*. Hellenic Society of Gastroenterology; 2019. p. 124–33.
86. Jucan AE, Nedelciuc O, Mihai VC, Dranga M, Andronic MC, Juncu SS, et al. Backwash Ileitis—From Pathogenesis to Clinical Significance: Literature Review. Vol. 15, *Life*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
87. Kim MH, Kim H. The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2017.
88. Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
89. Sugihara K, Morhardt TL, Kamada N. The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
90. Severo JS, da Silva Barros VJ, Alves da Silva AC, Luz Parente JM, Lima MM, Moreira Lima AA, et al. Effects of glutamine supplementation on inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical trials. *Clin Nutr ESPEN [Internet]*. 2021 Apr 1;42:53–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.023>
91. Akobeng AK, Elawad M, Gordon M. Glutamine for induction of remission in Crohn’s disease. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
92. Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc deficiency is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan 1;23(1):152–7.
93. Wan Y, Zhang B. The Impact of Zinc and Zinc Homeostasis on the Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Diseases. Vol. 12, *Biomolecules*. MDPI; 2022.
94. Wang Y, Xiao J, Wei S, Su Y, Yang X, Su S, et al. Protective effect of zinc gluconate on intestinal mucosal barrier injury in antibiotics and LPS-induced mice. *Front Microbiol*. 2024;15.
95. Wan Y, Zhang B. The Impact of Zinc and Zinc Homeostasis on the Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Diseases. Vol. 12, *Biomolecules*. MDPI; 2022.
96. Yang AZ, Jostins-Dean L. Environmental variables and genome-environment interactions predicting IBD diagnosis in large UK cohort. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).

9. KULCSSZAVAK:

Mikroszkópos colitis, gyulladásos bélbetegségek, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, extraintesztinális, autoimmun társbetegség

10. KEYWORDS:

Microscopic Colitis, Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Extraintestinal, Autoimmune comorbidities



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.

