

**EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**NEM SPECIFIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK  
KLINIKAI, IMMUNOLÓGIAI ÉS TERÁPIÁS VONATKOZÁSAI**

*Dr. Barta Zsolt*



**Debreceni Egyetem  
Orvos- és Egészségtudományi Centrum  
Általános orvostudományi kar  
Belgyógyászati Intézet  
III. sz. Belgyógyászati Klinika**

**Debrecen, 2005**

**EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**NEM SPECIFIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK  
KLINIKAI, IMMUNOLÓGIAI ÉS TERÁPIÁS VONATKOZÁSAI**

**DR. BARTA ZSOLT**

**PROGRAMVEZETŐ: PROF. DR. SZEGEDI GYULA**

**TÉMAVEZETŐ: PROF. DR. ZEHER MARGIT ÉS DR. SZABÓ GÁBOR<sup>†</sup>**

**Debreceni Egyetem  
Orvos- és Egészségtudományi Centrum  
Általános orvostudományi kar  
Belgyógyászati Intézet  
III. sz. Belgyógyászati Klinika**

**Debrecen, 2005**

## 1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az emésztőszervi betegségek jelentősége egyre nő, elterjedésük, valamint következményeik alapján ma már a lakosságot érintő és veszélyeztető legfontosabb betegségcsoportok egyikeként kell számon tartani. Ezt a tényt az ambuláns és kórházi betegforgalmi adatok, a morbiditási és mortalitási mutatók egyaránt alátámasztják. A gasztroenterológia az utóbbi évtizedben olyan diszciplínává fejlődött, amely más szakterületek, így az immunológia határterületét is érinti, ismereteiket egyesíti. Ez magába foglalja az elméleti kutatások során feltárt patofiziológiai adatokat, a különböző módszerekkel végzett klinikai kutatások eredményeit és a klinikum betegágy melletti észleléseit egyaránt. Az interdiszciplináris téma ezért különleges jelentőségű, mert az emésztőrendszer betegségeinek vizsgálata különböző megközelítéssel, eltérő módszertani lehetőségek igénybevételével történhet. Az elmúlt évek kutatásának eredményei a gasztroenterológia számos területén lényeges szemléleti változást eredményeztek, új összefüggések felismeréséhez vezettek, megváltoztatták egyes betegségek keletkezéséről, megjelenéséről és kezeléséről kialakított ismereteinket, és hagyományos felfogásunkat. A vitathatatlan eredmények ellenére számos kérdés még megválaszolatlan, sőt a feltárt adatok új kérdéseket is felvetettek. Az emésztőrendszeri betegségek vizsgálata ezért széles körű klinikai és laboratóriumi kutatómunka témájául szolgálhat, amely új klinikai és elméleti ismeretekkel gazdagíthatják tudásunkat, amit a gyakorlatban is egyre inkább hasznosítani lehet.

A nem specifikus gyulladásoz bélbetegség (IBD) jelenleg gyűjtőfogalom, két leggyakoribb formája a colitis ulcerosa és a Crohn betegség, de újabban ide sorolják a microscopos colitist is, melynek szintén két gyakoribb formája ismert: a collagen colitis és a lymphocytás colitis. A „microscopos colitis”-t, mint megnevezést először olyan ismeretlen eredetű klinikopathológiai entitásra használták, aminek hagyományosan három jellemzője ismert: a jellegzetes szövettani kép, a lényegében eltérés nélküli endoscopos macroscopos kép és klinikailag az idült vízszerű hasmenés. Az irodalom szerint mindkét betegség leggyakrabban vízszerű hasmenést okoz, de egymástól jól elkülöníthetők a kiszélesedett subepithelialis kollagén réteg alapján. Elképzelhető az is, hogy valójában egy betegség két változatáról van szó, de egyértelműen bizonyítani eddig nem tudták. Néhányan saját megfigyeléseik alapján azt is felvetették, hogy a lymphocytás colitis esetleg a collagen colitist megelőző „állapot” lehet. Manapság kezd

körvonalazódni ezen túl az is, hogy a *microscopos colitis* maga is követheti, vagy megelőzheti a *colitis ulcerosát* ill. a Crohn betegséget, bár a folyamatok közötti kölcsönhatás egyelőre még ismeretlen. A *microscopos colitist* mindezidáig igen ritka kórképnek tartották, de az újabb adatok alapján úgy tűnik, egyre gyakrabban tudjuk igazolni. A betegségek eredete, pontos oka ma még nem ismert. A gyulladási folyamat elindulásához nagyvalószínűséggel genetikai háttér megléte szükséges, de vélhetően együttesen jelentősek a családi/genetikai, infekciós, immunológiai, gyulladási, valamint a környezeti tényezők.

*Jelen munka általában vett célja, hogy klinikánkon az általunk gondozott beteganyagot áttekintsem a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján igazolt betegségek klinikai jellegzetességeit, egyes antitestek előfordulását, a társuló szervspecifikus és szisztémás autoimmun és/vagy allergiás eredetű betegségeket, hogy az immunológiai megfontolásokat is alapul véve új/nem szokványos terápiás kezelési módot alkalmazzunk.*

1. Magyarországi összefoglaló tanulmány *microscopos colitis*ben szenvedő betegekkel kapcsolatban eddig nem jelent meg, így célom volt, hogy egy retrospektív, klinikai, szövettani és demográfiai adatelemzésen alapuló vizsgálatba a klinikánkon diagnosztizált és gondozott összes mikroszkópos colitises beteget bevonjam. A betegek klinikai és anamnesztikus adatait, immunszerológiai/laboratóriumi paramétereit és szövettani vizsgálati leleteit áttekintettem és feljegyeztem. Az analízis alapján a *microscopos colitis* típusait karakterizáltam, a lehetséges immunpatológiai mechanizmusokat áttekintettem. Az ellentmondó irodalmi eredmények birtokában vizsgáltam a betegség kórlefolyásának sajátosságait férfiakban és nőkben, ill. a társuló autoimmun betegségben (is) szenvedőkben.

2. Jelen munka egyik célja volt, hogy mivel kevés a hazai megfigyelés a Crohn betegségben ill. *colitis ulcerosában* előforduló, azokra jellemző immunszerológiai eltérésekről, különös tekintettel az ASCA antitestekre, vizsgáljam ezen betegcsoportokban ezt az antitestet, és összevegyem eredményeimet és tapasztalataimat a betegség klinikai manifesztációjával.

3. Célként fogalmaztam meg, hogy vizsgáljam egy szintén immunpatogenezisű bélbetegség, a glutén szenzitív enteropathia (GSE) társulását Sjögren betegséghez, annak klinikai jellemzőit és jelentőségét.

4. A Crohn betegség etiopatogenezisében, bár mindenképpen multifaktoriális kórképről lehet szó, régi felvetés a genetikai, az immunológiai és más tényezők mellett infectív ágens szerepe is. Ilyen kórokozó a Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP). Több tanulmány foglalkozott ennek bizonyításával, az adatok ellentmondóak, de a kérdés nem dőlt el mai napig sem. A baktériumot kimutatni több kutatónak sikerült Crohn betegségben szenvedő betegekből mind hisztológiai mintáikból, mind szérumukból vagy akár anyatejből is (PCR-al is). Az állatgyógyászatban a kórokozót hordozó állatok kiszűrésének igen nagy a jelentősége, hiszen a MAP okozza a Johne betegséget, mely az emberi Crohn betegséggel szinte mindenben megegyező eltéréseket okoz. Esetükben szerológiai módszerek alkalmazása rutinnak számít. Jelen tanulmányban célom volt, hogy hasonló humán, kereskedelemben kapható teszt nem lévén az állatgyógyászati tesztet adaptáljak és végezzek vizsgálatokat CD-ben szenvedő betegeimnél anti-MAP antitestek kimutatására elsőként hazánkban. Vizsgáljam, hogy vajon az anti-MAP antitest és/vagy ASCA pozitivitás mennyiben és miként társul a Crohn betegséghez.

5. Az IBD kezelése, különösen az un. steroid dependens esetek adequat, a remissio elérést biztosító terápiája nem megoldott. A jelenleg ajánlott, használatos ill. elérhető gyógyszerek (immunsuppressív szerek: 6-MP, methotrexat, cyclosporin-A, stb. ill. egyes biológiai terápiák: infliximab) vagy nem hoznak sikert, vagy a terápiás költség szab határt az alkalmazhatóságnak. A szisztémás immunbetegségek kezelésében is használt gyógyszerek közül a cyclophosphamid mint „rescue” terápia ismert, de hazai tapasztalatról nincs irodalmi adat, külföldi irodalomban is csak elvétve közöltek. Célom volt mind Crohn betegségben mind colitis ulcerosában a hatásosságát felmérni és az eredményeimet összefoglalni.

6. Az allergiás betegségek (különösen az ételallergia/fokozott antitest válasz ételallergénekre) mind a gyulladásos bélbetegségekkel (IBD), mind irritábilis bél szindrómával (IBS) összefüggésbe hozható. Célom volt, hogy a társuló betegségek és

igazolható antitestek analízise révén a betegség pontosabb jellemzésének lehetőségéhez és esetleg terápiás megfontolásokkal azok kezeléséhez hozzájáruljak.

## **2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

### **I. Gondozott betegcsoportok**

#### *1. Microscopos colitisek klinikai és immunológiai vonatkozásai.*

A Debreceni Egyetem Patológiai Intézetében 53 esetben diagnosztizáltunk *microscopos colitist* (46 esetben *collagen colitist* és 7 esetben *lymphocytás colitist*) a vizsgált vastagbél biopsziás mintákban 1994 és 2004 között. A paraffin blokkokat az Intézetben összegyűjtöttük, és két patológussal egymástól függetlenül egyaránt megvizsgáltattuk (IEL szám, tenascin festés, hízósejtek és egyéb lamina propria elemek vizsgálata). A már szövettanilag igazolt eseteket ismételten megvizsgáltuk klinikánkon: különös tekintettel a korábbi anamnézisre és a klinikumra. Mind férfi, mind női (felnőtt) betegeket vizsgáltunk és egyiküknek sem volt fertőző betegsége (szerológiai és székletvizsgálati eredményeik alapján). A betegek adatait részletesen áttekintettük, és dokumentáltuk.

#### *2. Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél ill. összefüggése a betegség klinikai megjelenésével.*

52 IBD-vel (42 Crohn beteg és 10 *colitis ulcerosa*) valamint 16 GSE-vel gondozott betegünket választottuk be random módon a tanulmányba. Mindkét nembeli felnőtt betegekről van szó. A Crohn betegség, *colitis ulcerosa* ill. lisztérzékenység diagnózisát a nemzetközileg ismert és használt kritériumok alapján mondtuk ki. A betegek korábbi dokumentációját a gondozó orvosuk áttekintette, és betegségük jellegzetességeit összegezte. A szérum mintákat 2000. január és március között gyűjtöttük össze, majd -70 °C-on tároltuk a mérésekig, amit klinikánk Regionális Immunológiai Laboratóriumában végeztünk el.

#### *3. Glutén szenzitív enteropathia (GSE) társulása Sjögren betegséghez, annak klinikai jellemzői és jelentősége.*

Random módon, 111 Sjögren betegséggel gondozott esetünket választottunk be a Klinika Immunológiai Szakrendeléséről. A Sjögren betegség diagnózisát a hivatalos

kritériumrendszer alapján mondtuk ki. Minden beteget részletesen áttekintettünk, különös figyelemmel a gasztroenterológiai betegségeikre, ill. táplálkozási szokásaikra/étrendjükre.

#### *4. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis ellenes antitestek előfordulása gyulladós bélbetegségekben.*

Klinikánk Immun-gasztroenterológiai Szakrendelésén 42 Crohn beteget választottunk ki random módon, ill. 34 egészséges kontroll szerepel a tanulmányban. A CD diagnózisát a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján mondtuk ki. A betegeket évek óta követtük és kezeltük, adataikat részletesen áttekintettük, és dokumentáltuk, különös tekintettel a betegségük jellegzetességeire. Az összesen 72 esetünk átlagéletkora 42 év (19-76 év) volt. Egyik vizsgált esetünk sem volt TBC-s, ill. szedett antituberkulotikumot.

#### *5. Intravénás pulzus cyclophosphamid terápia gyulladós bélbetegségekben.*

Minden betegünket Klinikánk Immun-gasztroenterológiai Szakrendelésén gondoztuk ill. Klinikánkon kezeltük 2002. szeptember és 2003. december között. Az összesen nyolc (négy CD és négy UC) steroid refracter betegünknel az IBD diagnózisát a nemzetközileg elismert és használt kritériumok alapján mondtuk ki már korábban. A betegeket évek óta követtük és kezeltük, adataikat részletesen áttekintettük, és dokumentáltuk, különös tekintettel a betegségük jellegzetességeire. A betegek a hagyományos kezelés mellett nem kerültek remissióba. Minden beteget részletesen tájékoztattunk a javasolt gyógyszeres kezelés lényegéről, annak esetleges mellékhatásairól és szövődményeiről, majd írásban adták beleegyezésüket a kezeléshez.

A betegség aktivitásának meghatározására UC esetében a módosított Truelove és Witts indexet, ill. CD esetében a Best indexet (CDAI) használtuk.

#### *6. Ételallergia vizsgálata gyulladós bélbetegségekben és irritábilis bél szindrómában.*

DEOEC Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika Immun-gasztroenterológiai Szakrendelésén IBS, Crohn betegség és colitis ulcerosa diagnózisával gondozott betegeink közül véletlenszerűen kiválasztott betegek csoportjaiban végeztünk ételallergia irányában szerológiai vizsgálatokat. Mind az IBS, mind a gyulladós bélbetegségben szenvedők esetében az általánosan használt diagnosztikus kritériumokat alkalmaztuk (klinikai és szövettani jellegzetességek). Mindkét nem képviseltette magát minden egyes csoportban. 29 beteg IBS, 31 beteg Crohn betegség és 30 beteg Colitis ulcerosa diagnózissal vettek részt a vizsgálatban. A betegek a vizsgálat időpontjában mindkét nem esetében 18-60 év

közöttiek voltak. Nem szedtek szteroidot ill. antihisztamint vagy SSRI-t. Kontrollként korban és nemben illesztett olyan betegcsoportot választottunk (30 fő), akik nem szenvednek allergiás vagy immunbetegségben, sem IBD-ben, valamint a vizsgálat időpontjában gyomor-bélrendszeri megbetegedésük nem volt.

## II. Laboratóriumi és immunszerológiai eljárások

*ASCA IgA és IgG meghatározása:* A mintákat perifériás véna punkciója során nyertük a betegektől, majd a szérumot centrifugálással szeparáltuk. ASCA meghatározására Medizym® ASCA IgA és IgG ELISA tesztet (Medipan Diagnostica, Selchow, Germany) használtunk, ami alkalmas *Saccharomyces cerevisiae* ellenes antitestek kvalitatív/quantitatív meghatározására humán szérumban. Egy gyári teszt 96 mérésre alkalmas (beleértve a kalibrátorokat is). A meghatározást a gyári előírások szerint végeztük el egy 88 tagú vizsgálati sorozatban. 100 µl hígított szérumot (10 µl szérum + 0.5ml diluent) a mikrolemez lyukaiba mértünk, majd 60 percig 37°C-on inkubáltuk. Ezután minden lyukat ötször mostunk 300 µl pufferrel, majd 100 µl konjugátumot (birka anti-humán-IgA/IgG, torma peroxidázzal) pipettáztunk mindegyikbe. 30 perces 37°C-on történt inkubálás után ismét minden lyukat ötször mostunk 300 µl pufferrel, majd 100 µl szubsztrátot (3,3',5,5'-teramethylbenzidin, hidrogén-peroxidot tartalmazó citrát pufferben) tettünk minden lyukba. 10 percig sötétben szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd 100 µl 1 M-os kénsavval állítottuk le a reakciót. Az optikai denzitást (OD) 450 nm-en olvastuk le 30 perccel ezután. A kvalitatív meghatározást a „binding index” (BI) számításával végeztük el:

*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis antitest meghatározása:* A gyártó előírásai szerinti módon HerdChek® Mycobacterium paratuberculosis Test Kit-t használtunk (IDEXX). Ez egy ELISA teszt, ami a szérumban Mycobacterium paratuberculosis-specifikus antitestek meghatározására szolgál szarvasmarhában. Követtük a gyári előírásokat a humán szérumoknál is, de adaptáltuk emberre: nem volt hivatalos cut-off értékünk, de Dr. Collins (Johnes Testing Center School of Veterinary Medicine, Madison, WI, U.S.A.) tanácsára egészséges (magyar) kontrolloknál ezt meghatároztuk. A HerdChek® M. pt. antitest teszt kit érzékenységét Mycobacterium phleivel történő előkészítéssel fokoztuk. A gyári teszt-kit az antigént (a MAP VRI 316/102-2 törzsének crude protoplasma antigénjét), anti-bovin IgG-t torma peroxidázzal conjugálva, hidrogén-peroxidot és tetramethyl benzidint tartalmazó pufferben enzim szubsztrátot, és a reakciót

leállító oldatot tartalmaz. A protein G-HRP conjugatum szintén a teszt jellegzetessége. Az optikai denzitásból S/P ratiót határoztunk meg felhasználva a teszthez kapott negatív és pozitív kontrollokat is ( $S/P \text{ ratio} = \frac{\text{a minta OD} - \text{a negatív kontroll OD-je}}{\text{a pozitív kontroll OD-je} - \text{a negatív kontroll OD-je}}$ ). Mindent mérést duplikátumban végeztünk el.

*Allergénspecifikus-IgE meghatározás:* Az általunk használt laboratóriumi módszer az ALLERgen system (Adaltis Italia SpA, Bologna, Italy). A rendszer egyrészt a biotinizált allergént (ALLERgen) tartalmazó kitekből, másrészt egy automatizált készülékből (ALLERTECH) áll. A rendszer ELISA alapú, mind az össz-, mind az allergénspecifikus IgE meghatározására alkalmas. Minden reagens folyékony formában, felhasználásra kész állapotban van jelen. Egy meghatározáshoz egy betegtől 50 microliter szérum szükséges. Az eredmények értékeléséhez az ALLERgen System standard görbéket használ: a kalibrációs skála 0-1000 kU/l az össz-IgE és 0.36-100 kU/l a specifikus IgE-re vonatkozóan.

### III. Statisztikai módszerek

Az összefüggéseket a kapott eredményekből statisztikai módszerekkel elemeztem és táblázatokban ill. grafikonon ábrázoltam. A statisztikai elemzéshez az SPSS v11.0 és a Microsoft Excel-t használtam (Fisher-féle egzakt teszt, kétmintás Student-féle t-próba, Mann-Whitney-próba).

## 3. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSA

### *1. Microscopos colitisek klinikai és immunológiai vonatkozásai.*

- Számítógépes adatbázist dolgoztam ki a közel 60 MC-s beteg klinikai és laboratóriumi paramétereiről. Ennek felhasználásával megállapítottam, hogy a vizsgált betegcsoport általános jellemzői (nemek közötti megoszlás, diagnóziskori életkor, korcsoportonkénti megoszlás, követési idő, manifesztációk gyakorisága, laboratóriumi eltérések) nem térnek el jelentősen az irodalomban korábban közölt klasszikus (hasmenéses) betegek sajátosságaitól, míg az atipusos (székrekedéses) betegek sajátosságaiban van új megfigyelés.

- Megfigyeltem, hogy a diagnóziskori életkor nem befolyásolja a klinikai és laboratóriumi tünetek spektrumát: fiatalokon is éppolyan gyakran jelentkeznek, mint idősekben és a betegség lefolyása sem függ a kortól.
- A betegek neme is hatással volt a betegség klinikai képére, a szervi manifesztációk és laboratóriumi eltérések jelentkezésére.
- Elsőként szolgáltatottam hazai adatokat a MC-s betegek kórlefordulásáról.
- Eredményeim megerősítették, hogy a MC „Janus-arcú” kórkép, tulajdonképpen az IBS-hez hasonlóan egy összefoglaló terminusnak tartható.
- Eredményeim alapján felhívom a figyelmet arra, hogy bár az elmúlt évek során jelentősen javult a MC diagnosztikája, a diagnózis a jövőben is a tapasztalt gasztroenterológus klinikus és patológus összehangolt munkáján alapul. Ha a klinikai adatok felhívják a figyelmet e kórforma lehetőségére, akkor a patológus keresni fogja a mikroszkópos colitis-el összefüggő, gyakran nehezen észrevehető eltéréseket, és az egyébként mérsékelt gyulladásos jeleket nem az „specifikus colitis” megjelöléssel illeti. Ilyen módon az adekvát kezelés biztosításában fontos szerepet tulajdoníthatunk a precízebb laboratóriumi és képalkotó diagnosztikai lehetőségek mellett a betegek immunológiai-gasztroenterológiai centrumban történő gondozásának is.
- Meghatároztam hazai betegekben az egyes társuló autoimmun kórképek előfordulását, és az ilyen társulások jellegzetességeit a MC szempontjából.
- Megerősítettem, hogy mind a székrekedéssel, mind a hasmenéssel járó kórforma kimenetele hasonló és az alkalmazott budenosidra egyformán jól reagálnak. Megállapítottam, hogy a társuló autoimmun betegség nem befolyásolja a MC súlyosságát.
- MC-s betegeknél nem találtam a betegségre jellemző antitestet a Regionális Immunlaboratóriumban vizsgálható autoantitestek között. Magas százalékban mutattam ki viszont specifikus ételallergénnel szembeni fokozott antitest választ ill. társuló allergiás betegséget ami bár nem specifikus, de figyelemre méltó.
- A per os alkalmazott tartós (legalább 6 hónapos, napi 9mg budenosid kezelés) hatásosságát az irodalmi adatoknak megfelelően igazoltam, de megfigyeltem a székrekedéses formákban is, amit eddig az irodalomban nem közöltek.

## *2. Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél, ill. összefüggése a betegség klinikai manifesztációjával.*

- Az ASCA vizsgálatát magyar betegeken először végeztem el.

- Azt gondolom, hogy mind a nemzetközi szakirodalomban eddig ismertek, mind a saját eredményeim szerint az ASCA alkalmas lehet egy olyan betegcsoport elkülönítésére a Crohnos betegekben belül, akiknél a betegség várhatóan súlyosabb és valószínűleg gyakrabban igényel sebészeti beavatkozást.
- Nem vethető el az sem, hogy különböző patogenetikai mechanizmusok állhatnak a Crohn betegség egyes megjelenési formáinak hátterében, de további vizsgálatok szükségesek ezek bizonyításához.
- Gyulladásos bélbetegségben ismert az ASCA pozitivitás, de gyakorlatilag nincs adat a glutén szenzitív enteropathiában előforduló ASCA-ról, pedig logikusan merülhet fel itt is valamilyen szerepük. Kontroll csoportként lisztérzékenyeket is vizsgáltam és a Crohn betegséghez hasonló arányú eltérést találtam.

### *3. Glutén szenzitív enteropathia (GSE) társulása Sjögren betegséghez, annak klinikai jellemzői és jelentősége.*

- Először mértük fel Magyarországon Sjögren szindróma és lisztérzékenység társulását.
- Összegezve a tapasztaltakat, ki kell hangsúlyozni, hogy lisztérzékenység a Sjögren szindrómában szenvedők között az átlag populációhoz képest lényegesen gyakrabban fordul elő. Ez valószínűleg mind a látens, mind a klinikai tünetekkel járó GSE-re igaz. Ezért minden Sjögren szindrómával kezelt betegnél különös figyelmet kell fordítani a részletes gastrointestinális anamnézisre, ill. tünetekre/panaszokra.
- Eredményeink szerint a GI tünetek, emelkedett We érték ill. magasabb immunglobulin szintek utalhatnak GSE-re (is), ezért első lépésben a lisztérzékenység diagnózisához szükséges szerológiai vizsgálatokat kell elvégezni, és amennyiben ezekben pozitivitás mutatkozik, érdemes az invazív vizsgálatot, a vékonybél biopsziát elvégezni és szövettanilag bizonyítani a kórkép meglétét.
- Megállapítható, hogy ezeknél a betegekben a korrekt diagnózis felállítása után a helyes (gluténmentes) diéta betartása a GSE szövődményeit, így a malnutritiot és a GI malignitás kialakulását megelőzheti.

### *4. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis ellenes antitestek előfordulása gyulladásos bélbetegségekben.*

- Magyarországon először igazoltam a *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis ellenes antitestek előfordulását gyulladásoos bélbetegségekben.
- A tanulmány alapján felmerül a lehetősége annak, hogy hasonlóan az állatgyógyászatban alkalmazottakhoz, egy egyszerű teszt segítségével igazoljuk a Crohn betegségben szenvedő betegünknel a MAP-al szembeni szenzitizációt.
- ASCA és MAP antitestek együttes vizsgálatát először végeztem el.
- Az, hogy az ASCA és a MAP antitestek egymással is korrelálnak, nem tűnik véletlennek, és emiatt (is) további vizsgálatokat kell még végeznünk, hogy ezt a kapcsolatot megérthessük.
- Ha sikerülne bizonyítani a MAP kóroki szerepét a CD pathogenezisében, a betegségben szenvedők végre oki kezelést kaphatnának (célzott/kombinált, a MAP-ra ható antituberculoitikus/antibiotikus terápiát), és talán sikerülne visszaszorítani a CD terjedését is.

#### *5. Intravénás pulzus cyclophosphamid terápia gyulladásoos bélbetegségekben.*

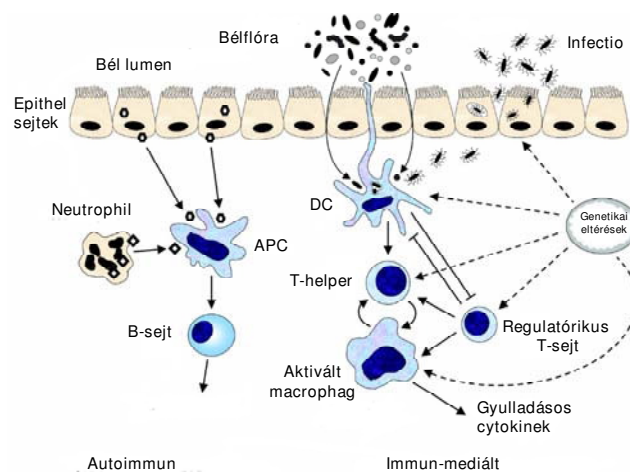
- Magyarországon először ismerttettem az intravénás pulzus cyclophosphamid terápiát gyulladásoos bélbetegségekben.
- Az autoimmun betegségek kezelésében szerzett tapasztalatok (pl. vasculitiseknél) alapján a cyclophosphamid, különösen az általunk is alkalmazott pulzus cyclophosphamid kezelés formájában kiváló alternatívája lehet az IBD kezelésében eddig alkalmazott immunszuppresszív szereknek a remissio eléréséhez szteroid dependens betegeknel.
- Az indukciós kezelést a „szokásos” per os terápiának kell követnie, amire úgy tűnik ezután az eddig szélesebb körben használt gyógyszerek (Imuran, Methotrexat) is alkalmasak lehetnek. Betegeinknel a betegségük aktivitása csökkent és ezen túl lényegében sikerült remissióba hozni őket.
- Kiemelendő, hogy nem volt jelentősebb mellékhatása a kezelésnek.
- Nem utolsó sorban szempont lehet a terápiás költség is (összehasonlítva a biológiai terápiákkal).

#### *6. Ételallergia vizsgálata gyulladásoos bélbetegségekben és irritábilis bél szindrómában.*

- A vizsgált Crohn betegek és colitis ulcerosások esetében a kontrollhoz képes emelkedett számban igazolódott ételallergén specifikus IgE fokozott antitestek jelenléte.

- Eredményeim alapján az IBS diagnózissal gondozott betegekben szignifikánsan magasabb számban van jelen valamilyen táplálék allergénnel szembeni fokozott szisztémás immunreakció, melyet specifikus IgE típusú antitestekkel igazoltam.
- IBS esetében a talált gyakoribb fokozott ételallergének elleni antitest válasz gyakorlati haszna a kezelésben jelentkezhethet. A betegek nagyobb többsége éveken át panaszos, több szakorvosi rendelés is gondozza, és a klasszikus terápia többnyire nem, vagy nem eléggé hatékony.
- A vizsgálattal szerettem volna felhívni a figyelmet arra, hogy a tünetek hasonlósága alapján az IBS tüneteivel jelentkező beteg esetében is gondolni kell táplálékallergia lehetőségére, ennek igazolására országosan számos helyen van lehetőség, és a vizsgálat a beteget lényegesen nem terheli meg.
- Amennyiben pozitívítás mutatkozik valamely táplálékallergénre vonatkozóan, úgy a terápia része lehet az adott allergént biztosan nem tartalmazó diéta. A kezelés a diétából állhat, ill. gyógyszeresen antihisztaminok, vagy dinatrium-chromoglicate alkalmazása jöhet szóba, különösen a korábbi kezelésekre refracter esetekben.
- Az IBS tüneteit mutató betegek, akiknél fokozott étel allergén ellenes specifikus IgE antitest választ igazoltunk jelenleg is diétát tartanak (tej, szója, paradicsom,ogyoró, tojás vonatkozásában) és tüneteik jelentősen javultak.

#### 4. MEGBESZÉLÉS



*Autoimmun és immun-mediált események az IBD pathogenezisében. Az ábra bal oldalán autoantigének internalizálódnak és antigén-prezentáló sejtek (APC) által a B-sejtek útján autoantitestek termelődését indítják el. Jobb oldalon látható, hogy a saját flórával szembeni tolerancia elvesztése bakteriális antigénnel szembeni reakciót vált ki és az effektor CD4+ Th-sejtek aktiválódását, ami macrophag aktiválódást indukál és így az egyensúly megbomlását: pro-inflammatorikus cytokinek termelődését. A tolerancia elvesztésének lehetséges okai között még kórokozók, a bélflóra általi dendritikus sejt (DC) stimuláció, inadekvát regulatórikus T-sejt funkció, vagy genetikai tényezők (pl. NOD2/CARD15 variánsok) is lehetnek.*

Az eddigi irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy inkább az immun-mediált folyamatok a döntőek az autoimmun folyamatok mellett az IBD etipatogenezisében, bár colitis ulcerosa esetében a colon epithel ellenes antitestek autoreaktivitásra utalnak, míg Crohn betegség esetében a bélflóra alkotói ellen igazolható antitestek. Bármennyire is egyre részletesebben látjuk ezeket a folyamatokat, mai napig nem világos, hogy az IBD miért a múlt század betegsége, miért nő világszerte az előfordulásuk, és miért igazolható olyan népcsoportoknál az utóbbi évtizedekben, ahol soha nem figyelték meg korábban. Ezek alapvető kérdések, és a válasz nem késhet sokáig.

A legtöbb közlemény, esetismertetés szerint gyakori vizes hasmenés vezeti be a microscopos colitist. Egyéb ismert tünet lehet a hasi dyscomfort/fájdalom tenesmussal. Klinikákon a szövettanilag diagnosztizált esetet áttekintve az irodalommal ellentétben nem találtam nemi dominanciát. A betegek közel felénél szintén az irodalommal ellentétben nem a „szokásos” hasmenést találtam, hanem székrekedést, ezért úgy gondolom, hogy a microscopos colitis egy „Janus arcú” betegség, hiszen ugyanaz a szövettani kép társulhat klinikailag kétféle megjelenéssel. Azt is gondolom, hogy a betegség alapja a szövettani diagnózis és nem a klinikum. Mivel a microscopos colitis etiológiája is ismeretlen, ennek tisztázása ill. az oki kezelés még minden bizonnyal várat magára. Nem tisztázott teljesen, hogy biztosan önálló entitásról, vagy csak kísérő betegségről/tünetről van szó, és az sem egyértelmű, hogy autoimmun betegség-e vagy sem. Számos autoimmun betegség társulhat hozzá (az esetek közel 50%-ban ez bizonyítható is) és eseteimben szintén ezt találtam, de az mindenképpen kiemelésre érdemes (hiszen az irodalomban erre nem térnek ki), hogy az autoimmun betegségük minden esetben hamarabb jelentkezett.

Nemzetközi viszonylatban nincs nagy beteganyag ASCA felmérés, de a különböző országokban kapott közel hasonló eredmények ennek a viszonylag egyszerű vizsgálatnak az IBD diagnosztikájában különleges szerepet adhatnak. Hazánkban, magyar populáción még nem végeztek gyulladásozós bélbetegségekben szenvedő betegeknél ASCA kimutatására vizsgálatokat és ez a tanulmány is csak egy „előtanulmány” lehet a viszonylag kis esetszám miatt. Mindezeket figyelembe véve mégis azt gondolom, hogy mind a nemzetközi szakirodalomban eddig ismertek, mind a saját eredményeim szerint az ASCA alkalmas lehet egy olyan betegcsoport elkülönítésére a Crohnos betegeken belül, akiknél a betegség várhatóan súlyosabb és valószínűleg gyakrabban igényel sebészeti

beavatkozást. Nem vethető el az sem, hogy különböző patogenetikai mechanizmusok állhatnak a Crohn betegség egyes megjelenési formáinak háttérében, de további vizsgálatok szükségesek ezek bizonyításához.

A GSE előfordulása irodalmi adatok alapján is magasabb SS-ban szenvedők között, mint az átlag populációban. Vizsgálataink ill. eredményeink ezt megerősítik, bár Magyarországon nagy felmérés eddig nem volt a GSE epidemiológiáját illetően (valószínűleg közelít az európai átlaghoz: Európában kb. 4.5–5.5:1,000 lehet a GSE előfordulás aránya). Tanulmányunk szerint magyar Sjögren szindrómában szenvedők között 4.5:100 az arány, ami kb. tízszeres gyakoriságot jelent az átlag populációhoz képest. A GSE-ben is szenvedő SS betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ( $P < 0.001$ ), ami szerint GSE a fiatal SS betegek között gyakoribb. Mivel a SS-nak egyébként is lehetnek GI tünetei, a differenciáldiagnosztika rendkívüli fontosságú, hiszen mi is azt tapasztaltuk, hogy a tünetek rendkívül hasonlóak a két betegcsoportban (kiemelkedően a hasi dyscomfort). SS-ban irodalmi adatok ismertek, melyek szerint a tápcsatorna szinte minden része érintett lehet, ill. olyan ritka, gyulladássos bélbetegségek, mint a MC (ezen belül a CC ill. elsősorban a LC) gyakrabban fordulnak elő.

Amióta a betegséget ismerjük vissza-visszatérő gondolat volt infectív ágens keresni a háttérben, különösen olyanokat, amik állatokban okoznak hasonló kórképeket. Ilyen kórokozó a MAP, amit közel három évtizede sikerült először izolálni CD-ben is. A MAP által okozott betegséget először 1895-ben Johne és Frothingham írta le, atipikus tuberculosisnak tartották, majd később, mint Johne betegség került az állatgyógyászatban ismertté. Munkámban vizsgáltam az ASCA ill. anti-MAP antitestek előfordulását CD-ben szenvedő betegeinkben. Bár az irodalomban már leírták a MAP elleni szeroreaktivitást, de ellentmondásosak az eredmények. Betegeim jelentős részénél találtam anti-MAP antitest pozitivitást. Megfigyeltem, hogy a betegek és az egészséges kontrollok antitest szintje szignifikánsan különbözött egymástól, az IgG és IgA ASCA szintek összefüggést mutattak a CD vékonybél érintettségével, ill. ezeknél a betegeknél az anti-MAP antitestek is szignifikánsan magasabb értéket mutattak. Az ASCA (mind az IgG, mind az IgA) és az anti-MAP antitestek szignifikáns összefüggést mutattak egymással is, aminek jelentősége nem ismert, de további kutatási irányt mutat.

Az IBD terápiája jelenleg sem megoldott, hiszen nincs oki kezelés az etiológia tisztázatlansága miatt. A diétás javaslatok mellett a gyógyszeres kezelés az alap, a cél a remissio elérése és fenntartása. Nincs kizárólagos kezelési protokoll, a betegség „színessége” miatt sokféle gyógyszeres próbálkozás ill. ajánlás ismert, de a betegek egy tekintélyes részében ezek nem hoznak eredményt. A gyulladós bélbetegségek kezelésében használt gyógyszerekről általánosságban elmondható, hogy végleges gyógyulást egyik sem hoz: a tünetek enyhítésével, a gyulladós folyamat megállításával járulnak hozzá a betegek életminőségének javulásához. A gyógyszeres kezelések módja a betegség súlyossága és megjelenésének helye szerint eltérő lehet. A jelenleg elérhető legkorszerűbb kezelési módok közé a biológiai terápia tartozik: pl. a Remicade (influximab), ami valóban hatásos lehet, de a kezelés költsége igen magas, és csak kijelölt centrumokban hozzáférhető hazánkban. Mivel más, immunpatogenezisű gyulladós kórképekben (szisztémás autoimmun betegségben) a cyclophosphamid is jól bevált, adódott az ötlet, hogy IBD-ben is alkalmazzam. A kezelés/terápia költsége messze az influximab alatti (76x-os a különbség!) és a mellékhatás sem gyakoribb. A tanulmányban részt vett betegek a második-harmadik kezelés után már lényegében remissióba kerültek. A betegségük aktivitása csökkent, nem volt a kezelésnek mellékhatása vagy szövődménye. Úgy tűnik, hogy ez a remissio tartós maradt a fenntartó kezelés mellett (egy beteg kivételével, akinél 6 hónap múlva relapsus következett be). Ezek a megfigyelések is azt támasztják alá, hogy az agresszív immunszuppresszív kezelés bizonyos esetben eredményes lehet az egyébként a szokásos indukciós terápiára nem reagáló betegeknél és ajánlható “rescue” terápiaként.

Az ételallergia/fokozott antitest válasz ételallergénekre mind a gyulladós bélbetegségekkel, mind irritábilis bél szindrómával (IBS) összefüggésbe hozható. Mind a Crohn-os, mind a colitis ulcerosás betegek közül igazoltam tejfehérje ellenes antitest pozitivitást. Eredményeim alapján az IBS diagnózissal gondozott betegekben szignifikánsan magasabb számban (34.5%) van jelen valamilyen táplálék allergénnel szembeni fokozott szisztémás immunreakció, melyet specifikus IgE típusú antitestekkel igazoltam.

Bár az IBD „immunterápiája” inkább a betegség folyamatának egyes lépcsőit célozza, mintsem az okot kezelné, az immun-mediált és autoimmun folyamatok tanulmányozása jelenleg a legbiztosabb út, amit azonban csak a mucosalis immunrendszer és a táplálék

alkotók ill. a kommenzális bélflóra közötti kölcsönhatások vizsgálatával párhuzamosan szabad járni.

**AZ ÖSSZEFOGLALÁSHOZ SZOROSAN KAPCSOLÓDÓ, LEKTORÁLT FOLYÓIRATBAN MEGJELENT SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE (IF: 29.2)**

**Barta Zsolt dr.**, Csípő István dr., Antal-Szalmás Péter dr., Sipka Sándor dr., Szabó Gábor dr. és Szegedi Gyula Dr.: Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél *Orv Hetil.* 2001 Oct 21;142(42):2303-7

**Zsolt Barta**: ASCA and spondyloarthritis: with or without gut inflammation? E-letter. *Ann Rheum Dis.* 5 May 2003

**Barta Z.** Toth L, Szabo GG, Szegedi G. Collagenous colitis: constipation or diarrhoea? *Gut.* 2003 Aug;52(8): 1230. (IF: 6.323)

Peter Szodoray, **Zsolt Barta**, Gabriella Lakos, Szabolcs Szakáll and Margit Zeher. Celiac Disease in Sjögren's syndrome- a study on 111 Hungarian patients *Rheumatol Int.* 2003 Sep 17 (IF: 1.013)

**Zsolt Barta**, István Csípő, Gábor G. Szabó and Gyula Szegedi. Seroreactivity against Saccharomyces cerevisiae in Patients with Crohn's Disease and Celiac Disease. *World J Gastroenterol.* 2003 Oct;9(10):2308-12. (IF: 3.318)

**Zsolt Barta**, Laszlo Toth, Gabor G. Szabo, Gyula Szegedi and Margit Zeher: Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut.* 2004 Jul;53(7):1058 (IF: 6.323)

**Zsolt Barta**, Gabriella Mekkel, István Csípő, László Tóth, Szabolcs Szakáll, Gábor G. Szabó, Gyula Bakó, Gyula Szegedi and Margit Zeher: Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients *World J Gastroenterol* 2005;11(9):1351-1355 (IF: 3.318)

**Zsolt Barta**, Gabriella Mekkel and Margit Zeher: Antigliadin antibodies in Huntington's disease *Neurology.* 2004 Aug 24;63(4):762 (IF: 5.34)

**Barta Zsolt**: Mikroszkópos colitisek és immunológiai vonatkozásaik. *Magyar Immunológia (elfogadva)*

**Zsolt Barta**, István Csipő, Gabriella Mekkel, László Majoros and Margit Zeher: Seroprevalence of Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol.* 2004 Nov;42(11):5432-3. (IF: 3.565)

Mekkel Gabriella, Gyimesi Edit, Sipka Sándor, Zeher Margit és **Barta Zsolt**: Fokozott IgE típusú antitestválasz Irritábilis Bél Szindromában. *Orvosi Hetilap 2004 (elfogadva)*

**Barta Zsolt**, Szabó G. Gábor, Zeher Margit és Szegedi Gyula: Microscopos colitis. *Orvosi Hetilap 2004 (bírálat alatt)*

**Zsolt Barta**, László Tóth, Gábor G. Szabó and Margit Zeher: Pulse cyclophosphamide therapy in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology 2004 december (bírálat alatt)*

### **AZ ÖSSZEFOGLALÁSHOZ TÁRSULÓ TÉMÁBAN, LEKTORÁLT FOLYÓIRATBAN MEGJELENT SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE (IF: 3.318)**

**Barta Zs.** Illés Á, Szabó G. G, Szegedi Gy: Megfigyeléseink Whipple kórben, két eset kapcsán. *Orv Hetil.* 1998 Mar 8;139(10):569-72.

Szabó G. G, **Barta Zs.**, Kerekes L., Szakáll Sz.: Appendix carcinoid tumor és Crohn betegség társulása. Esetismertetés és irodalmi áttekintés. *Orvosi Hetilap 1999, 140 (29), 1635-1639*

Mekkel Gabriella, **Barta Zsolt**, Kovács Judit, Tóth László, Buris László, Ress Zsuzsa, Gergely Lajos és Zeher Margit: Coeliakia és splenopulpoma együttes előfordulása anaemia hátterében. Esetismertetés és irodalmi összefoglalás. *2004 nov. LAM (elfogadva)*

**Zsolt Barta**, Zsafia Miltenyi, Laszlo Toth and Arpad Illes: Hypokalemic myopathy in a patient with gluten sensitive enteropathy and dermatitis herpetiformis Duhring. Case Report. *World J Gastroenterol.* 2004 december (elfogadva) (IF: 3.318)

### **LEKTORÁLT FOLYÓIRATOKBAN, MÁS TÉMÁBAN MEGJELENT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE (IF: 3.489)**

**Barta Zs.**, Szabó G. G: Lymphomatoid granulomatosis. Esettanulmány. Magyar Belorvosi Arch. 46, 229, 1993.

**Barta Z.** Szabo GG, Bruckner G and Szegedi G : Endogenous lipoid pneumonia associated with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Medical Science Monitor* 2001; 7(1): 134-136

Majoros L, Kardos G, Belak A, Maraz A, Asztalos L, Csanky E, **Barta Zs.** and Szabo B. Restriction enzyme analysis of ribosomal DNA shows that *Candida inconspicua* clinical isolates can be misidentified as *Candida norvegensis* with traditional diagnostic procedures. *J Clin Microbiol.* 2003 Nov;41(11):5250-3.(IF: 3.489)

**Barta Zs.** Mekkel G., Bakó Gy. Tápláltsági állapot felmérése idős betegek tápláltsági állapotot értékelő űrlap (MNA<sup>®</sup>) segítségével. *Magyar Belorvosi Archivum* 2003 Dec. Mekkel Gabriella, **Barta Zsolt**, Bakó Gyula: Immunológiai változások időskorban. *Magyar Immunológia* 2004/4, 21-28)

#### **MEGJELENT KONGRESSZUSI ABSZTRAKTOK**

**Zs. Barta,** G. G. Szabo, A. Illes, I. Semsei and Gy. Szegedi Whipple's disease and bc12 rearrangement. Connection with autoimmunity? Abstract. *Immunology Letters* Volume 56, Part 2, May 1997, Page 309

**Barta Z.,** Benkő S., Tanyi J., Géresi M., Gaszner F., Mekkel G., Gyimesi E., Szabó G.G.: Mucosal type of immune response with intravaginal administration of killed and aluminium-hydroxide absorbed *Clostridium perfringens* C in sow to protect the development of hemorrhagic enterotoxaemia in their piglets. Abstract. *Mucosal Immunology Update* 2002 Vol.10, 2-3

**A közlemények összesített IF-a: 36.007**