

Gyulladásos bélbetegségek gyermekkorban

Bodánszky Hedvig, Veres Gábor

A krónikus gyulladásos bélbetegségek csoportja magában foglal két hasonló, egyelőre még ismeretlen etiológiájú, de jól megkülönböztethető bélelváltozást – ez a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség. Régebben mindkettőt a fiatal felnőttkor betegségének tartották, de az utóbbi évtizedekben egyre gyakrabban lépnek fel gyermekkorban is, ekkor jellegzetességeik eltérnek a felnőttkori megjelenéstől. A korábban súlyos, gyógyíthatatlannak tűnő betegségek ma már a korszerű táplálás, gyógyszeres kezelés és sebészeti eljárások alkalmazásával kezelhetővé váltak, de végleges gyógyulásra egyelőre nem lehet számítani.

**gyulladásos bélbetegségek,
Crohn-betegség, colitis ulcerosa**

**INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
IN CHILDREN**

The term inflammatory bowel disease includes two similar, but distinct intestinal diseases so far of unknown etiology – ulcerative colitis and Crohn's disease. They used to be considered diseases of young adults, but in recent decades they have become more common among children, with characteristics different from those in adults. In the past they were considered severe, incurable diseases, but today, owing to modern nutrition, medical and surgical treatment, both diseases have become well manageable, even though complete recovery can not yet be expected.

**inflammatory bowel diseases,
Crohn's disease, ulcerative colitis**

dr. Bodánszky Hedvig (levelező szerző/correspondent),
dr. Veres Gábor: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika/Semmelweis University,
1st Department of Paediatrics; Budapest
H-1083 Budapest, Bókay u. 53. E-mail: bodhed@gyer1.sote.hu

Érkezett: 2007. január 8. Elfogadva: 2007. július 12.

A krónikus gyulladásos bélbetegségek (IBD: inflammatory bowel disease) csoportja magában foglal két hasonló, idiopathiás, nem pontosan ismert etiológiájú, de általában jól megkülönböztethető krónikus gyulladásos bélelváltozást, a colitis ulcerosát és a Crohn-betegséget. A krónikus gyulladásos bélbetegségekkel kapcsolatos ismeretek jelentős része a felnőtteken nyert tapasztalatokból ered, bár a betegek egyre nagyobb hányada gyermek: a betegséget 10–25%-ban a 20 éves életkor alattiakon diagnosztizálják, illetve jelentkeznek tüneteik (1). A felnőttek vizsgálatából kapott eredményeket nem lehet teljes mértékben a gyermekkori esetekre vonatkoztatni. Például a felnőttkori colitis ulcerosában gyakoribb a rectum, illetve a bal colonfél érintettsége, míg gyermekkorban a pancolitis dominál (2). A tünetek is mutathatnak életkortól függő korrelációt: nagy esetszámú felmérések alapján gyermekkorban a leggyakoribb tünet a hasfájás, míg felnőttkorban gyakrabban látunk rectalis vérzés colitis ulcerosában és hasmenést Crohn-betegségben (3). A felnőttekben jól alkalmazható a Crohn-feno-

típus-korreláció (Bécsi klasszifikáció: inflammiós, stricturás, fistulás), ami gyermekkorban kisebb jelentőségű, hiszen itt a túlnyomó többség az inflammiós csoportba tartozik.

A betegséget már a XIX. században ismerték. A colitis ulcerosát 1859-ben írták le először, a Crohn-betegség pedig krónikus ileitis néven szerepelt 1932-ig, amikor is *Crohn* és munkatársai egy 17 éves fiú megbetegedése kapcsán pontosan leírták a kórképet.

A két betegség a korai szakaszban hasonló lehet, a tünetek (véres széklet, hasmenés, hasfájás, hőemelkedés, láz, fogyás, gyulladásos jelek) mindkét kórképben előfordulhatnak, de laboratóriumi, képalkotó, endoszkópos és szövettani vizsgálattal általában jól elkülöníthetők egymástól (4). A krónikus gyulladásos bélbetegség leggyakoribb tünete az említett intestina- lis panaszok, de emellett extraintestinalis tünetek szé-

**A felnőttek
vizsgálatából
kapott
eredményeket
nem lehet teljes
mértékben
a gyermekkori
esetekre
vonatkoztatni.**

1. TÁBLÁZAT

Krónikus gyulladós bélbetegségben leggyakrabban kialakuló, táplálkozási rendellenességre utaló paraméterek

Tünetek	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
Alultápláltság	70%	18–55%
Laktózintolerancia	30–40%	25–65%
Hypalbuminaemia	25–80%	0–10%
Anaemia	25–85%	22–68%
Folsavhiány	50–79%	5–20%
B ₁₂ -vitamin-hiány	16–39%	8–30%
Vashiány	10–44%	30–80%
Osteopathia	24–39%	0–15%
Kalciumhiány	20–60%	0–46%
Magnéziumhiány	30–68%	2–55%
Cinkhiány	42–92%	12–52%

les köre is megjelenhet, mint például láz, ízületi panaszok, bőrkiütések, szemészeti gyulladások és hepatobiliaris érintettség. Ezek gyermek- és felnőttkorban egyaránt előfordulnak. Gyermekkorban a krónikus gyulladós bélbetegség gátolja a növekedést és potenciálisan késlelteti a pubertást (szemben a felnőttkori elváltozással) (5).

Epidemiológia, etiológia

Korábban a krónikus gyulladós bélbetegséget a civilizált országok betegségének tartották, ami esetleges környezeti faktorokra utalhatott, de az elmúlt két évtizedben egyre gyakrabban fordul elő gazdaságilag, iparilag fejletlenebb országokban is. Ebben valószínűleg szerepet játszik a civilizáció terjedése, különböző gyógyszerek, például fogamzásgátlók szedése, a környezeti tényezők és a táplálkozás, valamint az életmód megváltozása (6).

A krónikus gyulladós bélbetegség a múlt század elejéig ritkán felismert betegség volt, igaz, a diagnosztika lehetőségei (elsősorban az endoszkópos vizsgálat) sem álltak rendelkezésre a jelenlegi szinten. Főleg Észak-Európában és Észak-Amerikában találtak nagyobb számú megbetegedést, korábban colitis ulcerosát. Ma már a Crohn-betegség gyakorisága megközelíti a colitis ulcerosáét, sőt, néhány ország-

ban meg is haladja előfordulását (7). A 10–19 éves korcsoportban a colitis ulcerosa korszpecifikus incidenciája 2-3/100 000, a Crohn-betegségé pedig 3-4/100 000.

Hazai adatok még nincsenek, de Magyarországon 2007. január 1-jétől gyermekkori IBD-regiszter indult (Hungarian Pediatric IBD Registry: HUPIR), amely a rotterdami központú Európai Gyermek IBD-regiszterhez kapcsolódik. A hazai regisztert a Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság vezetőségének

megbízásából Veres Gábor szervezi. Összesen 25 orvos (10 centrum) biztosítja az országos „lefedettséget”. Minden betegről háromoldalas kérdőívet kell kitölteni, amelyben epidemiológiai adatok, klinikai tünetek, képalkotó vizsgálatok, endoszkópos kép és szövettani jellemzők szerepelnek.

A betegség életkori előfordulása egyre inkább a fiatalabb életkor felé tolódik. Korábban a legtöbb krónikus gyulladós bélbetegséget húsz-harminc éves életkorban diagnosztizálták, ma már több adat van arra, hogy kisgyermekkorban is előfordul, és az ilyen esetek száma növekszik (8).

Az epidemiológiai, genetikai, immunológiai és molekuláris biológiai kutatások bonyolult multifaktoriális patogenetikai folyamatokra utalnak. A Crohn-betegek egyharmadában a 16-os kromoszómán elhelyezkedő CARD15 (NOD2) gén mutációja mutatható ki. Amennyiben mindkét allélen kimutatható a kóros mutáció, akkor a Crohn-betegség kialakulásának relatív kockázata 30-40% között van. Genetikai tényezőkre utal, hogy egyiptetűjű ikrekben a Crohn-betegség konkordanciája 36%, kétptetűjűekben viszont csak 4%. Colitis ulcerosában a genetikai faktorok jelentősége kisebb, a konkordancia mintegy fele a Crohn-betegségben közölt adatoknak (egyptetűjű ikrek: 16%, kétptetűjű ikrek: 2-3%).

Logikusnak tűnik, hogy a helytelen, egészségtelen táplálkozás szerepet játszhat a betegség kialakulásában (9). Ennek megítélése nehéz, mert nem ismert, hogy mi lenne a helyes étrend a betegség megelőzésére. Irodalmi adatok, tanulmányok gyakorlatilag csak a már megbetegedettek táplálkozására vonatkoznak. A magasabb kalóriabevitel szükségességét indokolja, hogy a betegek 65-70%-a sovány, alultáplált, akár cachexiás is lehet. Rendszerint ezeknek a betegeknek 60-80%-a anaemiás is és egyéb tápanyaghiány is kimutatható (1. táblázat) a károsodott bél okozta felszívódási zavar miatt (10). A diéta összeállítását egyénenként kell mérlegelni. A betegek egy része (különösen a Crohn-betegségben szenvedők) nagyobb mennyiségű cukrot fogyaszt.

Klinikai entitások

A betegség gyermekkori megjelenése 10-15 éves kor körül a leggyakoribb, de a lehetőségek fejlődésével egyre korábbi években állítható fel a diagnózis. A nemi megoszlás nagyjából egyforma. A krónikus gyulladós bélbetegség klasszikus hármas tünete (fájdalom, hasmenés és súlycsökkenés) mellett gyermekeknél gyakran a láz is jelen van. A hasi fájdalom jellegzetesen köldök körüli, kólikával jár. Gyakran összefüggésben van az étkezéssel. A fájdalom székelés után csökkenhet. A hasi fájdalom analízise nehéz, mert az 5–15 év közötti gyermekek ismeretlen eredetű, visszatérő hasfájdalma igen gyakori. Egyes esetekben előfordulhat krónikus székrekedés. A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség klinikai tüneteinek összehasonlítása a 2. táblázatban található.

A mindennapi gyakorlatban az egyik legnagyobb jelentőségű lelet a thrombocytosis és az anaemia együttes megjelenése.

2. TÁBLÁZAT

A gyulladós bélbetegségek gastrointestinalis tünetei

	Colitis ulcerosa	Crohn-betegség
Széklet jellege	véres széklet, hasmenés	véres széklet, de lehet normális is
Hasi fájdalom	ritka	gyakori
Analís, perianalis leasiók, fistulák	ritka	gyakori
Láz	ritka	gyakori
Tapintható hasi terime	ritka	gyakori
Fogyás	ritka	gyakori
Gyulladós jelek	ritka	gyakori

Crohn-betegség

A betegség bárhol felléphet a gyomor-bél traktusban a szájtól kezdve (orális fekély) az anusig, bár a szájban és az oesophagusban ritka. A tünet leggyakrabban görcsös fájdalom, puffadás, étvágytalanság, hányinger, hányás, súlycsökkenés.

Egy részletes, nagyobb esetszámú (386 gyermek) torontói felmérés alapján a Crohn-betegség 29%-ban lokalizálódott a terminális ileumra, illetve a közvetlen caecalis szegmentre. Kilenc százalékban izolált proximális ilealis vagy jejunalis gyulladást, 20%-ban Crohn-colitist kóriszméztek. A maradék 42%-ban a betegség lokalizációja az ileocolonicus régióra terjedt ki (6). A Crohn-betegek esetében rutinszerűen elvégzett felső endoszkópia gyakran igazol a nyelőcső, gyomor, duodenum területén kóros elváltozást, azonban a felső béltraktust kizárólagosan vagy dominánsan érintő Crohn-betegség igen ritka (11, 12).

A betegek 25–40%-ában a has jobb alsó részén gyulladós terime tapintható, ezért gyakran összetéveszthető appendicitissel. A Crohn-betegség hajlamosít fistulák kialakulására, ennek következtében gennyes vagy fekulens fistula alakulhat ki a bélből a bőr, a vagina vagy a húgyhólyag felé. Fistula kialakulása a duodenum vagy a gyomor felé ritka. A betegség súlyos hasmenésekre, bélperforációkra, enyhe hasi traumák utáni pneumoperitoneumra hajlamosít. Az anorexia az esetek egy részében olyan fokú lehet, hogy összetéveszthető az anorexia nervosával. Éppen emiatt nagyon fontos, hogy a gyermekpszicháterek minden ilyen esetben gondoljanak Crohn-betegségre! A gyermek fizikális vizsgálatánál gyakran segít a diagnózis felállításában a már említett hossz- és súlyfejlődésben való elmaradás, a pubertás késése. Az arc sápadt, annak ellenére, hogy a gyermek nem anaemiás, a szem jellegzetesen sötétén aláárkolt.

Colitis ulcerosa

A colitis ulcerosa (a Crohn-betegséggel ellentétben) a colon betegsége,

bár kiterjedt pancolitisben a gyulladás a terminalis ileum területére is ráterjedhet („back-wash ileitis”). Ezt gyakorlati szempontból nagyon fontos tudni, mert ebben az esetben a terminalis ileum enyhe gyulladása nem jelent Crohn-betegséget! A klasszikus definícióval ellentétben ismeretesek olyan esetek is, ahol colitis ulcerosában a rectum nem érintett („rectal sparing”). Mások szerint ez nem lehetséges, valójában vagy indeterminált colitistről, vagy olyan Crohn-betegségről van szó, ahol a biopsziás mintába nem került bele granuloma (8).

A felnőttekben előforduló colitis ulcerosa leggyakrabban a bal colonfelet érinti. Ezzel szemben gyermekkorban ennek aránya csak 20%; leggyakoribb a pancolitis, az izolált proctitis ulcerosa aránya pedig csak 15%-os.

Az esetek nagy részében a tünetek bélfertőződések képét mutatják, ezért bakteriális vizsgálattal ki kell zárni az esetleges campylobacter, shigella, salmonella stb. fertőzést. Az infektív eredet kizárására a rutin-székletbaktériumtenyésztés mellett minden esetben kérnünk kell *Clostridium difficile*-kimutatást és toxinmeghatározást is (8), bár az enterális infekció kimutatása önmagában nem zárja ki a gyulladós bélbetegség lehetőségét, hiszen potenciális triggerfak-

Különös figyelmet kell fordítani a hiányállapotok megszüntetésére, a súlyfejlődés rendezésére és a fejlődés biológiai feltételeinek biztosítására.

3. TÁBLÁZAT

A gyulladós bélbetegségek extraintestinalis tünetei

Szem	conjunctivitis, iridocyclitis, uveitis, neuritis retrobulbaris
Száj	stomatitis, afták
Bőr	erythema nodosum, pyoderma gangraenosum
Máj	primer sclerotizáló cholangitis, pericholangitis
Epehólyag	koleszterinkövek
Pancreas	pancreatitis recidivans
Vese	oxalátkövek
Ízületek	monoarthritis, oligoarthritis, spondylitis ankylopoetica
Általános tünetek	elégtelen súlygyarapodás, fogyás, növekedési zavar, pubertás késése, láz, gyengeség, hiányállapotok

torként szerepelhet (9). A krónikus gyulladással járó bélbetegség extraintestinalis tünetekkel is jelentkezhet, ezeket részletesen a 3. táblázatban ismertetjük (13).

Indeterminált colitis

Annak ellenére, hogy a krónikus gyulladással járó bélbetegségek különböző sajátosságok alapján két kórképre: colitis ulcerosára és Crohn-betegségre osztható, az esetek 10-20%-ában nem lehetséges a konkrét besorolás, ekkor indeterminált colitistről beszélünk (14). Hosszabb távú nyomon követés során az indeterminált colitis később az esetek harmadában-felében differenciálható a két ismert kórképre. A közelmúltban megjelent, 250, krónikus gyulladással járó bélbetegségben szenvedő gyermek adatainak elemzése szerint 30%-ban fordult elő indeterminált colitis (15). Ez az érték a felnőttekhez képest nagyobb prevalenciát jelent. Az indeterminált colitises gyermekek 80%-ban pancolitisben szenvedtek, a maradék 20% (bal oldali colitis) pedig hat éven belül progrediált a colon teljes hosszára. A betegek 2/3-ában a hétéves nyomon követés után is megmaradt az indeterminált colitis, a maradék 1/3-ban pedig fele-fele arányban kórismézték colitis ulcerosát vagy Crohn-betegséget.

A diagnózis pillérei

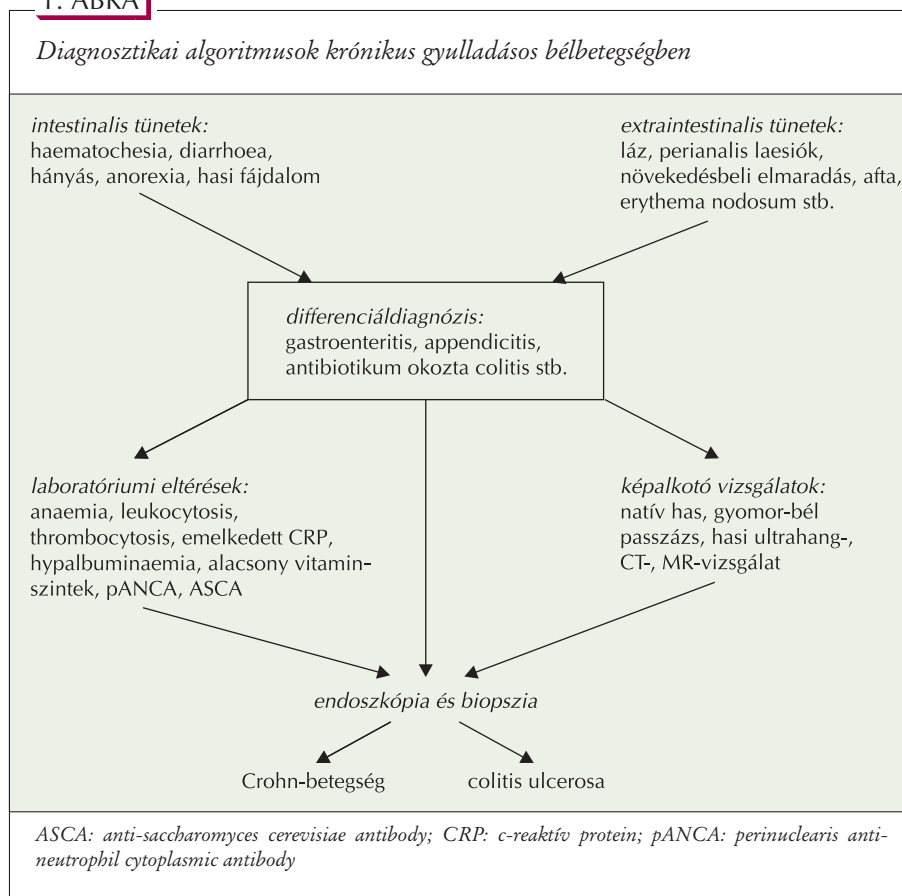
A krónikus gyulladással járó bélbetegség diagnózisa nem könnyű, mert nincs egyetlen olyan vizsgálómódszer sem, amely önmagában egyértelműen igazolná a kórkép fennállását (16). Az anamnézis, a fizikális vizsgálat, a laboratóriumi és képalkotó diagnosztika, valamint az endoszkópos kép és a szövettani vizsgálat segítségével a diagnózis általában föllátható. Gyulladással járó bélbetegség gyanúja esetén a kolonoszkópia mellett felső endoszkópia is történjen, mert segítségével a Crohn-betegség diagnózisa jobban megállapítható. A diagnosztika algoritmusát az 1. ábrán tüntettük fel.

Laboratóriumi vizsgálatok

Enyhébb esetben, különösen colitis ulcerosában, sokszor semmilyen laboreltérést nem találunk az okkult vérzés jelein kívül. Máskor gyorsult süllyedés, magasabb CRP, leukocytosis, vashiány és anaemia mutatható ki (17). Súlyosabb formában a csontanyagcsere zavarai és fehérjevesztő enteropathia jelentkezik (18). A mindennapi gyakorlatban az egyik legnagyobb jelentőségű lelet a thrombocytosis és az anaemia együttes megjelenése (19). A differenciáldiagnosztikában szerológiai vizsgálatok is segítenek, így a pANCA (perinuclearis anti-neutrophil cytoplasmic antibody) colitis ulcerosára, az ASCA (anti-saccharomyces cerevisiae antibody) kimutatása Crohn-betegségre utal (20, 21).

1. ÁBRA

Diagnosztikai algoritmusok krónikus gyulladással járó bélbetegségben



Képalkotó eljárások

A képalkotó eljárások közül a hasi ultrahangvizsgálat mellett a kontrasztanyag passzázsvizsgálatnak van jelentősége, bár utóbbit kezdi kiszorítani az MR-enteroclysis. Az MR-enteroclysis előnye, hogy nem jár sugárterheléssel (22). Az IBD-munkacsoport portói konszenzusa (2003) szerint minden Crohn-beteg gyermekben el kell végezni a kontrasztanyag passzázsvizsgálatot egy esetleges fistula, szűkület, egyéb eltérés kimutatására (23). A 2006 novemberében Rómában tartott gyermekkori IBD-konferencián ezt módosították, e szerint a hasi MR-enteroclysis kiválthatja a kontrasztanyag passzázsvizsgálatot. A kapszuláris endoszkópia

segíthet a Crohn-betegség diagnózisában, de a vizsgálat drága és kevés helyen elérhető (24, 25).

Kolonoszkópia

Crohn-betegségben az endoszkópos vizsgálat során a makroszkóposan látható legkorábbi, már specifikusabb elváltozás az aftás fekély, amely típusos esetben az ileumban a Peyer-plakkok fölött, a colonban pedig a lymphoid folliculusok tetején található. A betegség előrehaladásával párhuzamosan az aftoid laesio progresszív, csillag alakú lehet, továbbá hosszanti és haránt lineáris fekélyekké mélyül. Kialakul az utcaő-rajzolat („cobblestone”), jelen lehet fissura, fistula, strictura és stenosis is (26).

Aktív colitis ulcerosában a típusos kép a diffúz erythema, a sérülékeny és granularis mucosa, amely elvesztette normális vascularis mintázatát. A laesio az anorectalis régióban kezdődik és innen terjed az ileo-coecalis billentyű irányába. Az endoszkópos vizsgálatnál látott normális rectum nem jellemző colitis ulcerosára, de előfordulhat például akkor, ha a közelmúltban topicalis rectalis kezelést kapott a gyermek (27). A hosszabb ideje fennálló colitis ulcerosa sajátossága a lumen beszűkülése és a haustra redukciója (microcolon).

Szöveti eltérések

A Crohn-betegségre jellemző szöveti eltérés a bél minden rétegére kiterjedő transmuralis gyulladás és a granulomák jelenléte, bár utóbbi egyéb kórképekben is előfordul (gombás infekció, tbc, krónikus granulomatosis betegség, idegentest-reakció, sarcoidosis). Mikroszkóp alatt látott cryptatályog (a crypták polymorphonuclearis sejtes infiltrációja), a cryptalis architektúra disztorziója colitis ulcerosára jellemző. Azonban fontos tudni, ez nem kizárólagos sajátosság, Crohn-betegségben is előfordulhat, igaz, jóval ritkábban (26). Nagyobb esetszámú patológiai felméréseket alapul véve a cryptatályog előfordulási gyakorisága colitis ulcerosában 30–50%, Crohn-betegségben 5–15% (28). A kehelysejt-depléció szintén gyakoribb colitis ulcerosában, azonban fontos hangsúlyozni, hogy nincsen olyan szöveti sajátosság, ami egyértelműen differenciálni tud a két kórkép között. Fontos megjegyezni, hogy minél több biopsziát veszünk, annál több eséllyel tud a patológus véleményt formálni.

Kezelési lehetőségek

A gyermekkori krónikus gyulladós bélbetegségek kezelése nemcsak a betegség tüneteinek rendezését és a remisszió fenntartását jelenti, hanem biztosítani kell az életkornak megfelelő fizikai és biológiai fejlődést is (29). Különös figyelmet kell fordítani a gyógyszeres kezelés mellett a hiányállapotok megszüntetésére, a

súlyfejlődés rendezésére, és a fejlődés biológiai feltételeinek biztosítására.

A kezelés kezdete előtt fontos megállapítani a gyulladás pontos helyét, mértékét és a betegség súlyosságát. Gyakorlatilag minden beteg kezelését egyénileg kell értékelni, és a táplálási, gyógyszeres és sebészeti beavatkozást összehangolni. A gyógyszeradagok megválasztásában figyelembe kell venni a klinikai tünetek mellett a gyermek életkorát, súlyát, testméreteit is (30).

Enteralis táplálás

A táplálás fontossága egyre inkább előtérbe kerül, egyes szerzők szerint a terápia eredményességének 80%-át a helyes táplálás biztosítja. Gyermekkorban különösen fontos az enteralis és, ha szükséges, a parenteralis táplálás (31). A helyes táplálással biztosított a normális bélflóra, a nutritív allergia kivédése, az enterocyták épségének megőrzése. A jól megtervezett enteralis terápia a szteroidterápiához hasonló remissziót eredményezhet, illetve a folyamatos kiegészítő étrend csökkenti a relapsusok számát. Újabb vizsgálatok szerint az elemi diéta nem előnyösebb a polimer diétához képest. Ha a megfelelő táplálékbevitel nem biztosított, akkor nasogastricus szondatáplálást lehet alkalmazni, amely infúziós pumpa segítségével éjszaka is alkalmazható. Célszerű, hogy az energiabevitel az átlagos életkori szükséglet 140%-a legyen. Ezek a megfigyelések elsősorban Crohn-betegségre vonatkoznak (32).

Gyermekkorban különösen fontos az enteralis táplálás.

Gyógyszeres terápia

A gyógyszeres terápiára adott válasz lényegében nem különbözik gyermekkorban a felnőttektől, de különösen figyelni kell gyermekkorban a növekedés biztosítására, az időbeli szexuális érése és a csont megfelelő ásványianyag-tartalmára.

A betegség aktív szakában a leggyorsabb javulás *prednisonon* adásával érhető el (1–2 mg/ttkg/nap, maximum 60 mg). Súlyos esetben a szteroid intravénásan adható. A mindennapi gyakorlatban a szteroidot egy hónapig adjuk, majd egy hónap alatt lépcsőzetesen leépítjük.

Újabb olyan szteroidkészítmények is rendelkezésre állnak, amelynek szisztémás hatása elhanyagolható. A *budenosid* a colon distalis (tehát a flexura lienalistól a rectumig tartó) érintettsége esetén klizma vagy kúp formájában is adható (33). Akut szakban a *budenosid*-kapszulából (*Budenofalk*, *Entocort*) reggelente három darab, azaz 9 mg adandó per os. Amennyiben a gyermek a kapszulát nem tudja lenyelni, akkor egy kanálnyi reszelt almában adjuk be a kapszula tartalmát. Az akut szakban a szert négy–nyolc hétig adjuk, majd fokoza-

4. TÁBLÁZAT

A Crohn-betegség gyógyszeres kezelése

Súlyos heveny szak:

- szteroid 2 mg/ttkg/nap vagy parenteralisan metronidazol 20-30 mg/ttkg/nap,
- Budenofalk, Entocort kapszula, reggel 9 mg (három darab),
- 5-ASA (például Salazopyrin 50-75 mg/ttkg/nap, Salofalk, Pentasa 20-30 mg/ttkg/nap, két-három részre osztva),
- ciclosporin (2-4 mg/ttkg/nap), methotrexát (25 mg/hét sc. vagy im.),
- infliximab 5 mg/ttkg (0., második és hatodik hét, szükség esetén nyolchetente ismétlés),
- azathioprin (Imuran) 2-2,5 mg/ttkg/nap indulhat, bár ez csak két-három hónap múlva fog hatni.

Mérsékelt súlyos, idült aktív betegség:

- szteroid a legkisebb hatásos dózisban, lehetőleg másnaponta, alternálva,
- 5-ASA készítmény (például Salazopyrin 50-75 mg/ttkg/nap, Salofalk, Pentasa 20-30 mg/ttkg/nap, két-három részre osztva) a lokalizáció szerint megválasztva,
- azathioprin (Imuran 2-2,5 mg/ttkg/nap).

Inaktív szak, recidívaprofilaxis:

- a remissziót előidéző terápia fenntartása (szteroidot lehetőség szerint ne!),
- azathioprin (Imuran, 2-2,5 mg/ttkg/nap) a szteroiddependens esetekben.

5. TÁBLÁZAT

A colitis ulcerosa indukciós terápiaja (4)

Enyhe-középsúlyos colitis:

- distalis colitis:
 - 5-ASA orálisan/rectalisan,
 - rectalis 5-ASA/szteroid;
- extensiv colitis:
 - 5-ASA orálisan,
 - Budenofalk, Entocort kapszula, reggel 9 mg (három darab).

Súlyos colitis:

- distalis colitis:
 - szteroid orálisan/rectalisan;
- extensiv colitis:
 - szteroid orálisan.

Fulminans colitis:

- extensiv colitis:
 - szteroid parenteralisan,
 - ciclosporin iv. 2-4 mg/ttkg/nap,
 - széles spektrumú antibiotikum parenteralisan,
 - szupportív terápia (folyadék-, elektrolit-, fehérjepótlás, transzfúzió).

tosan titráljuk azt a mennyiséget, ami elegendő a remisszió fenntartásához (általában reggelenként 3–6 mg). Amennyiben ezzel a terápiával remisszió nem érhető el, immunmoduláns szereket kell alkalmazni, például *azathioprint* (*Imuran*) (2-2,5 mg/ttkg/nap)

vagy *6-mercaptopurint* (34). Más immunszuppresszív gyógyszereket, beleértve a *ciclosporint* (inkább colitis ulcerosában, 2-4 mg/ttkg/nap adagban) és *methotrexátot* (inkább Crohn-betegségben, 25 mg/nap sc. vagy im.) is alkalmazunk súlyosabb, a „hagyományos” terápiára nem reagáló esetekben. Mivel az Imuran hatása csak két-három hónappal később várható, ezért ezen időszak alatt a súlyos, szteroidrezisztens formákban a fent említett szerek valamelyikének adása szükséges (*ciclosporin*, *methotrexát*) (35).

A bázisterápia egyik legfontosabb eleme az *5-aminosalicilát* (*5-ASA*), bizonyított hatása colitis ulcerosában van (remisszióban tartás). A legtöbb gyermek és serdülő esetében a krónikus gyulladós bélbetegség bizonyos stádiumában *5-ASA* rendszeres szedése indokolt – annak ellenére, hogy ilyen irányban kiterjedt klinikai vizsgálat nem történt, pedig szükséges lenne az optimális, illetve a maximális dózis megállapítására. A mindennapi gyakorlatban a *Salazopyrint* (50–75 mg/ttkg, kettő-négy részletben), *Salofalkot* vagy *Pentasat* alkalmazunk, utóbbiakat napi 20-30 mg/ttkg/nap adagban, két-három részre osztva. Sajnos az *5-ASA* a Crohn-betegség remissziójában nem hatékony, viszont colitis ulcerosában (akár éveken át adva) bizonyítottan csökkenti a relapsusok számát. Újabban más gyulladáscsökkentő anyagok hatását is tanulmányozták, például a halolajban található zsírsavakét, de még hiányoznak a kontrollált, nagyobb esetszámon alapuló közlemények.

Az antibiotikum (*metronidazol*, *kinolonok*) alkalmazásának döntően fistulás, tályogos vagy súlyosabb Crohn-betegségben, illetve colitis ulcerosában kialakuló toxikus megacolonban van helye. Ígéretesnek tűnik a *rifaximin* (*Normix*) adása is, amely széles spektrumú, bélből föl nem szívódó antibiotikum. A *probiotikumok* adásának bizonyított hatása kérdéses, bár colectomia utáni „pouchitis” (pouch: colectomia után kialakított ileoanalízis rezervoár) kivédésben egyértelműen jótékony hatású. A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa gyógyszeres kezelését a 4. és 5. táblázat tartalmazza.

Az anti-TNF-terápia (*infliximab*, *Remicade*) jótékony hatása a gyermekkori Crohn-betegségben (fistulás vagy súlyos formákban) is bizonyított, sőt, vannak már kedvező kimenetelű, nagyobb esetszámú vizsgálatok is (36). A gyermekkori Crohn-betegség indikációjában megtörtént az infliximab európai uniós elfogadása 2007 márciusában, így a jövőben ennek a biológiai terápiának egyre nagyobb számú alkalmazása hazánkban is várható. Az infliximab 5 mg/ttkg adagban történő intravénás adása gyermekkorban a felnőttkori krónikus gyulladós bélbetegségben megfigyelt kedvező remissziós hatékonyságot mutatja, hasonló mellékhatásokkal és antitest-termeléssel (37). A közelmúltban publikált randomizált, kontrollált, gyermekkori krónikus gyulladós bélbetegségben végzett nyomon követéses vizsgálat (a REACH study) szerint a nyolchetenként adott infliximab kedvezőbb hatású a 12 hetes variánsnál (38). Az infliximabon kívül a humanizált anti-TNF-kezelés (*adalimumab*, *Humira*) hatékonysága bizonyított, hazánkban most került regisztrálásra.

Sebészi kezelés

A sokféle gyógyszeres kezelés ellenére a krónikus gyulladós bélbetegségek kezeléséből nem zárhatók ki a sebészeti beavatkozások, különösen, ha a gyógyszeres beavatkozások ellenére sincs remisszió, nem indult meg a hosszúnövekedés és késik a pubertás. Colitis ulcerosában a terápiarezisztens formában a colectomia kuratív tényező, bár később a „pouchitis” még számos probléma forrása lehet. A colitis ulcerosában kialakuló toxikus megacolon esetében, ha a colectomia késik vagy nem történik meg, a betegség kimenetele fatális lehet. Crohn-betegségben a sebészeti beavatkozások a szövődmények elhárítására alkalmasak (perforáció, tályog kialakulása, ileus, fistulák, masszív vérzés), de úgy kell elvégezni, hogy minél kisebb bélkimetszéssel járjanak (39).

A krónikus gyulladós bélbetegségekkel kapcsolatos ismeretek kiváló összegzése megtalálható a Gyer-

mekegyógyászati Útmutató 2006-ban publikált kiadványában, amely ajánlható az alapellátásban dolgozó kollegák számára, és könnyen elérhető (40).

Összegzés

A krónikus gyulladós bélbetegség súlyos, jelenleg még teljesen meg nem gyógyítható betegség, kezelése összetett feladat. A gyermekkori esetekben is az egyik legfontosabb cél a beteg remisszióban tartása. Azonban a gyógyszeres kezelés mellett kiemelten fontos a gyermek jó tápláltsági állapotának, megfelelő növekedésének biztosítása és a krónikus szövődmények megelőzése. A mindennapi gyakorlatban fontos, hogy az alapellátásban dolgozó szakember a relapsus tüneteit észlelve küldje a beteget gyermek-gasztroenterológushoz, aki a bázisterápiát módosítja és a remisszió eléréséig a beteg gondozását biztosítja.

IRODALOM

- Herfarth G, Rogler G. Inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2005;1(37):42-7.
- Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):320-3.
- Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32(3):967-95.
- B. Kovács J. A krónikus gyulladós bélbetegségek. In: Arató A, Szőnyi L (eds.). Gyermekgasztroenterológia. Első kiadás. Budapest: Medicina; 2003. p. 327-38.
- Wiskin AE, Wootton SA, Beattie RM. Nutrition issues in pediatric Crohn's disease. *Nutr Clin Pract* 2007;22(2):214-22.
- Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S, Szigethy E, Fiocchi C, Colletti R, et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(9):885-913.
- Cuffari C. Inflammatory bowel disease in children: a pediatrician's perspective. *Minerva Pediatr* 2006;58(2):139-57.
- Fish D, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease. *Adolesc Med Clin* 2004;15(1):67-90.
- Sylvester FA. IBD and skeletal health: children are not small adults! *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(11):1020-3.
- Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(12):1162-74.
- Ruuska T, Vaajalahti P, Arajärvi P, Maki M. Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(2):181-6.
- Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(3):257-61.
- Urlep D, Mamula P, Baldassano R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51(2):147-63.
- Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1233-44.
- Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(4):258-62.
- Vasiliauskas E. Recent advances in the diagnosis and classification of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5(6):493-500.
- Nakamura RM, Matsutani M, Barry M. Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2003;335(1-2):9-20.
- Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(8):707-12.
- Andoh A, Tsujikawa T, Hata K, Araki Y, Kitoh K, Sasaki M, et al. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9):2042-8.
- Sandborn WJ. Serologic markers in inflammatory bowel disease: state of the art. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4(4):167-74.
- Vernier G, Sendid B, Poulain D, Colombel JF. Relevance of serologic studies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6(6):482-7.
- Ajay WM, Lauenstein TC, Pelster G, Gerken G, Ruehm SG, Debatin JF, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut* 2005;54(2):257-63.
- IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1-7.
- Legnani P, Abreu MT. Use of capsule endoscopy for established Crohn's disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16(2):299-306.

25. Kornbluth A, Legnani P, Lewis BS. Video capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(3):278-85.
26. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(1):11-24.
27. Steffen RM, Wyllie R, Sivak MV Jr, Michener WM, Caulfield ME. Colonoscopy in the pediatric patient. *J Pediatr* 1989;115(4):507-14.
28. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006;48(2):116-32.
29. Escher JC, Taminiau JA. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001;(234):48-50.
30. Dubinsky MC. New patients: should children be treated differently? *Colorectal Dis* 2006;8(Suppl1):15-9.
31. Aldhous MC, Meister D, Ghosh S. Modification of enteral diets in inflammatory bowel disease. *Proc Nutr Soc* 2001;60(4):457-61.
32. Valentini G, Capristo E, Scarfone A, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Enteral diet in Crohn's disease. Nutritional and therapeutic implications in patient's management. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2002;48(1):13-24.
33. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(9):1124-9.
34. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(9):731-43.
35. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Daum F. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel disease: changing patterns of use, 1990-2000. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):928-32.
36. Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs*. In press.
37. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, Ferry G, Cohen SA, Gold BD, et al. Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(5):442-6.
38. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73.
39. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS, et al. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130(4):1069-77.
40. Arató A. Krónikus gyulladásoos bélbetegségek (IBD). In: Tulassay T (ed.). *Gyermekgyógyászati Útmutató* 2006. p. 101-14.



Budenofalk®

Mucofalk®

Salofalk®

Ursofalk®

A természet harmóniája legbelül

Medicons Kft. – Dr. Falk Pharma Képviselet

H-2040 Budaörs, Károly király út 39. • Telefon: + 36 23 444 773 • Fax: + 36 23 444 774