

Dr. Ruzinkó Viktória
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház
Győr

Gyermekek gasztroenterológia

A gyermek gasztroenterológia szerteágazó irodalmából önkényesen ragadtam ki néhány személyt, elsősorban olyan kórképekre szorítkozva, amelyeknek etiológiája és/vagy terápiája megoldatlan, és amelyek kapcsán néhány új módszer a felnőtt gasztroenterológusok érdeklődését is felkeltheti.

Probiotikumok

Az utóbbi években gyermekgyógyászok is egyre gyakrabban alkalmaznak probiotikumokat tartalmazó készítményeket különböző kórképekben. A JPGN októberi számában egy szerkesztőségi közlemény klinikai irányelveket fogalmaz meg gyermekgyógyászok számára (1).

A probiotikumok olyan mikroorganizmusok, amelyeknek megfelelő mennyiségben való fogyasztása pozitív hatást fejt ki a gazdaszervezetre. Ezt a kedvező hatást – az in vitro vizsgálatok alapján – különböző mechanizmusok útján fejtik. A probiotikumok módosítják a bél mikroflóráját, antibakteriális anyagokat választanak ki, kompetitív úton gátolják a patogén korokozók adhézióját az intestinalis epitheliumhoz, és modulálják a bél immunrendszerét. Ezen hatások a gastrointestinalis tractustól távol is jelentkezhettek, pl. a húgyúti vagy a légúti nyálkahártyán, így az is elképzelhető, hogy a hatás eléréséhez nem kell feltétlenül az intact probiotikumot elfogyasztani. A jelenlegi alapvető kutatások szerint a probiotikumokból származó proteinek és DNS képesek blokkolni a gyulladásos folyamatot, és megállítani az epithelialis sejtek halálát. Állatmodelleken Néhány probiotikumból előállított DNS állatkísérletekben képes volt suprimálni az experimentalis colitist. Ezzel együtt tény, hogy az in vitro hatás nem feltétlenül egyezik meg az in vivo hatással.

Hania Szajewska és munkatársai átfogó közleményükben pontosan definiálják, hogy mely mikroorganizmusok tekinthetők probiotikumnak (2). Ezek szerint a probiotikumok humán eredetűek, nem patogének, a gyártási folyamat során megőrzik életképességüket, ellenállnak a sav és az epe hatásának, kapcsolódnak a célzott epithelialis szövethez, perzisztálnak a gastrointestinalis rendszerben, antibiotikum hatású anyagokat termelnek, modulálják az immunrendszert és befolyásolják az anyagcsere folyamatokat.

Melyek azok a mikroorganizmusok, amelyeket probiotikumként használhatunk? Elsősorban a *Lactobacillus* vagy *Bifidobacterium*ok, önmagukban vagy más baktérium törzsekkel keverve. Az *Escherichia*, *Enterococcus* és *Bacillus* törzsek valamint az apathogen *Saccharomyces boulardii* szintén használhatók. A *Lactobacillus bulgaricus* és *Streptococcus thermophilus* nem nagyon ellenálló a gyomor és a vékonybél hatásaival szemben, így nem biztos, hogy megfelelő számban érik el a gastrointestinalis tractust, de mivel fokozzák a lactose bontását, többen mégis a probiotikumokhoz sorolják őket.

Milyen mennyiségben kell alkalmazni a probiotikumokat a jótékony hatás elérése érdekében? A rendelkezésre álló adatok szerint minimum 10⁶-10⁹ CFU (colony-forming unit, azaz kolóniaképző egység) naponta a megfelelő adag.

Hatásosnak tűnnek a probiotikumok heveny fertőző hasmenéses megbetegedésekben (*S. boulardii*, *Lactobacillus GG*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*), és mérsékelten az antibiotikum okozta hasmenés kezelésében. A *Clostridium difficile* és a nosocomialis fertőzések kivédésére vonatkozóan további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy rutinszerű alkalmazásukra vonatkozóan egyértelmű ajánlást tehesünk.

Az IBD-ben történő alkalmazással kapcsolatban megállapítják, hogy pouchitisben való hatásáról gyermekkorban nincsenek adatok. Crohn betegségben nem igazolt a remissio indukálása, vagy fenntartása. Colitis ulcerosával kapcsolatban sincs gyermekekre vonatkozó adat. Felnőttek között az *E. coli* Nissle 1917 hatását találták az 5-ASA-val megegyezőnek.

A székrekedés kezelése gyermekeknél fontos, mindennapi feladat. A probiotikumokra vonatkozóan nincs egyértelmű javaslat ezen a területen.

Nekrotizáló enterocolitisben (NEC) és hepatargiás encephalopathiában lehetséges pozitív hatásuk, a *Helicobacter pylori* eradikációval kapcsolatosan ez kérdéses.

Allergiás megbetegedésekben (atopiás dermatitis) a betegség megelőzésében kifejtett hatásuk bizonyítottan tekinthető.

A probiotikumok általában biztonsággal adhatók. További vizsgálatok szükségesek a megfelelő törzsek kiválasztásához, azok esetleges genetikai módosításához és a "pharmacokinetikai" paraméterek megismeréséhez.

Coeliakia: szerológiai és genetikai markerek

A coeliakia (gluten szenzitív enteropathia) az egyik leggyakoribb felszívódási zavarhoz vezető kórkép. A diagnózis felállításához szerológiai markerek vizsgálata, illetve vékonybél biopszia elvégzése szükséges. A gyakorlatban a szerológiai markerek közül jelenleg az endomysium ellenes antitest (EMA) és a szöveti transzglutaminase (tTG) vizsgálatokat végezzük. Az invazív jellegű vékonybél biopsziát gyermekeknél altatásban, endoscopos módszerrel végezzük.

Az invazív vizsgálat elkerülésére egyre érzékenyebb szerológiai módszereket fejlesztenek ki. Egy padovai munkacsoport új, indirekt chemoluminescens immunassay-t fejlesztett ki a tTG marker vizsgálatára (3). Az ezzel a módszerrel mért tTG erősen korrelált az EMA-val és a vékonybél boholyatrophia mértékével. Az új tTG teszt biztonságosan alkalmazható a coeliakiás betegek diétás kezelésének követésében, ám a diagnózis felállításához továbbra is szükséges a vékonybél biopszia.

Egy másik olasz munkacsoport Milánóból a coeliakiás betegek egyenes ágú rokonait vizsgálta szerológiai és genetikai módszerekkel (4). Vizsgálataik során 208 lisztérzékeny beteg 441 rokonának EMA és tTG szintjét határozták meg, 364 rokonnál pedig a humán leukocyta antigén (HLA) -DRB1, -DQA1, és DQB1 tipizálása történt. Természetesen az IgA hiányos egyéneknél az IgG EMA-t és tTG-t határozták meg.

Eredményeik alapján magas tTG szintet 46 rokonnál (10,5%) találtak, míg 38 rokon IgA EMA pozitívnak bizonyult. DQ2/DQ8 heterodimer hordozást 231 főnél találtak. A vizsgált rokonok közül 42 (prevalencia 9,5%) egyén bizonyult coeliakiásnak. Az igazolt 42 beteg közül ötnek más autoimmun betegségére is fény derült: Hashimoto thyreoiditis (2 fő), hypothyreosis (1 fő), psoriasis (1 fő), és nephritis (1 fő). Fentiek alapján a szerzők kivizsgálási algoritmust javasolnak a coeliakiás betegek rokonai között.

Gyulladásos bélbetegségek (IBD)

Az IBD diagnosztikája és kezelése különösen fontos, és esetenként igen nehéz feladat a gyermekgastroenterológus számára, hisz ez a krónikus betegség már nagyon fiatal korban is megjelenhet. Az Észak Amerikai Gyermekgyógyászati IBD Munkacsoport nemrég közzétett adatai szerint a betegek 1%-a ebbe a korcsoportba tartozott (5).

Egy francia munkacsoport Párizsból összesen tíz, 1 év alatti IBD-s beteget vizsgált retrospektív módon (6). A betegeket – 1996 és 2002 között – átlagosan 5 évig követték. Minden gyermeknél láz és véres széklet volt a vezető tünet. Vastagbél érintettséget mindenkinél igazoltak. A végső diagnózis négy gyermeknél Crohn betegség, kettőnél colitis ulcerosa, négynél indeterminált colitis volt. A betegek felénél antibiotikummal kezelt újszülöttkori, vagy nagyon fiatal korban (2-4 hónap) elszenvedett bakteriális infekció szerepelt a kórtörténetben. A gyulladásos bélbetegség kezdetekor négy csecsemő még szopott, három pedig elválasztás alatt volt. A panaszok súlyossága miatt 7 beteg igényelt parenterális táplálást és szteroid kezelést, amit azathioprin vagy cyclosporin adása követett. Sebészi beavatkozásra három esetben került sor: egy Crohn betegnél és egy colitis ulcerosában szenvedőnél total colectomiára, egy Crohn betegnél pedig ileostomiára. Gyakori volt a relapsus, amelyet a 10 betegből nyolcnál észleltek. A szerzők véleménye szerint inkább a környezeti faktorok játszanak szerepet a betegség kialakulásában: az intestinalis flóra megváltozása, és a steril életkörülmények teszik az egyént fogékonyá az IBD-vel szemben.

Egy feltételezés szerint a gyulladásos bélbetegségben kóros immunválasz jön létre az intraluminális baktériumok és az epithelium sejtei között. IBD-s gyerekek és felnőttek szájnyálkahártya sejteinek immunológiai aktivitását vizsgálta egy holland munkacsoport (7). Meghatározták a betegek, illetve az egészséges kontrollok szájnyálkahártya sejteiben a kemokin produkciójának spontán és bakteriálisan stimulált szintjeit (CXCL-8, CXCL-9, CXCL-10, CCL-2, CCL-5), valamint a monocyta eredetű dendritikus sejtek (MoDC) lipoproteinekre adott válaszát. Számos vizsgálat szerint ez utóbbi sejtek reprezentálják a non-epithelialis sejteket, amelyek részt vesznek a mucosalis mikrobiális-gazdaszervezet interakcióban. Azt találták, hogy a Crohn-beteg gyermekek buccalis epitheliuma akkor is aktív immunológiailag, amikor nincsenek buccalis laesiok. Ezek a sejtek szignifikánsan nagyobb mennyiségben termelnek CXCL-8, CXCL-9 és CXCL-10 kemokineket. A holland szerzők véleménye szerint a buccalis nyálkahártya sejtek kemokin produkciójának meghatározása egy új, hasznos módszer lehet a gyermekkori gyulladásos bélbetegségek differenciál-diagnosztikájában.

Egy cseh munkacsoport a TNF (tumor nekrosis faktor) – alfa 308 G – A promotor gén polimorfizmusát vizsgálta gyulladásos bélbetegségben szenvedő gyermekeknél (8). Az IBD-s betegek és egészséges kontrollok között szignifikáns különbséget találtak. Ennek alapján a szerzők feltételezik, hogy a gén polimorfizmusa befolyásolhatja a betegség aktivitását, és módosíthatja annak progresszióját.

Gyermeekkori Crohn-betegség kezelésében a “step-up” kezelési stratégiát alkalmazzuk: enyhe esetekben aminosavak készítményeket adunk, közepes és súlyos esetekben pedig szteroidhoz nyúlunk. Ha a válasz nem megfelelő, akkor immunmoduláló szer adását kezdjük el. 1992 óta alkalmazzuk az infliximabot (IFX). Holland szerzők egy 12 éves kislány esetében, akinél súlyos Crohn betegséget diagnosztizáltak (PCDAI /Pediatric Crohn Disease Activity Index/: 60) a “top down” elvet alkalmazták, és infliximabbal kezdtek (9). A terápia 3 IFX infúzióból (5mg/kg hetente egyszer az első, a második és a hatodik héten), valamint azathioprinből (2mg/kg naponta egyszer), és szteroidból állt (két egyszeri dózis formájában Di-adreson-F infúzióban a human antichimer antitest képződés kivétele miatt). A kezelés megkezdése után 8 héttel a PCDAI 60-ról 5-re zuhant. A szerzők felvetik a jelenlegi kezelési irányelvek átgondolását az IFX-re vonatkozóan. Érdekes módon azonban nem említik a dietetotérápiás lehetőségeket.

Angol és német szaktekintélyek számolnak be a kimerikus anti-CD25 (Basiliximab 12mg/m²) kezelés hatásosságáról fulmináns, szteroid rezisztens colitis ulcerosában, 4 gyermek kezelése kapcsán (10). A kezelés (Basiliximab, Ciclosporin, Methylprednisolon) megkezdése után 72 órával a betegség aktivitási indexe normalizálódott, és a 2 héttel később elvégzett colonoscopia és szövettani vizsgálat a nyálkahártya gyógyulását igazolta.

Egy dán munkacsoport az Infliximab kezeléssel kapcsolatos tapasztalatait összegzi gyermekkori Crohn-betegség kezelésében (11). Adataik alapján a gyermekek 71%-ában jó hatású volt a kezelés, és csak kevés mellékhatást tapasztaltak.

Japán szerzők granulocita apheresist javasolnak colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél 4 eset kapcsán (12). Az eljárás két betegnél bizonyult hatásosnak, viszont a másik kettőnél klinikai javulást nem tapasztaltak, sőt egy beteg műtétre került.

A gyulladásos bélbetegségek kezelésében sokféle új módszer és ígéretesnek tűnő eljárás kipróbálása történt, de sajnos továbbra sincs olyan szer a kezünkben, ami minden IBD-s betegünkönél hatásos volna.

Irodalom:

1. Naspghan Nutrition Report Committee: Clinical efficacy of probiotics: Review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 43 : 550-7
2. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J et al: Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 42 : 454-75
3. Basso D, Guariso G, Fasolo M et al: A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 43 : 613-8

4. Bonamico M, Ferri M, Mariani P et al: Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 42 : 150-4
5. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD et al: Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*, 2005; 146 : 35-40
6. Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C et al: Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 43 : 603-9
7. Damen GM, Hol J, de Ruiter J et al: Chemokine production by buccal epithelium as a distinctive feature of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 42 : 142-9
8. Sykora J, Subrt I, Dedek P et al: Cytokine tumor necrosis factor – alpha promoter gene polymorphism at position 308 G-A and pediatric inflammatory bowel disease: implications in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 42 : 479-87
9. de Ridder L, Benninga A, Taminiau JA et al: Infliximab as first-line therapy in severe pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 43 : 388-90
10. Schwarzer A, Ricciardelli I, Kirkham S et al: Management of fulminating ulcerative colitis in childhood with chimeric anti-CD25 antibody. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 42 : 245-8
11. Wewer V, Riis L, Vind I et al: Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 42 : 40-5
12. Ikeda H, Ishimaru Y, Takayasu H et al: Efficacy of granulocyte apheresis in pediatric patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 43 : 592-6