



Multidiszciplináris esetmegbeszélés



1. eset

Bélbaj-Májbjaj



MD – 8 éves leány

2015: infekció – háziorvos: emelkedett transzaminázok

SE Gyermekklinika:

GOT/GPT/GGT: 122/139/908 U/L

IgG: 21 g/l

Fvs: 11,4 Giga/l, Hb: 117 g/l, Tct: 611 Giga/l

réz, caerulo, A1AT, vírusszerológiák: neg

szemészet neg.

széklet vér: neg



MD – 8 éves leány

2015: infekció – háziorvos: emelkedett transzaminázok

SE Gyermekklinika:

Hasi UH: A máj egészében megnagyobbodott kb. 3,5 cm-rel haladja meg a jobb vese alsó pólusát. Szerkezete finoman inhomogén, egészében hiperreflektív, de benne körülírt góc nincs.

Autoimmun panel: **SMA** poz., **ANA** gyengén poz., **ANCA** poz.

LKM: kefeszegély, Májspec. Proteinek elleni AT: poz

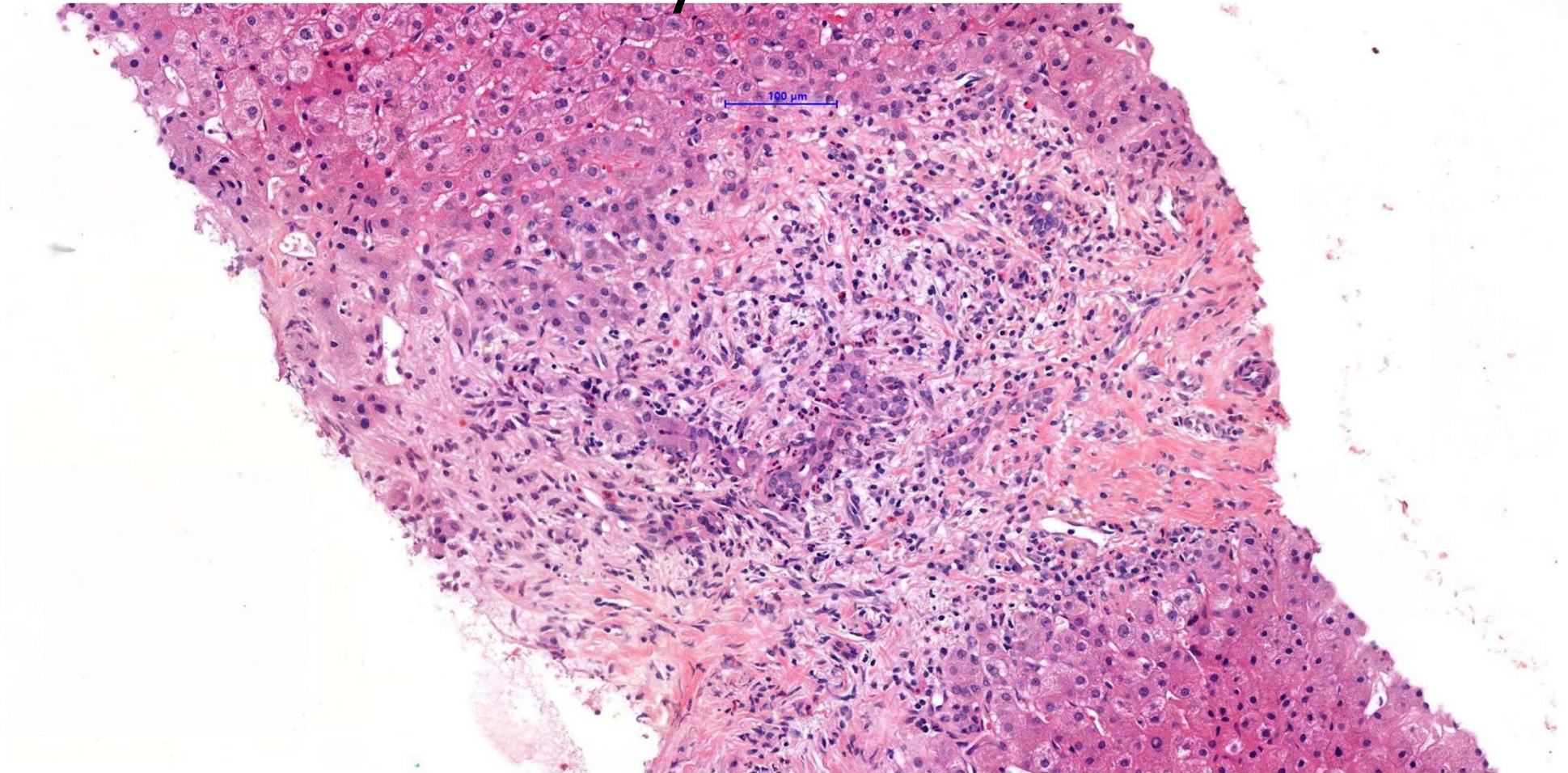
Prednisolon, Ursofalk



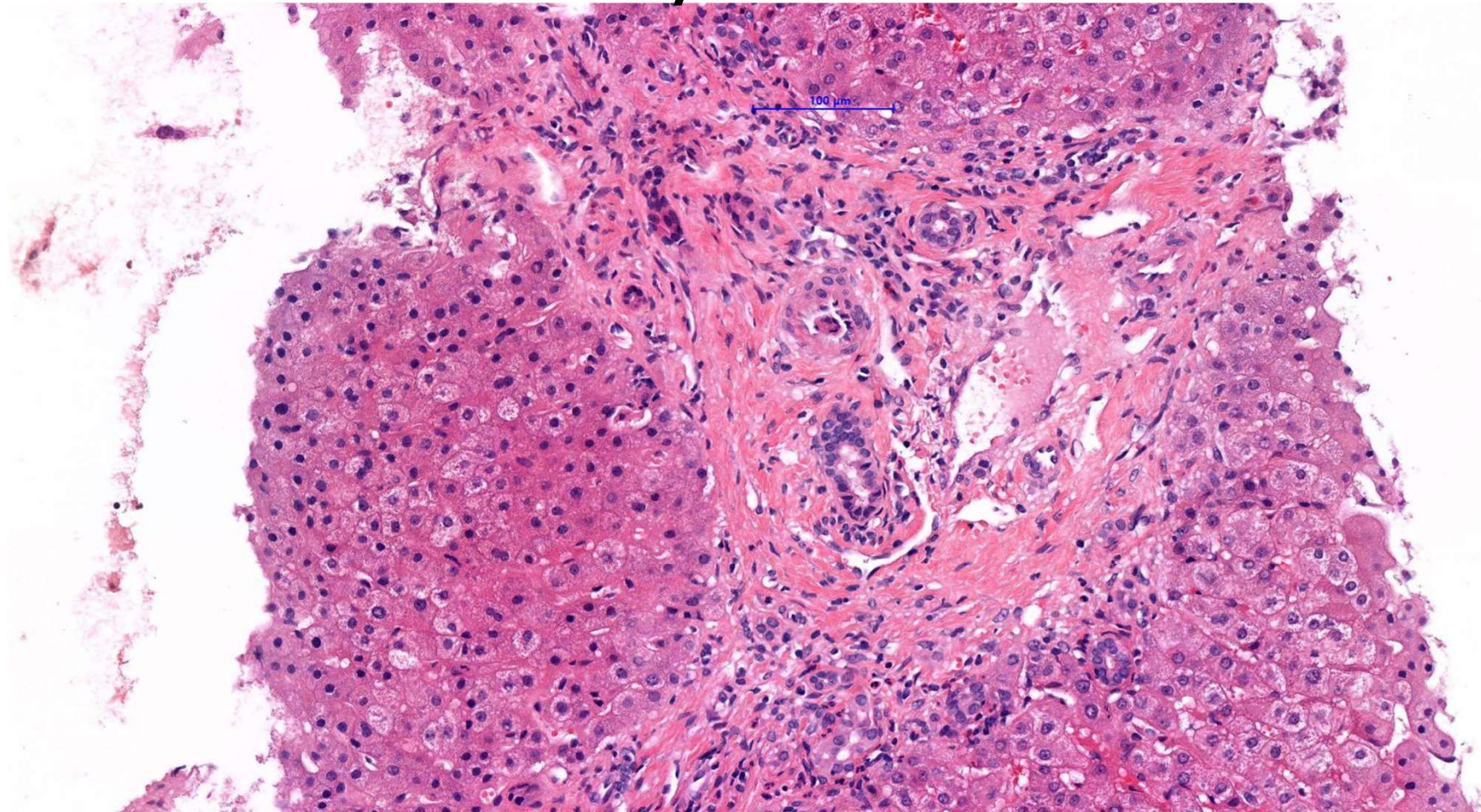
MD – 8 éves leány

Kezdeti stádiumú enyhe krónikus hepatitis az epeutak érintettségével, kezdődő szeptális fibrózissal. Az Ishak-féle módosított Hisztológiai Aktivitási Index (grade) 4/18, a stádium (fibrózis mértéke) 2/6. A helyenként hagymalevélszerű peribiliaris fibrózis és a korábbi epepangásra utaló réz-asszociált protein felhalmozódás alapján a látott szövettani elváltozások elsősorban **primer** szklerotizáló cholangitisnek felelnek meg.

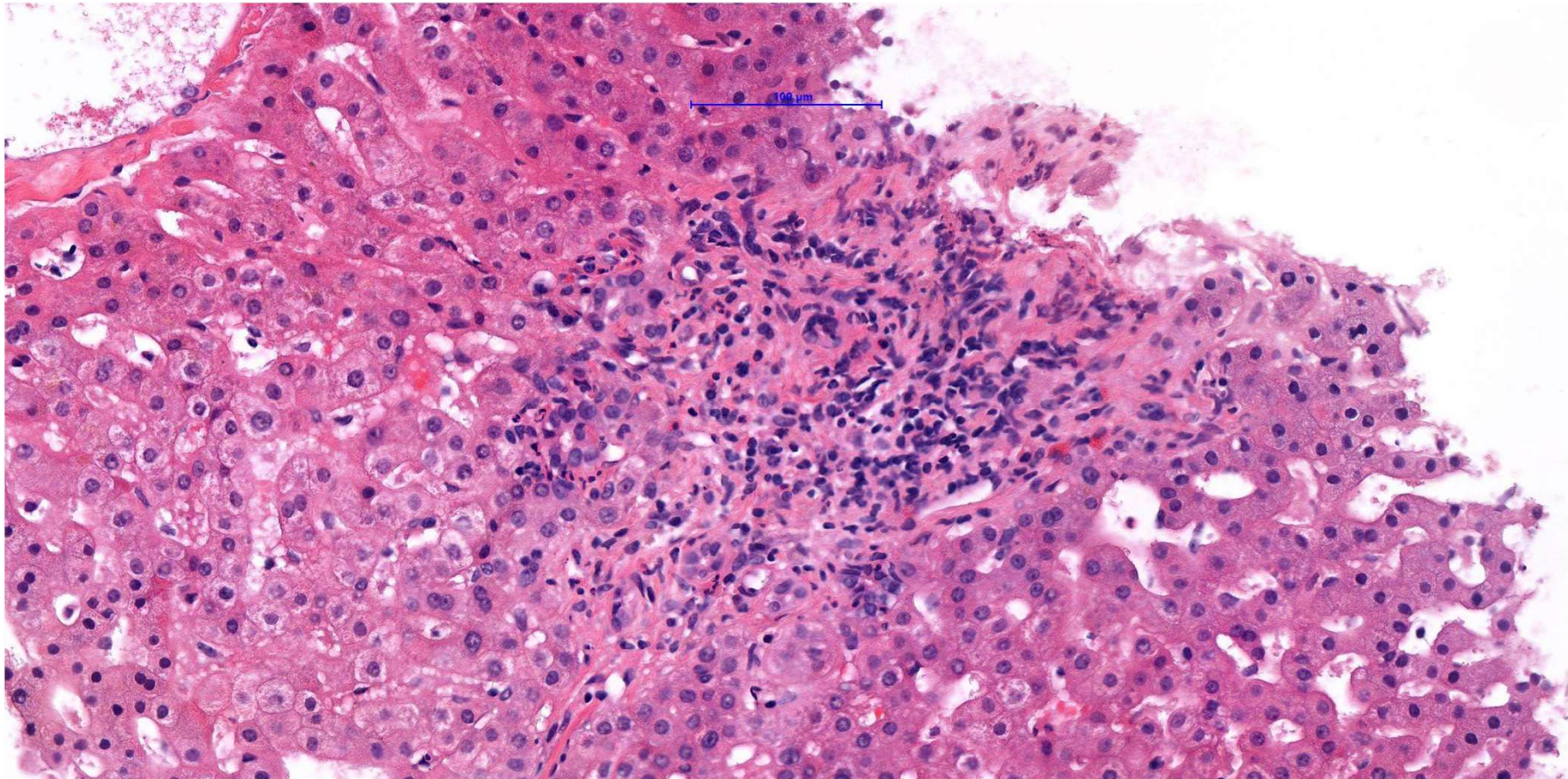
MD – 8 éves leány



MD – 8 éves leány



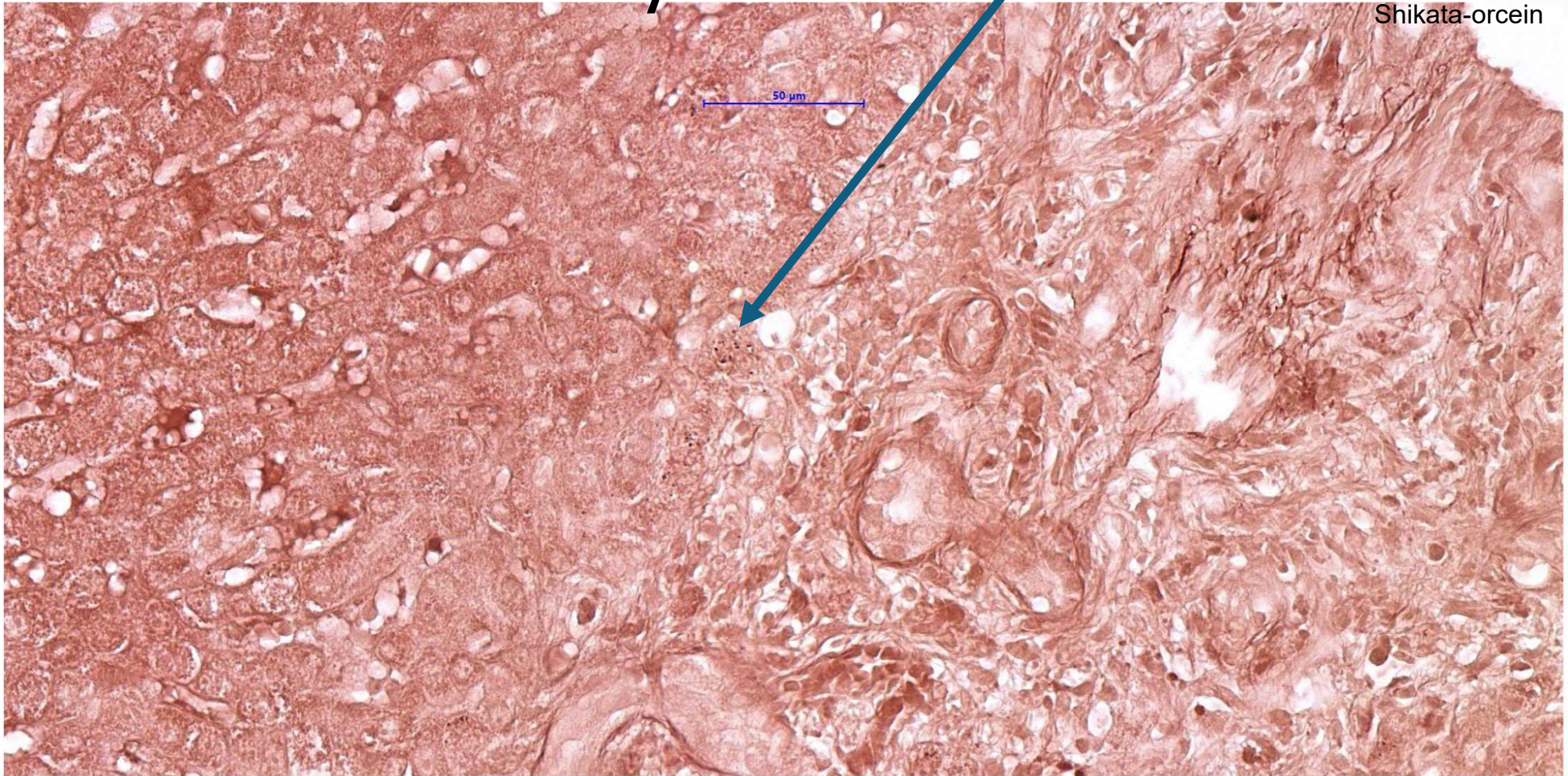
MD – 8 éves leány



MD – 8 éves leány



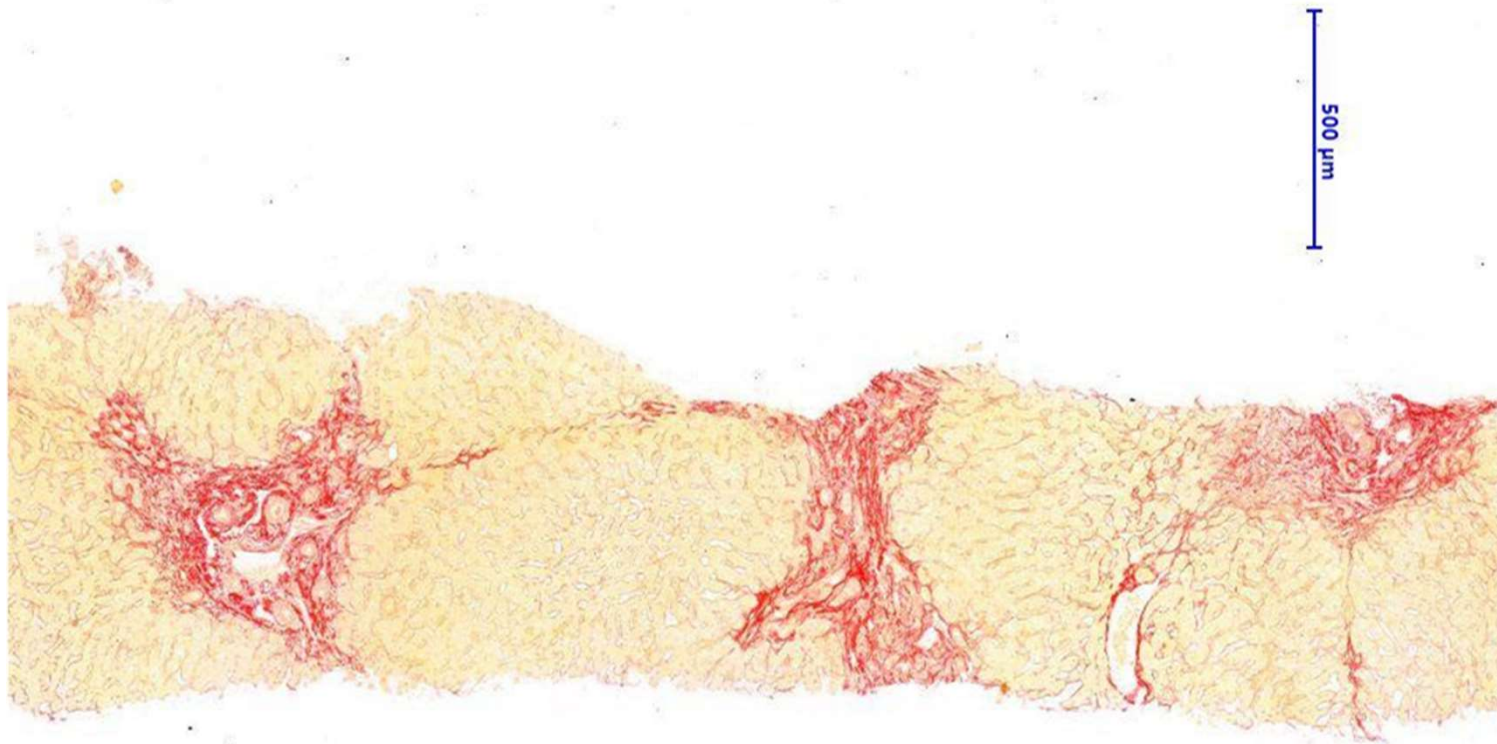
Shikata-orcein



MD – 8 éves leány

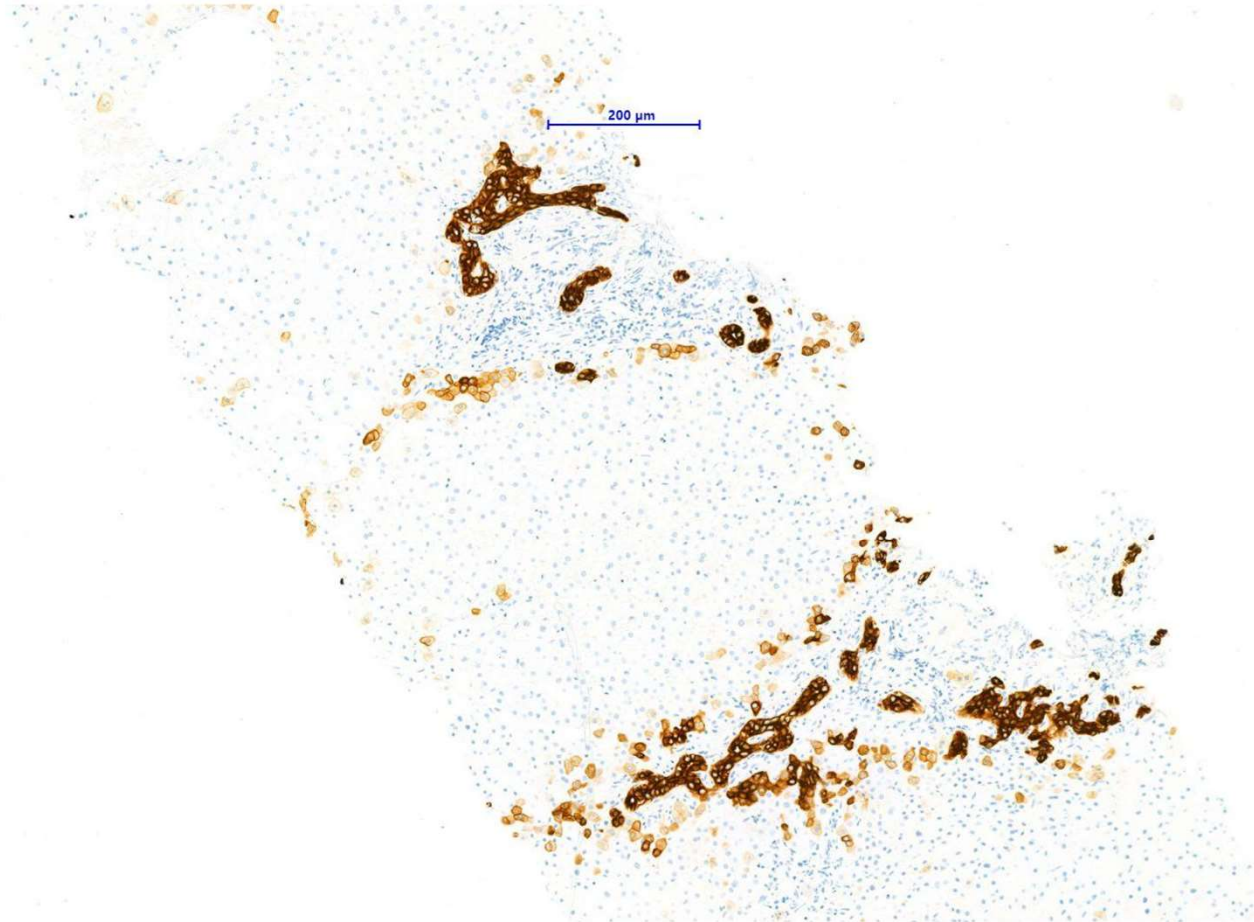


Picrosirius red



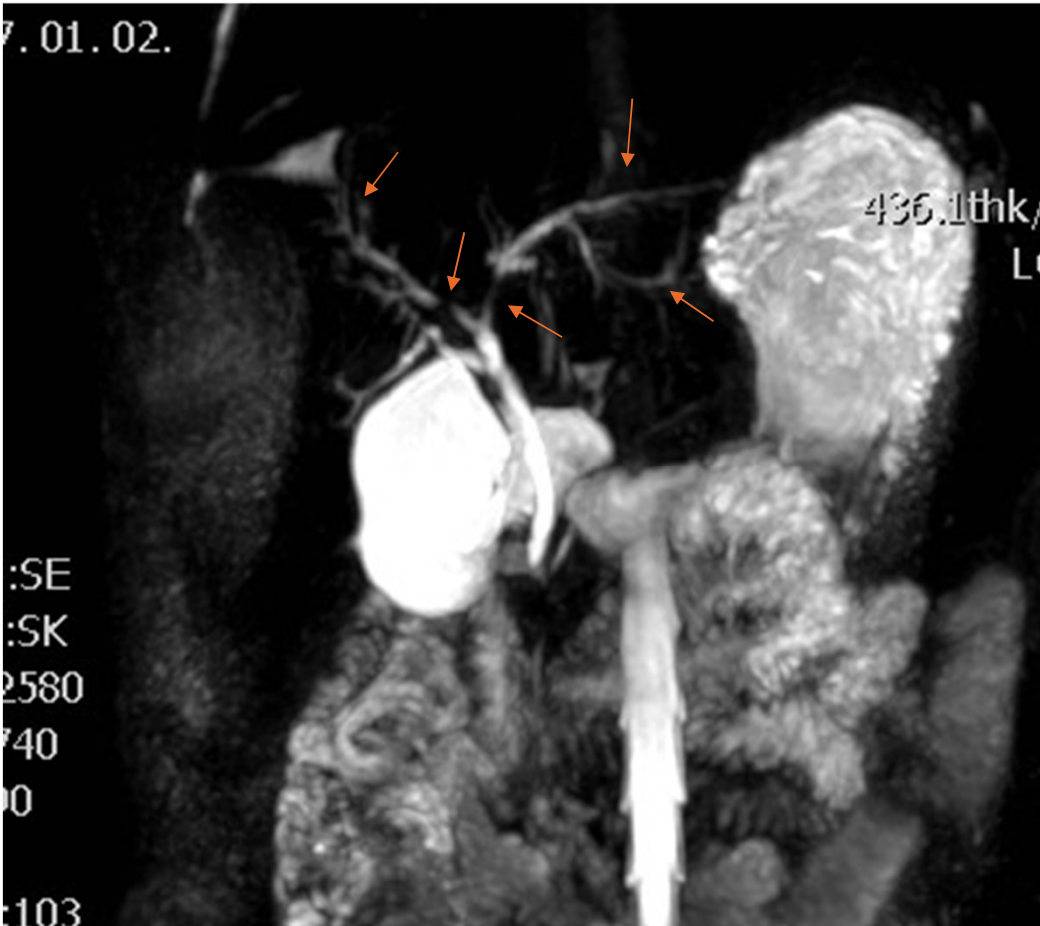
MD – 8 éves leány

CK7 IH

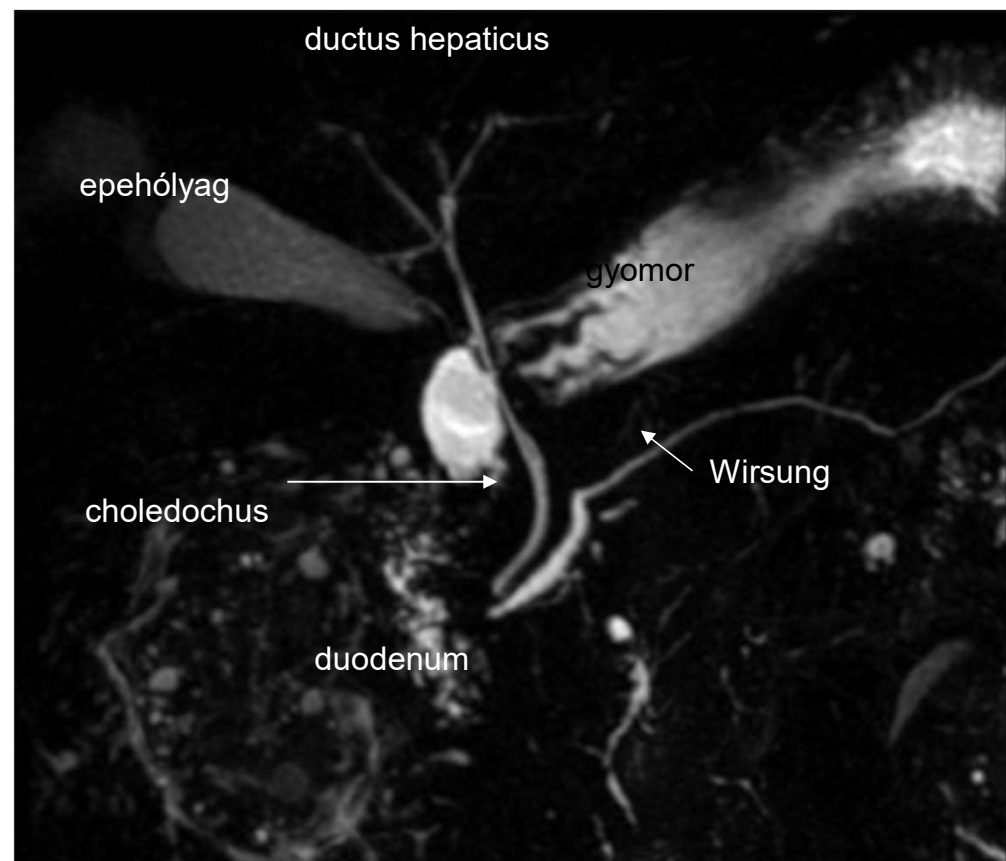


MD – 8 éves leány

2016.01.21.



NORMÁL MRCP



MRCP - technikai megfontolások



erősen T2 súlyozott mérés minden víz/folyadék „FEHÉR”

fontos a vizsgálat előtt teljes éhgyomor (4h) / folyadék se ! - vagy alacsony T2 jelű folyadék pl. ananászlé

- MRE – vel együtt nem javasolt
- + C /dinamikus máj MR-rel együtt lehet

térbeli felbontása nem optimális

gracilis, nem tágult intrahepaticus epeutak nehezen vizualizálhatók – 3 hó alatt sokszor nem diagnosztikus
kis-epeúti érintettség nem megítélhető

mozgás / légzőmozgás / bélmozgás / folyadék rontja a kép minőségét - műtermék

a hepatobiliaris MR kontrasztanyag és a secretin gyermekkori alkalmazása off-label

MRCP nómenklatúra

Stadiumok ERCP-ből

- normál
- epeúti irregularitás
- string of pearls – „gyöngysor”
- dead tree – „kiszáradt fa”

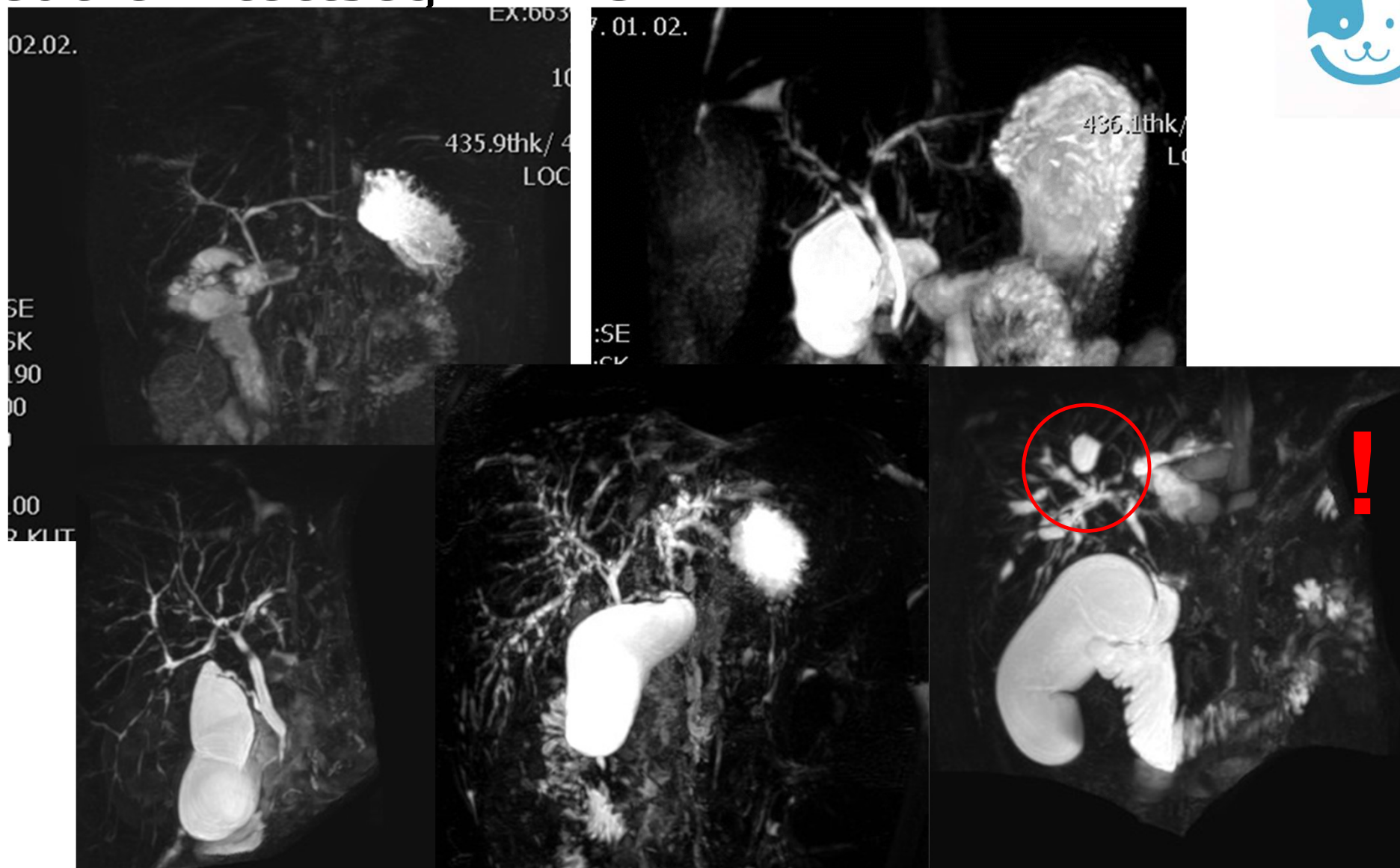
nincsenek jó standardok
klinikus-radiológus szoros együttműködés!

„értsük egymást” ☺

! más technika – MRCP - statikus
ERCP - retrográd kontrasztanyag befecskendezés



SC epeúti érintettség – MRCP



Csapdák az MRCP értékelésénél

- „tisztán„ kis-epeúti érintettség nem ítéhető meg
- mozgási műtermék!!!
epeutak esetleges finom eltérései nem ítékelhetők meg
- MRCP minőség – leletben fontos lenne jelezni
jó minőség / korlátozottan értékelhető / értékelhetetlen
- SC / secunder SC / autoimmun cholangitis – nincs spec. jel
- cirrhosis önmagában is okozhat epeúti irregularitást
- májkapu régió megítélése nehéz – erek okozta benyomatok
- epeutak mellett a máj parenchyma megítélése is fontos - az 1. vizsgálatnál +C mérés mindig legyen
kontroll MRCP esetén a klinikai kérdéstől függ



periportalis lymphadenopathia



4t
L



inhomogén parenchyma

2016.01.21.

MD – 8 éves leány

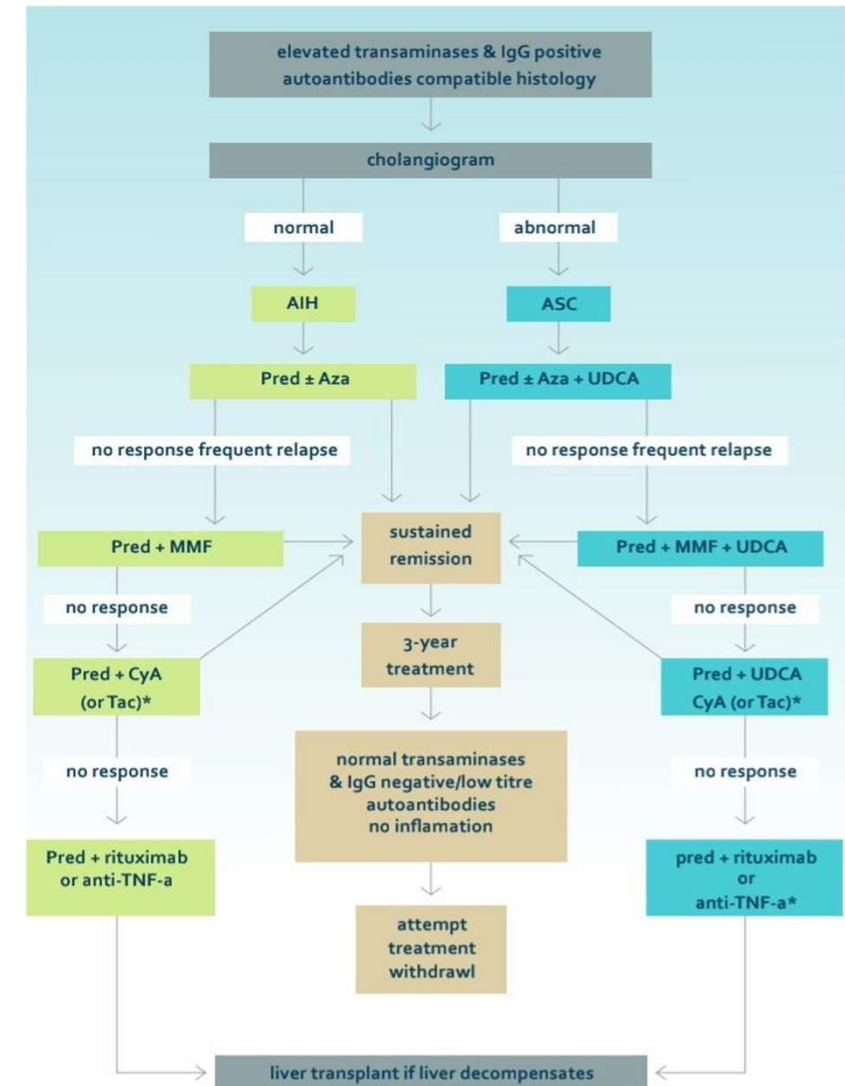
Induló terápia:

Prednisolon

Ursofalk

Imuran

Prednisolon leépítést követően egy alkalommal igényelt ismételt prednisolon kezelést.





MD – 9 éves leány

Szteroid leépítést követően fél évvel elhúzódó hasmenés, véres széklete kezdődött.
Pyoderma gangrenosum jelent meg a lábszárán.

Endoszkópia:

A rectum, sigma, nyálkahártyája gyulladt, granulált.

Colitis ulcerosa

Terápia: Cortiment, Salofalk, Imuran (AIH!), Ursofalk

MD – 9 éves leány



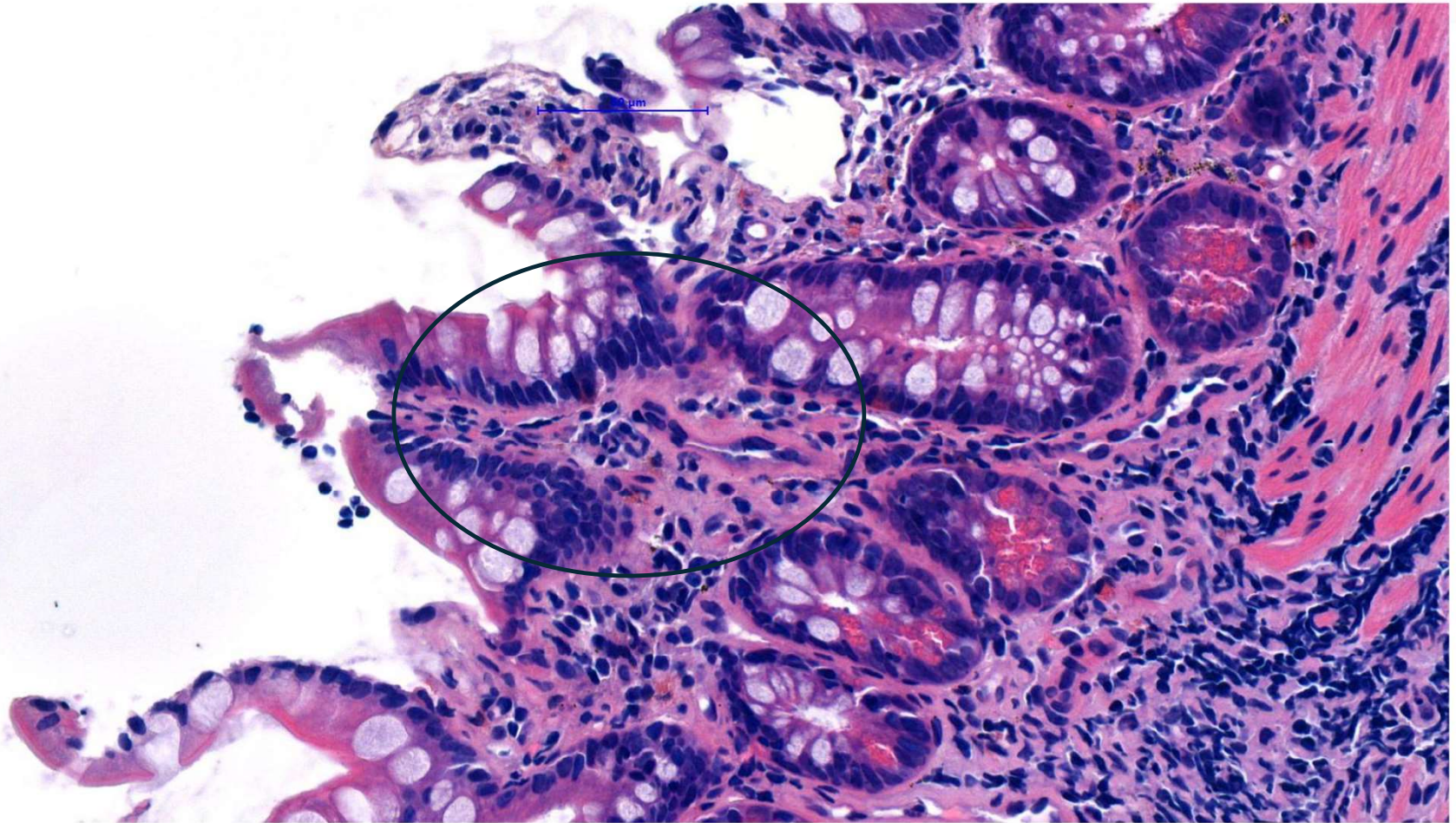
2016.



MD – 9 éves leány

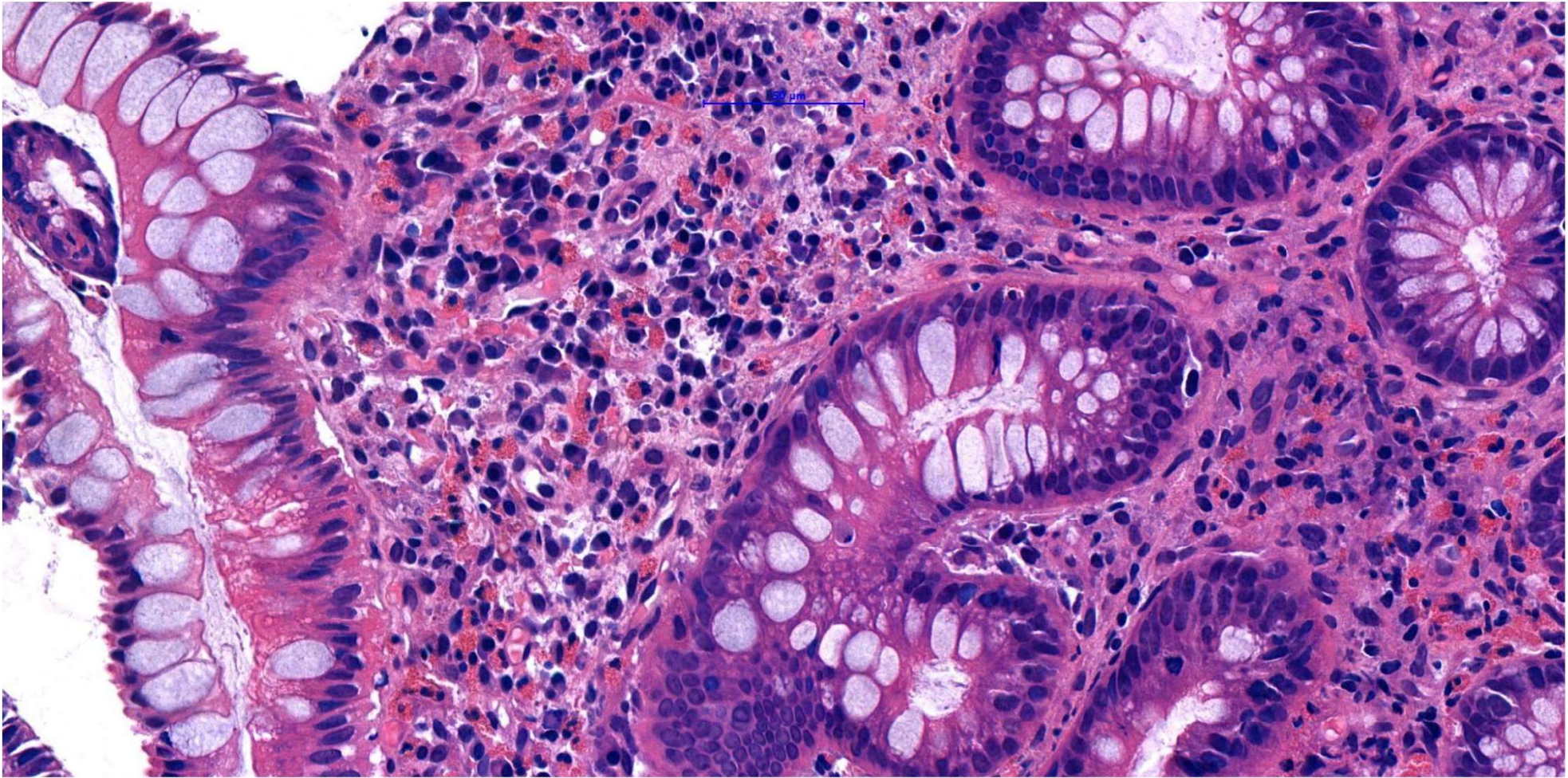


2016.



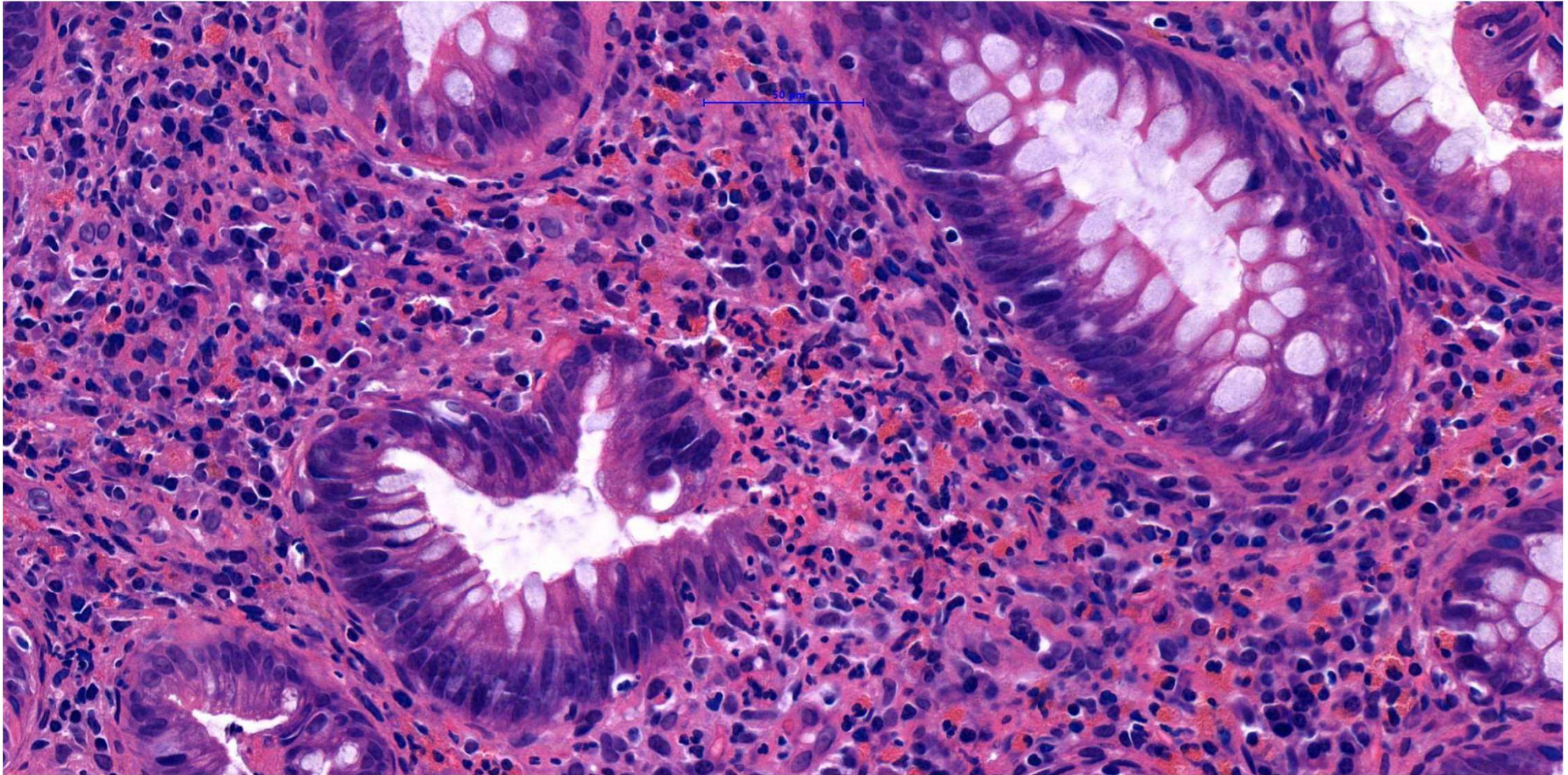
MD – 11 éves leány

2019.



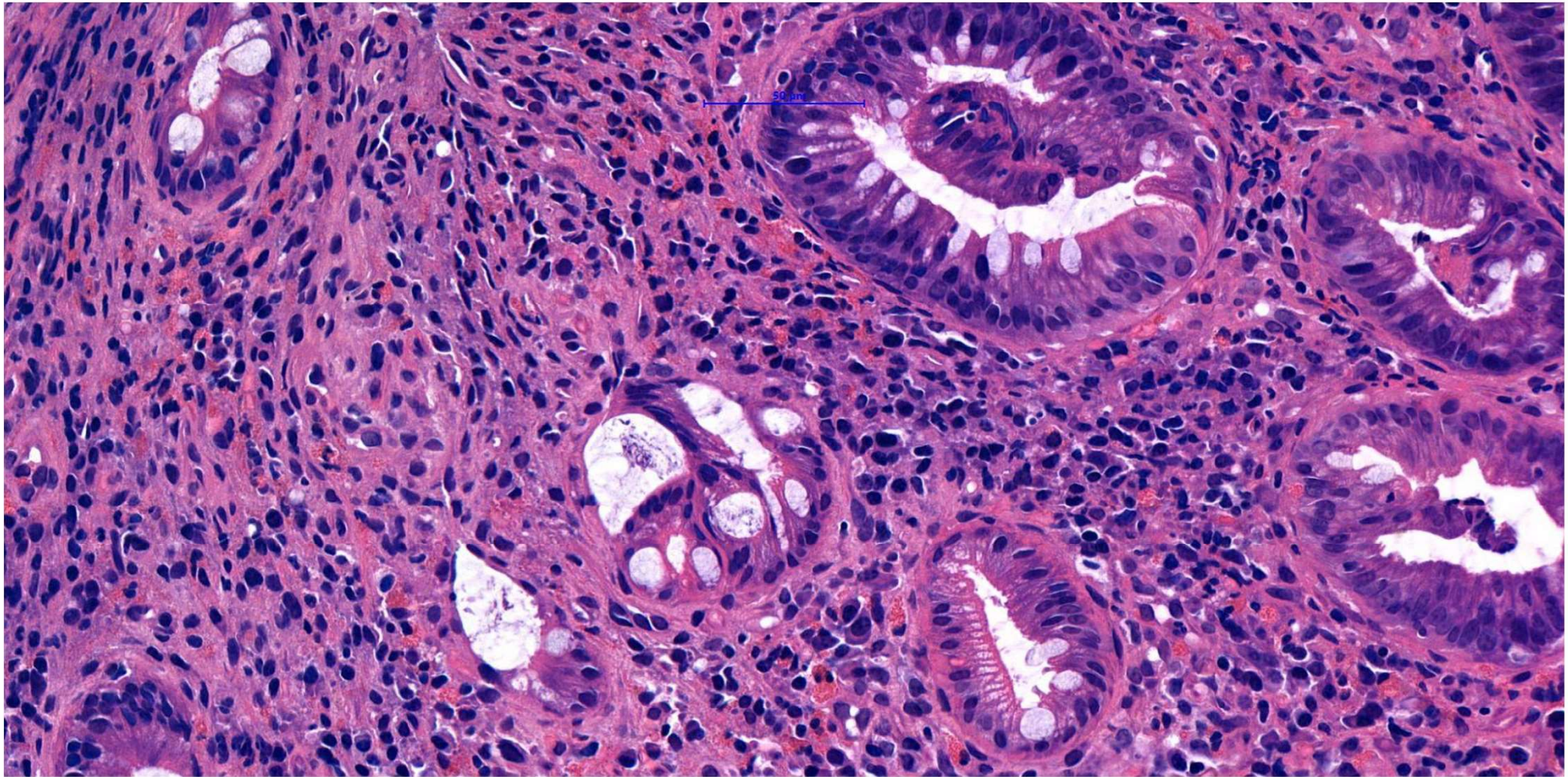
MD – 11 éves leány

2019.



MD – 11 éves leány

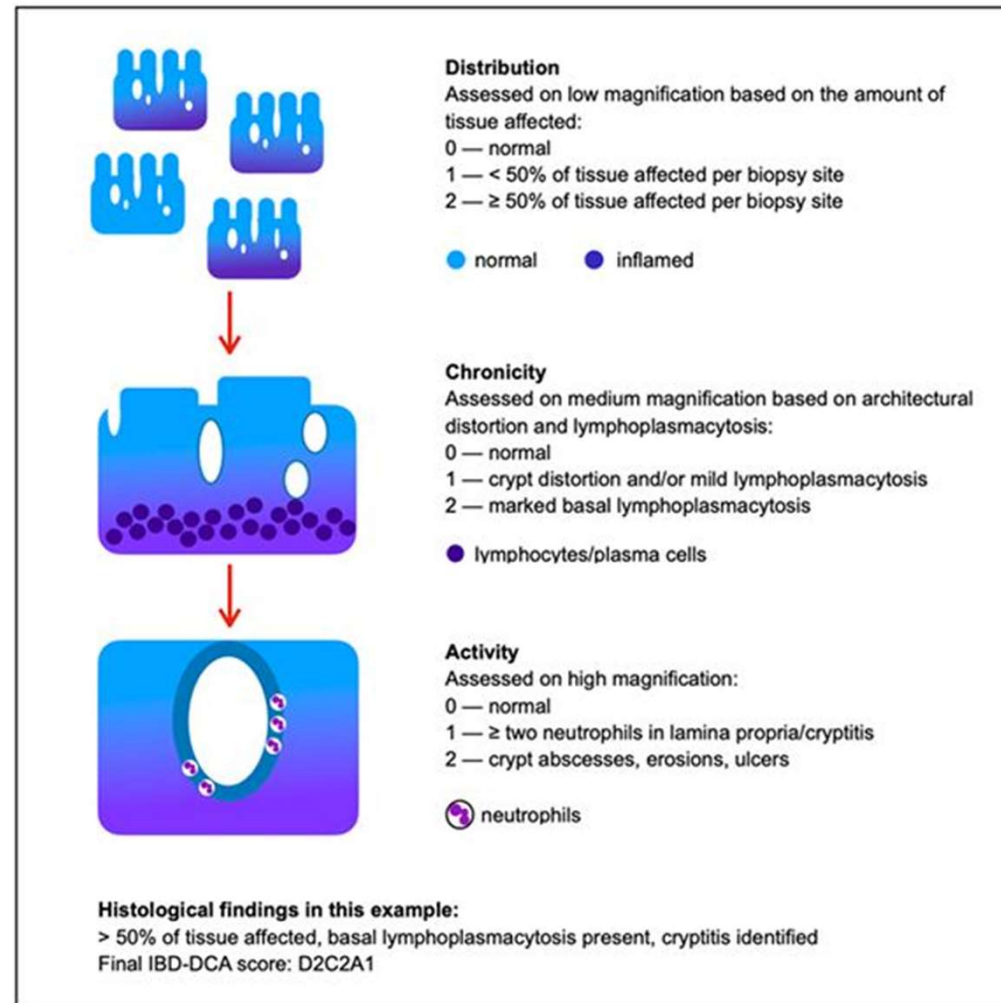
2019.





IBD-DCA	NHI	SGS	VAS	MES
D0 <u>and</u> C0 <u>and</u> A0	0	0.0	0	0-1
C1 <u>and</u> A0		0.1-1.1	1-2	
C2 <u>and</u> A0	1	1.2	3-4	
	2			
A1	3	2B.1-4.0	5-7	2
A2	4	4.1-4.4	8-10	3

Abbreviations: NHI Nancy Histological Index, SGS Simplified Geboes Score, VAS Visual Analog Scale, MES Mayo Endoscopic Subscore



Egong et al., Prospective validation of the IBD - Distribution, Chronicity, Activity (DCA) histological score for Ulcerative Colitis and correlation with UCEIS and MES, JCC, 2024



MD – 11 éves leány

UC első évében egy enyhe relapszus

UC második évében enyhe betegség aktivitás, calprotectin poz, széklet vér poz.

Endoszkópia: pancolitis

I/1 ADA: PUCAI: 60 (kiegészítő szteroid)

I/9 ADA: PUCAI: 40

I/18 ADA: PUCAI 0

I/36 ADA: PUCAI: 0

(nincs gyógyszer szint mérés (2018-2019))

MD – 12 éves leány



PUCAI: 40

Kórházi felvétel, ASC:

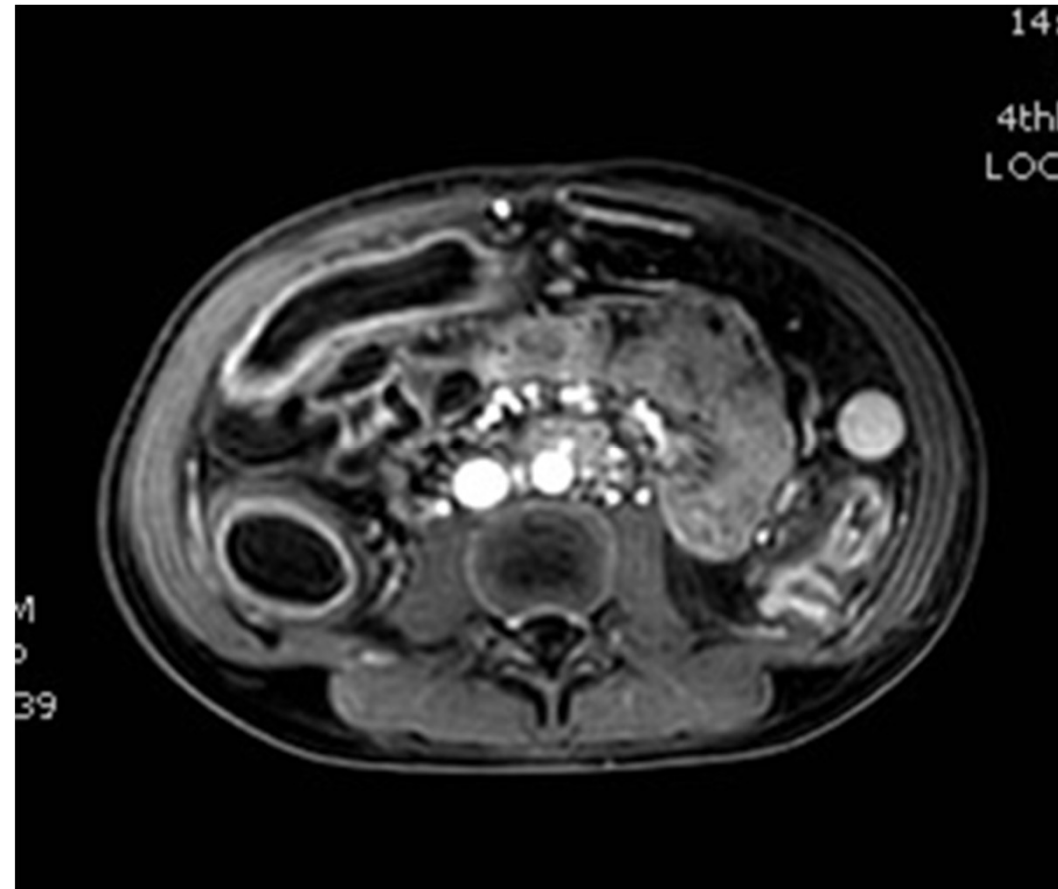
Szteroid, AB

I/1 IFX

Képalkotó (MR):

MD – 12 éves leány

2020.06.23.





MD – 12 éves leány

PUCAI: 40

Kórházi felvétel, ASC:

Szteroid, AB

I/1 IFX

Képalkotó (MR): nincs perforáció, tályog, májcirrózis, kollaterálisok

Endoszkópia: varix ligatura, sigma: gyulladt (nincs CMV)

Felnőtt gasztroenterológus: I/2 IFX, ciclosporin



MD – 12 éves leány

Sebész-gasztroenterológus-gyermekgasztroenterológus-radiológus

Colectomia

De!

Rossz általános állapot - szülői beleegyezés hiánya (colectomia) - Ileosztóma

Total colectomia: mikor? hogyan?



MD – 14 éves leány

IFX hatásvesztés (anti-IFX)

Vedolizumab

(imuran pancytopenia miatt leállt)

Mikor zárjuk be a sztómát?





Mikor zárjuk be a sztómát?

Két betegség

QuoL

Szövődmények, korábbi műtét

Lelki tényezők

Várható Ltx

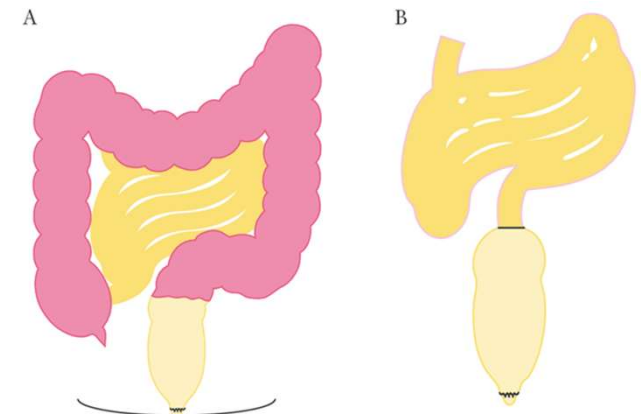
IRA/IPAA: inkontinencia, pouchitis
graviditás



Hogyan zárjuk be a sztómát?

IRA

IPAA



Subtotal colectomy [A] and ileorectal anastomosis [B].

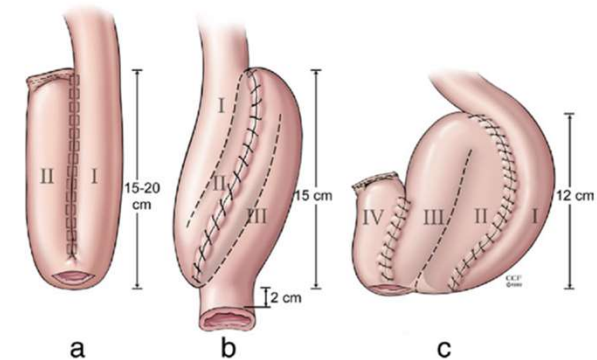


Figure 3 J-, S-, W-pouch configurations.



Hogyan zárjuk be a sztómát?

IRA

Tápláltsági állapot

IPAA

AIH és SC – Portális hipertenzió

Rectum csonk állapota

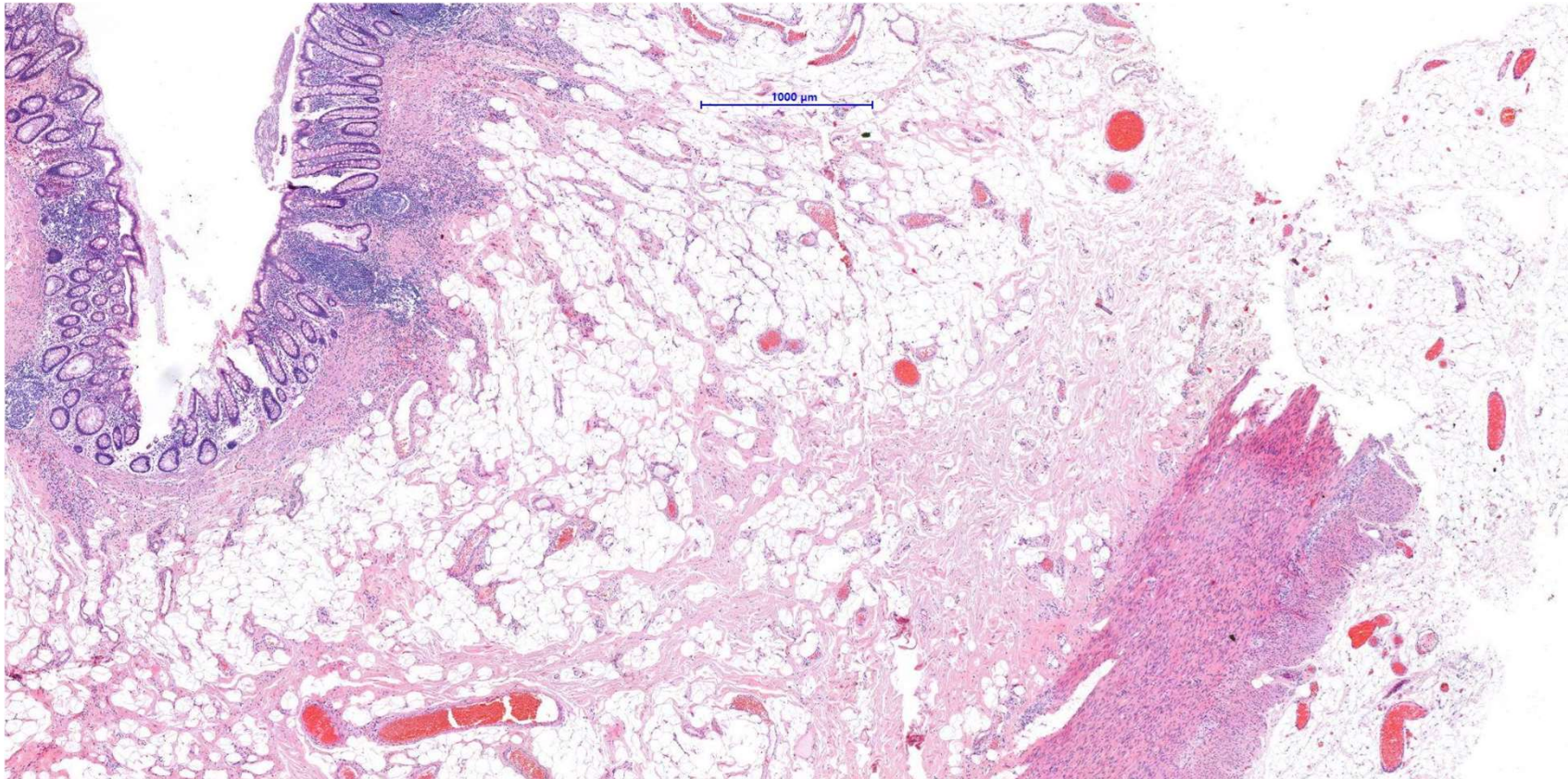
CP team



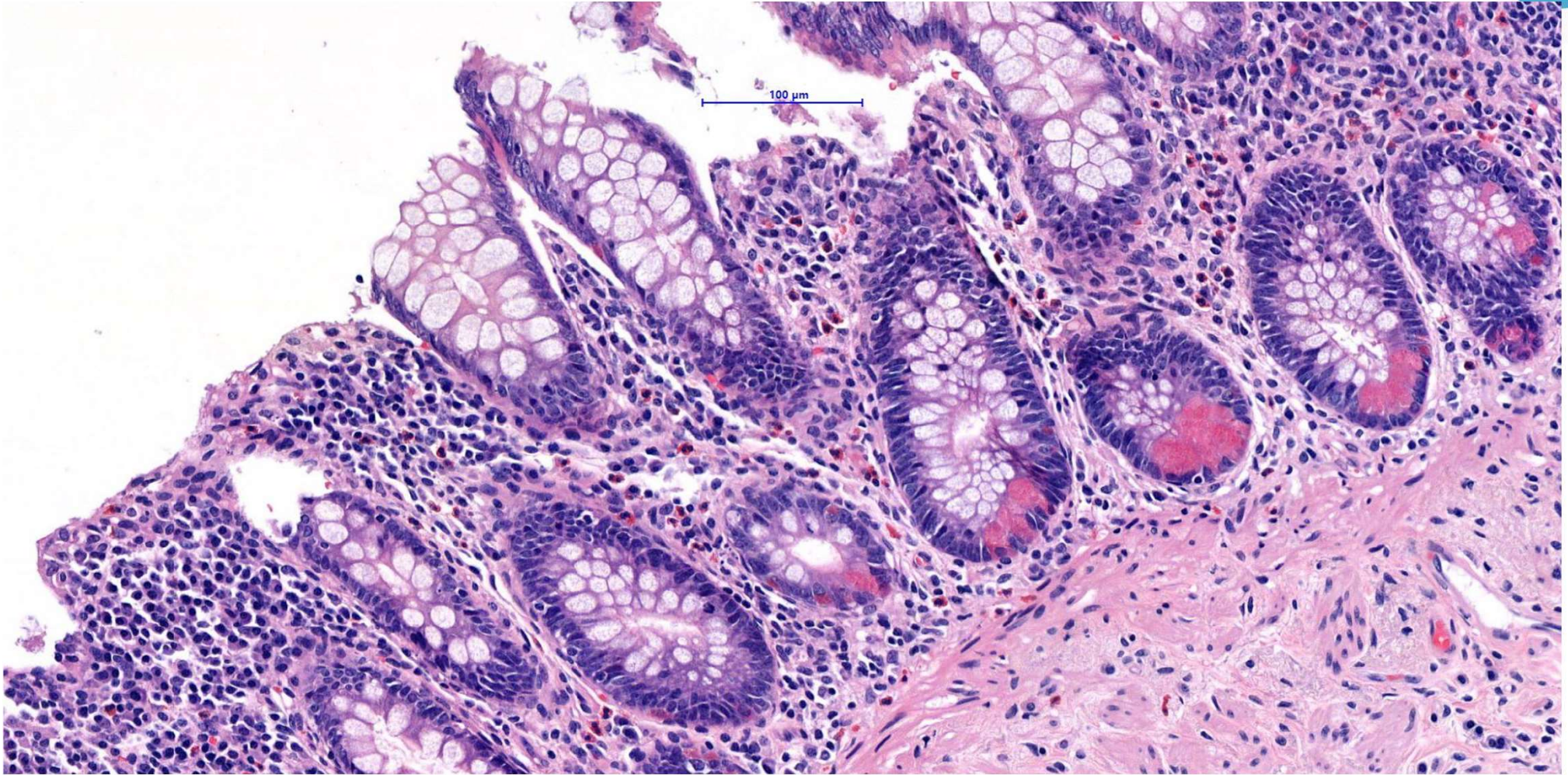
3 lépéses total proctocolectomia, IPAA a terv

Colectomia szövődménymentesen megtörtént (kifejezett collaterálisok, májcirrózis)

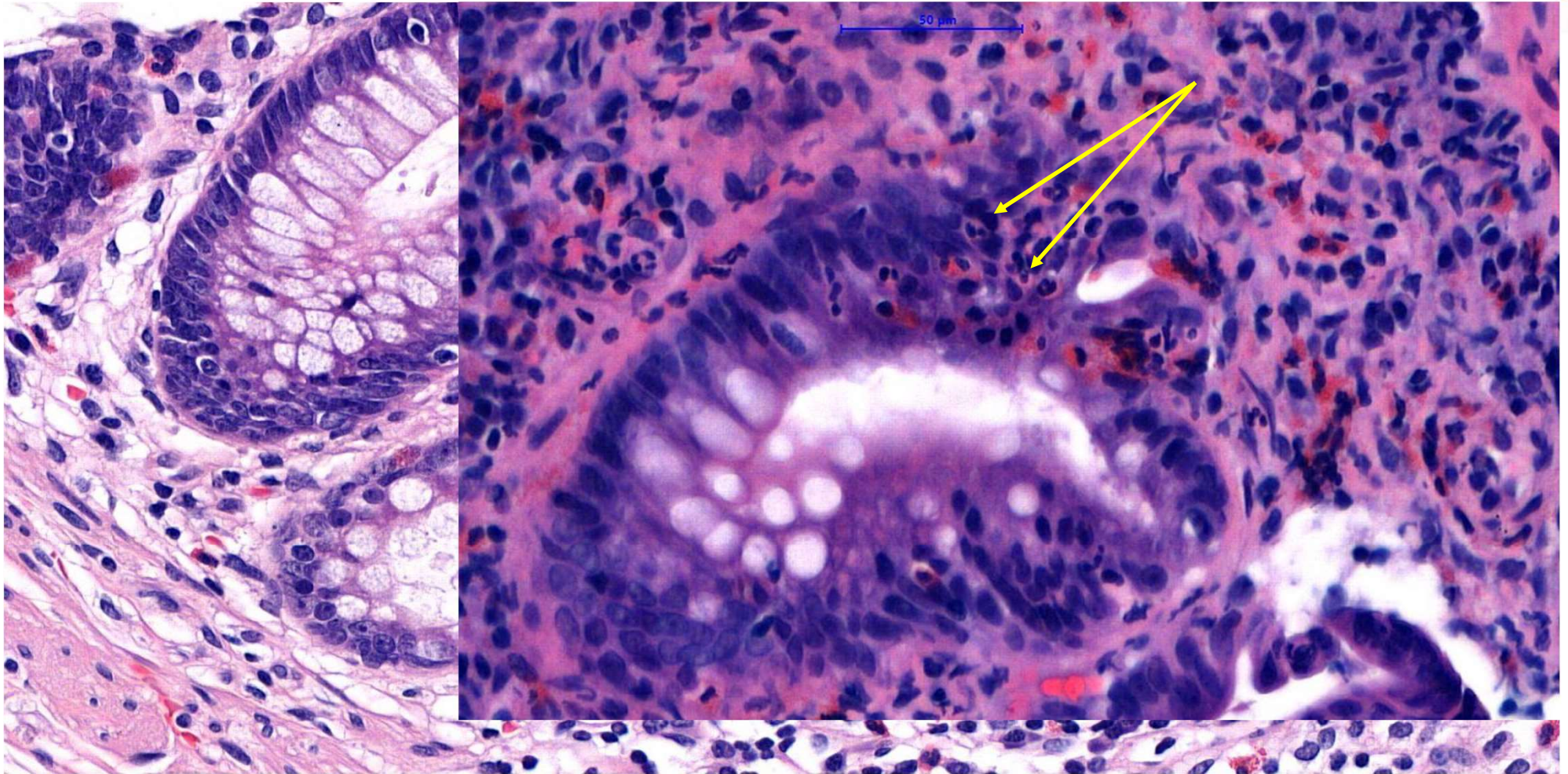
MD – 15 éves leány



MD – 15 éves leány



MD – 15 éves leány





CP team

3 lépéses total proctocolectomia, IPAA a terv

Colectomia szövődménymentesen megtörtént (kifejezett collaterálisok, májcirrózis)

Következő lépés, mikor?

Ltx előtt/után?



CP team

3 lépéses total proctocolectomia, IPAA a terv

Colectomia szövődménymentesen megtörtént (kifejezett collaterálisok, májcirrózis)

Következő lépés, mikor? Ltx előtt/után?

Májtranszplantációs bizottság: **az Ltx egyelőre nem indokolt**

Ismételt CP team: IRA (bridge)

Nehézségek: portális hipertenzió miatt magas rizikó (vérzés, májbetegség dekompenzációja, anasztomózis elégtelenség, kismedencei gyulladás, székletszám



MD - jelenleg

Jól van, boldog!

Naponta 3-4 laza széklet

Terápia:

5-ASA, Ursofalk, Vedolizumab, (AZA intol – pancytopenia)



2. eset

Acalculosis epeúti obstrukcióval járó esetünk diagnosztikai és terápiás kérdései

Szabó András



K.O., 10 éves lánygyermek

Icterus

Fogyás

Laza székletek

Elesett állapot

Jobb bordaív alatti nyomásérzékenység

Mérsékelt hepatomegalia



Vérkémiiai vizsgálatok

SeBi 39,3 $\mu\text{mol/l}$

GOT 236 U/l

GGT 873 U/l

Amiláz 88 U/l

Alb 43,8 g/l INR 1,070

CRP 4,59 mg/l

Fvs 9,73 $10^9/l$

Eos 1,5 $10^9/l$ (15%)

LDH 279 U/l

Calprotectin-normál

össz IgE: 29,8 kU/l

DiBi 33,6 $\mu\text{mol/l}$

GPT 446 U/l

ALP 1250 U/l

Lipáz 390,4 U/l



Hasi UH

- Kissé megnagyobbodott, echodús máj
- Tágult intrahepatikus epeutak, ductus choledochus kifejezetten tág, 8-9 mm, pancreasfejnél elkeskenyedik
- Epehólyagban, choledocusban kő nem azonosítható
- Pancreasfej kiszélesedett, inhomogén

Epeutak mérete a napi rutinhoz

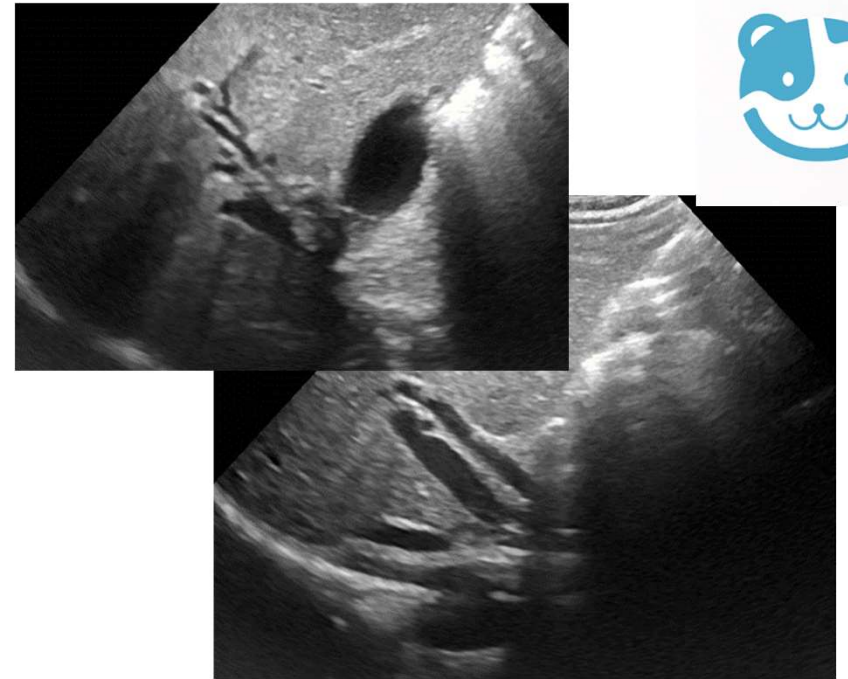
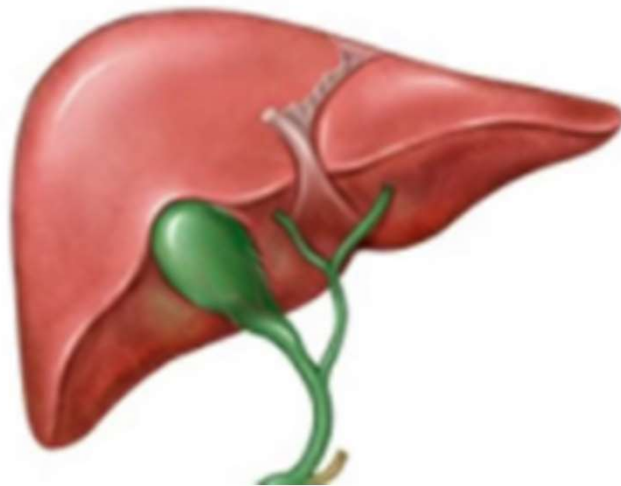
epehólyag: max.

< 1év 1,5x3 cm

óvodás 3x5 cm

kisiskolás 3,5 x7 cm

tini 4x8 cm

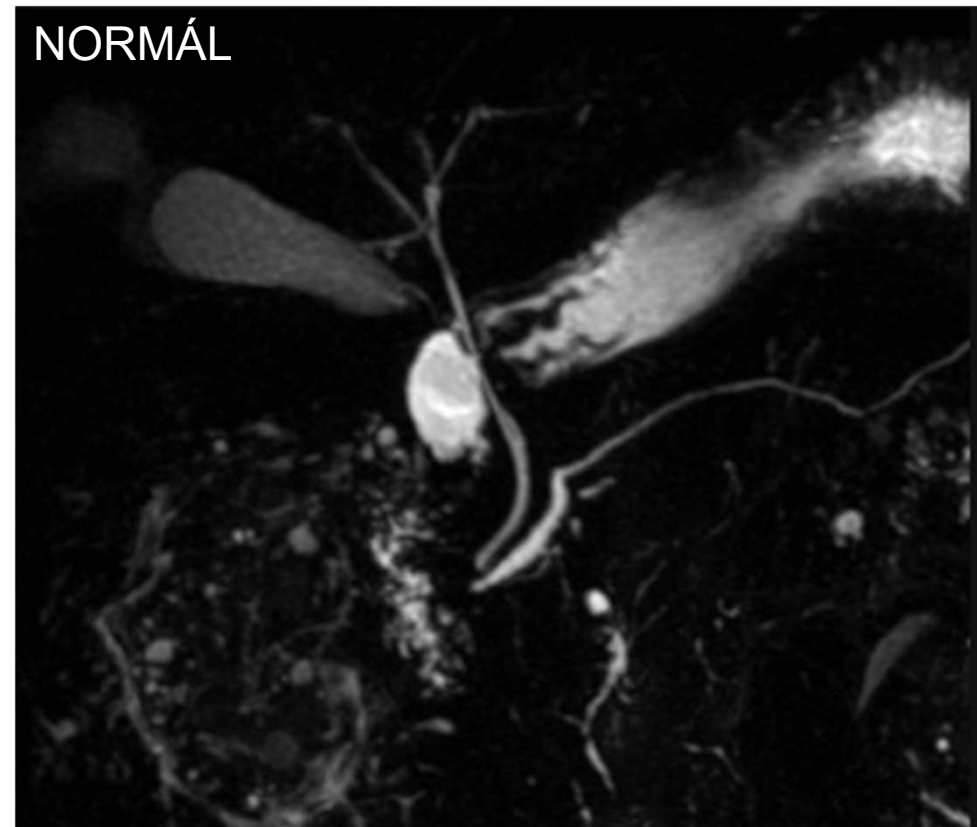
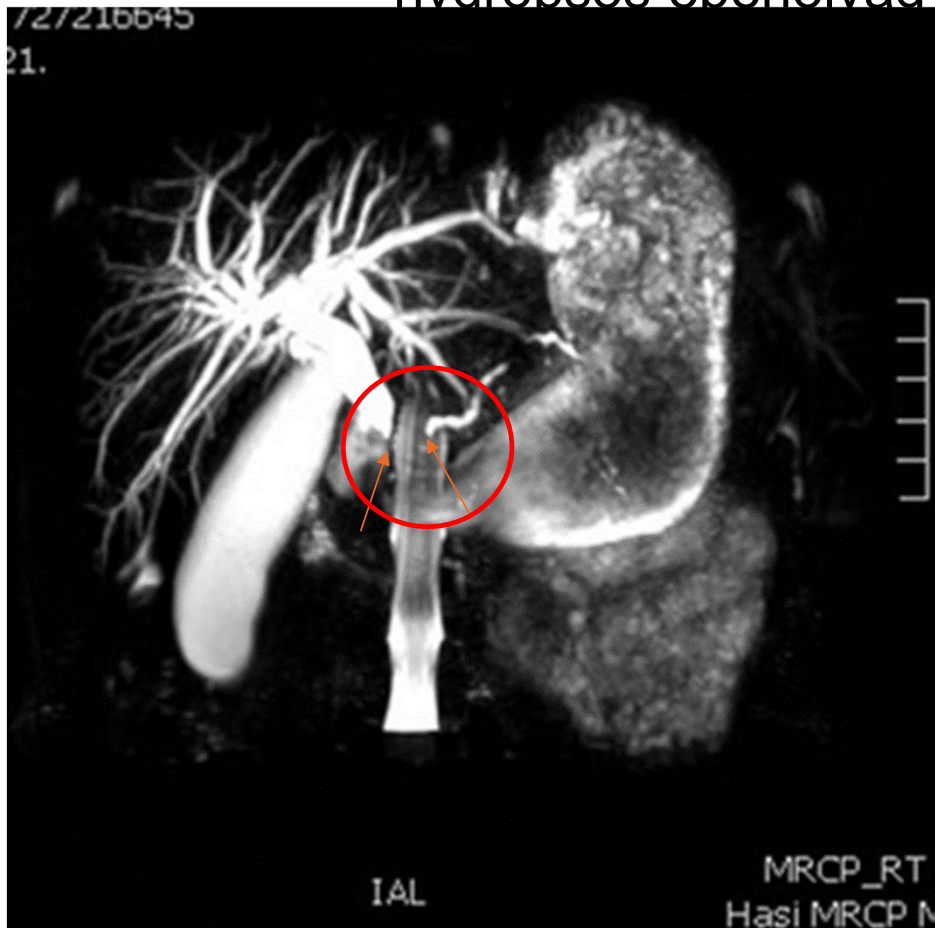


choledochus: $\approx$ a. hepatica, $\frac{1}{2}$ v. portae
újszülött - 1mm
< 1 év - max. 2 mm
kisiskolás max. 4mm
tini max. 6-7 mm

MRCP

2022.10.21.

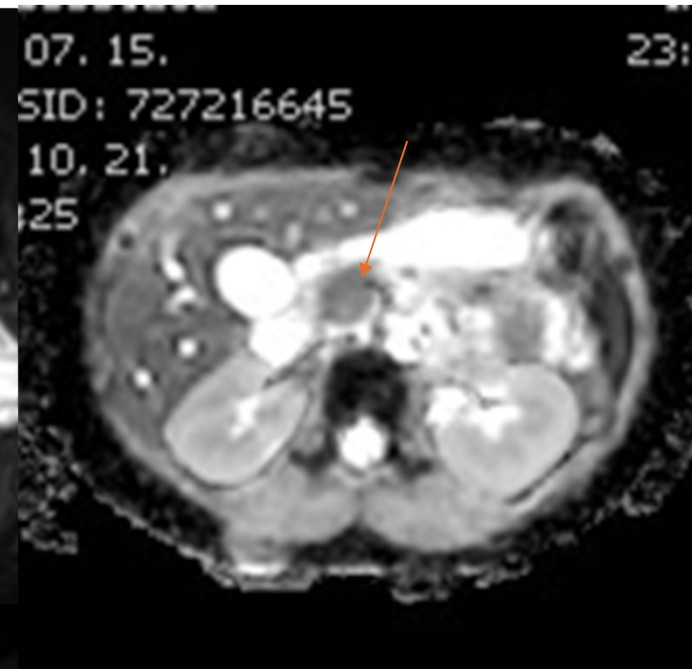
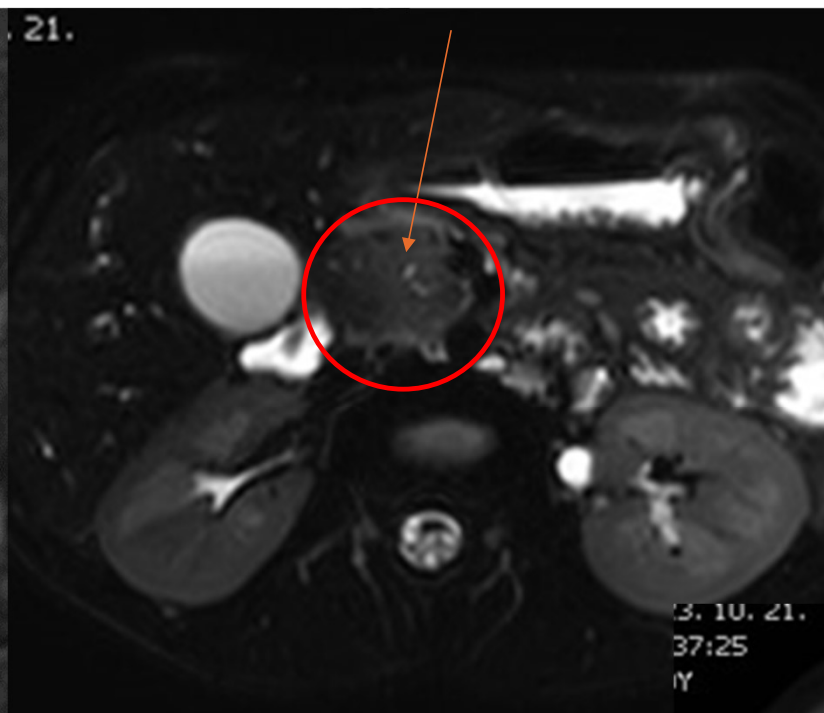
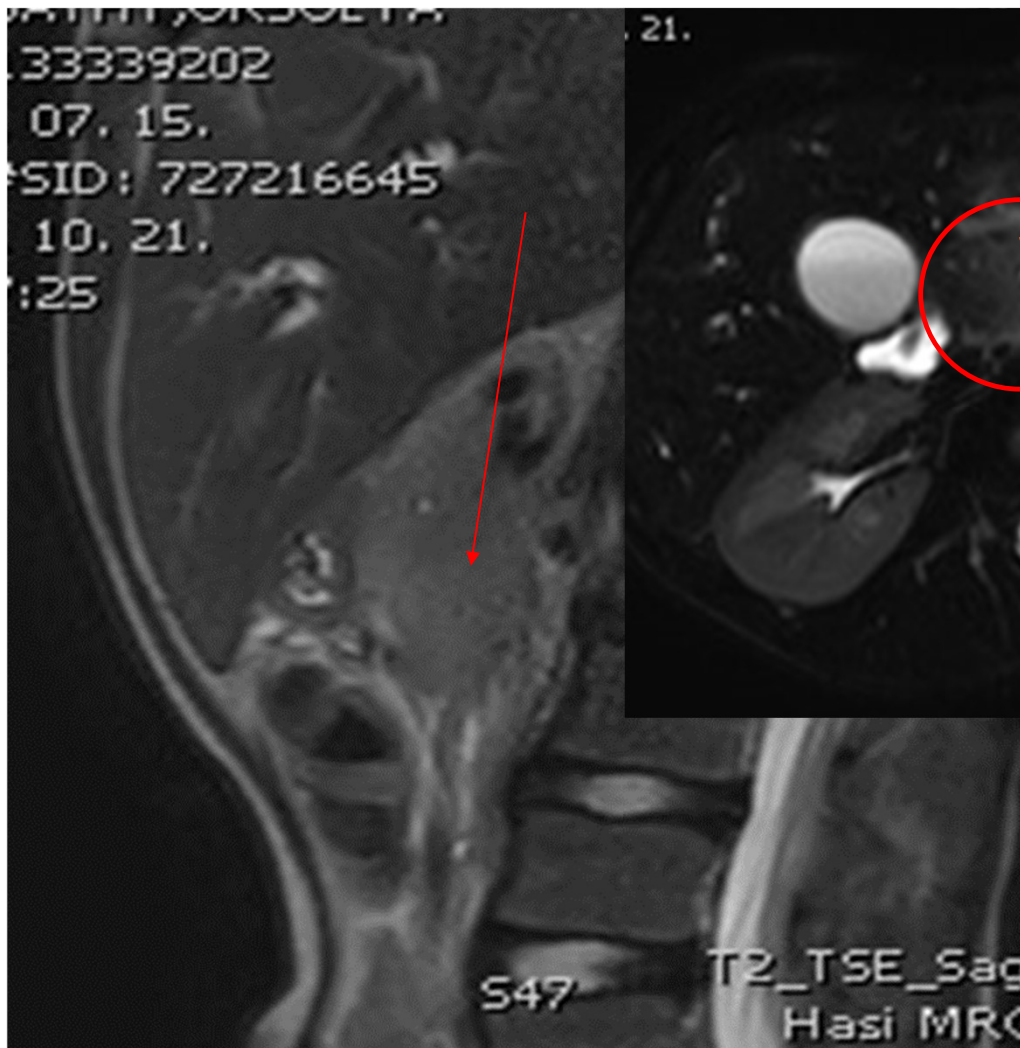
- double duct sign
- intrahepaticus epeúttágulat
- epeúti kő nincs
- hydropsos epehólvag



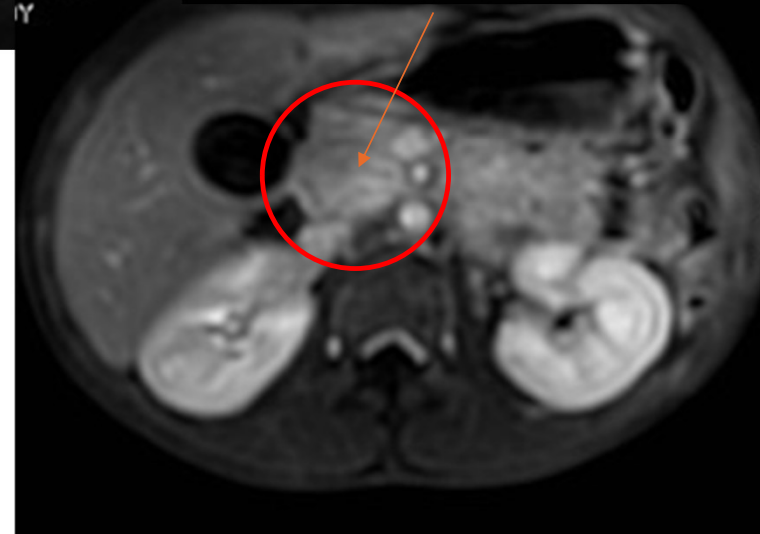
2022.10.21.

T2 SPAIR

ADC



+C Dixon



nincs - peripancreaticus folyadékgyülem
- körülírt terime

Mire gondoltok először?





Pancreasfej massa DD

Autoimmun pancreatitis (AIP type I, type II)

Krónikus fibrotizáló pancreatitis

Cysticus pancreas laesiók (Polycystás pancreas, pseudocysta)

Vascularis malformáció

Pancreaticus tumor:

- Pancreaticus régió tumorai: pancreatoblastoma, solid pseudopapillaris tumor, neuroendocrin tumor, neuroblastoma, lymphoma (Burkit), Ewing sarcoma, rhabdomyosarcoma

Következő lépés?





EUS és FNB (Dr Hritz István)

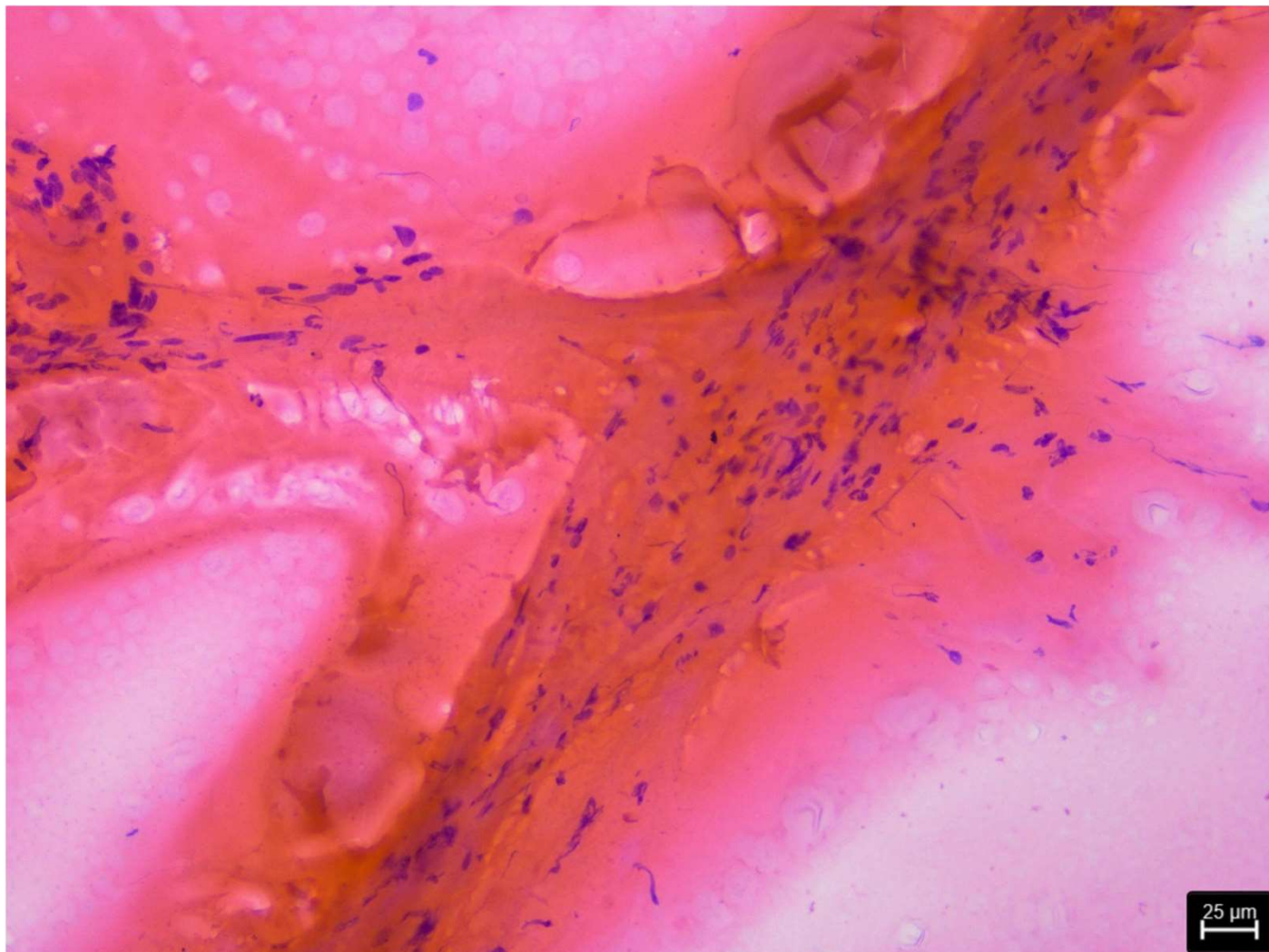
EUS: a choledocus a hilustól a a papilláig követhető, intra-pancreaticusan beszűkül, supra-pancreaticusan tágabb (7.3 mm), kőmentes. Epehólyag telt, vékony falú, kőmentes, cysticus végig követhető.

A pancreas fej mentén néhány megnagyobodott, reaktívnak imponáló nyirokcsomó

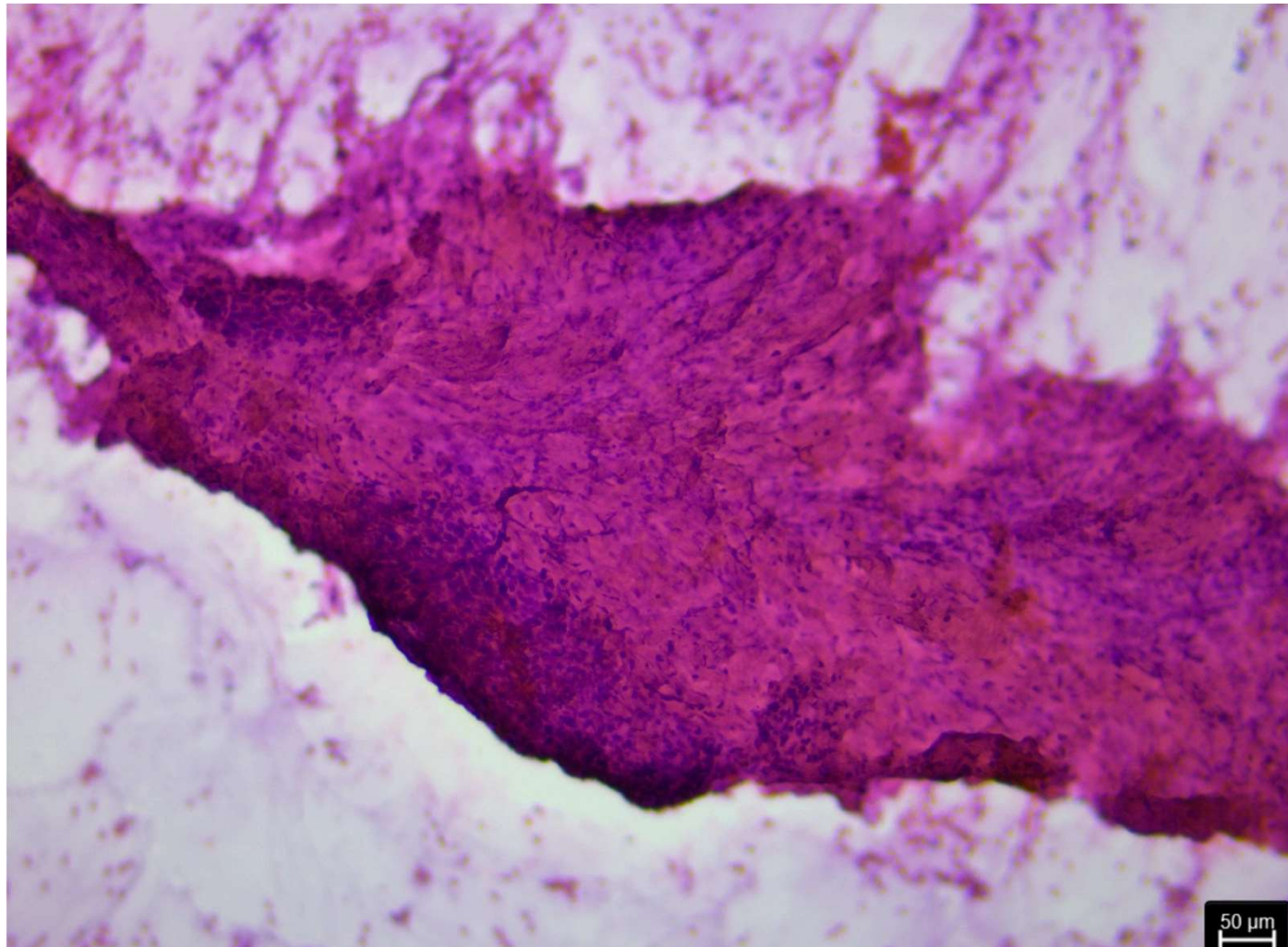
Vélemény: **oedemás pancreatitis, feji dominanciával , tágabb choledocus**

FNB: 2x, pancreas fej

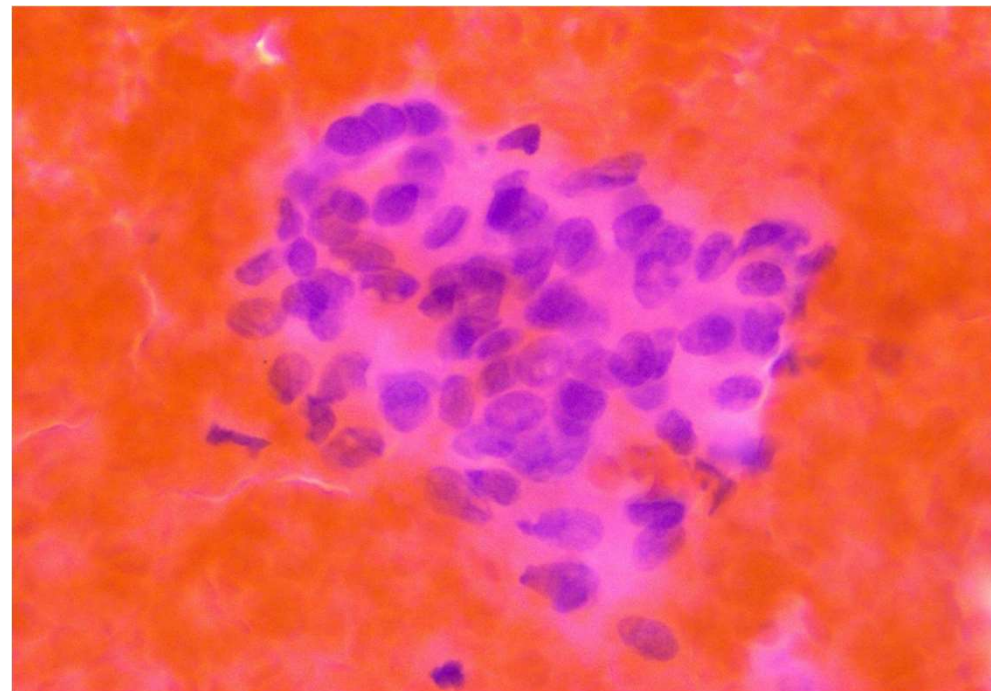
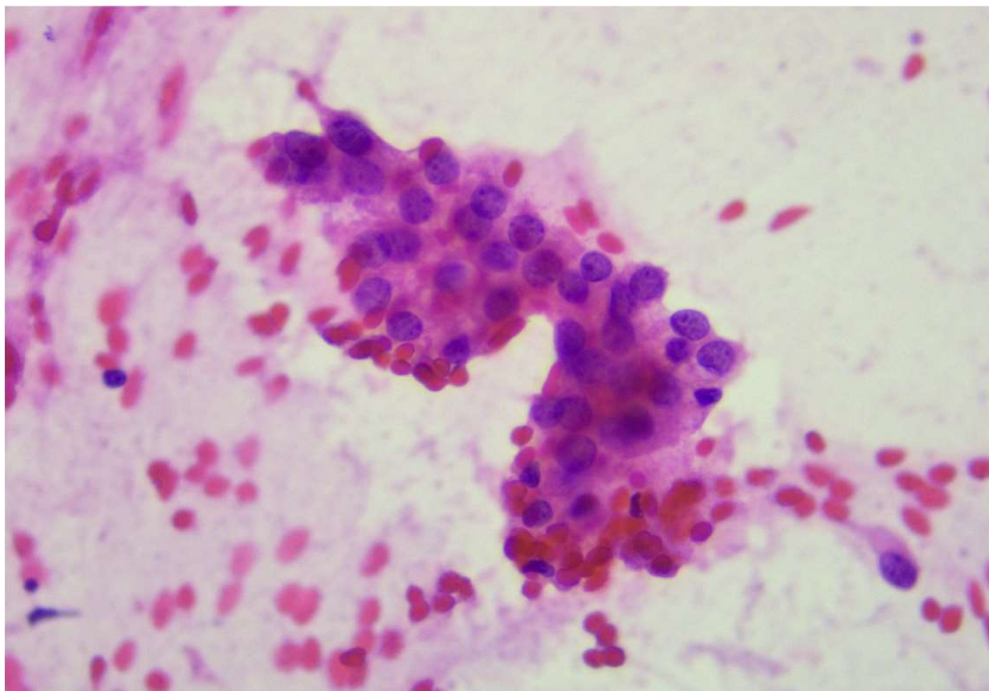
Citológiai minta (kenet)



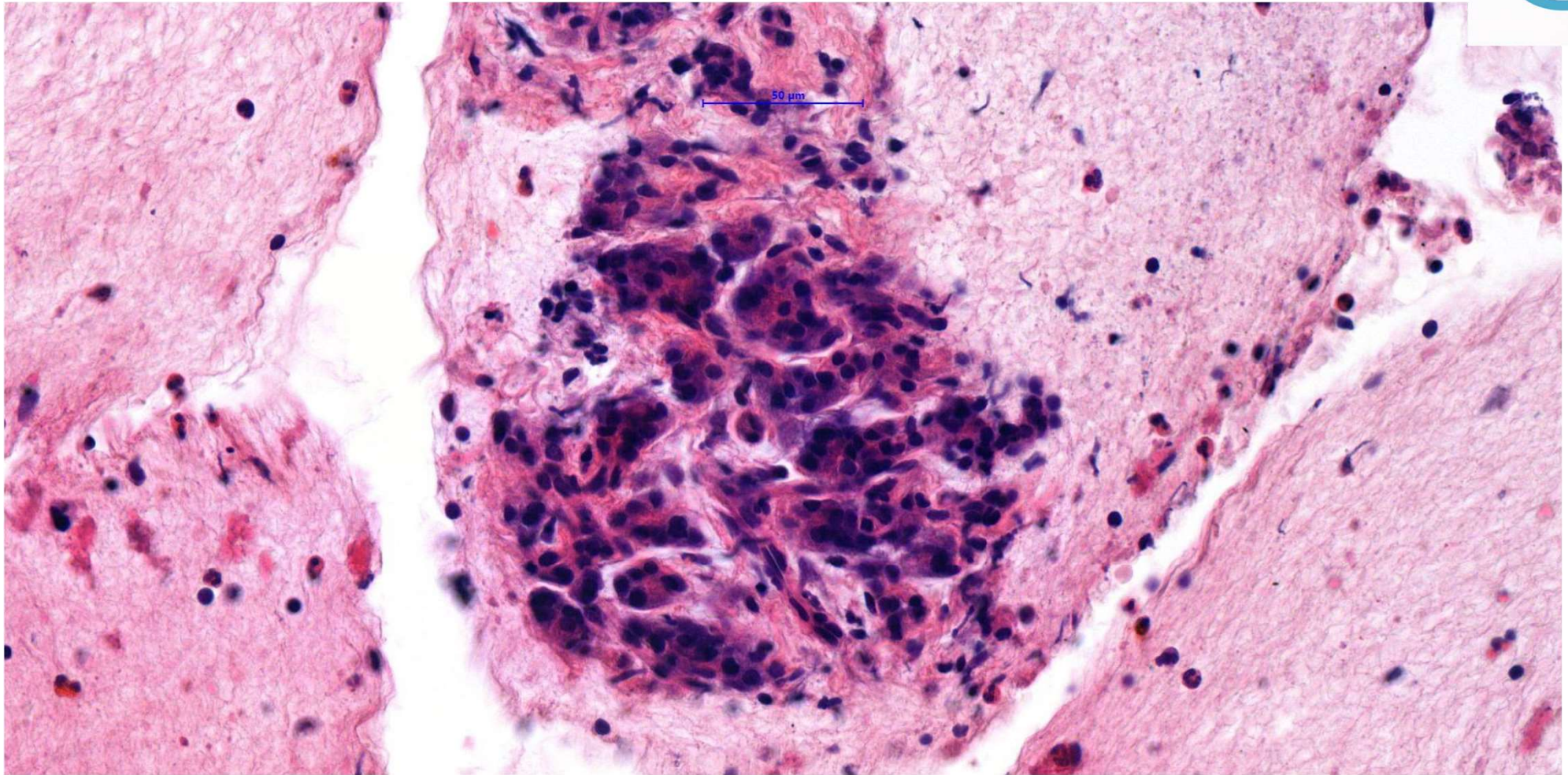
Citológiai minta (kenet)



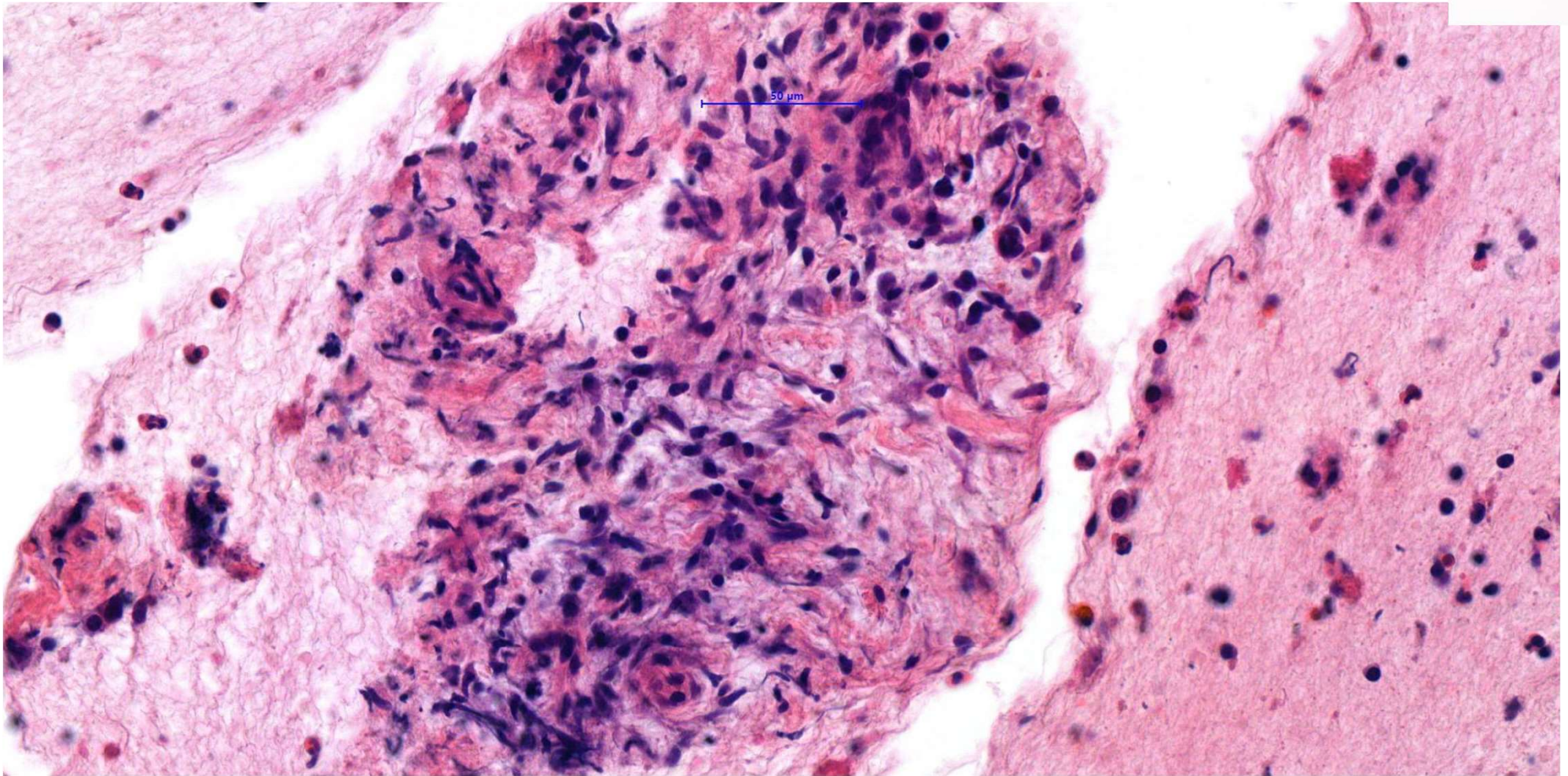
Citológiai minta (kenet)



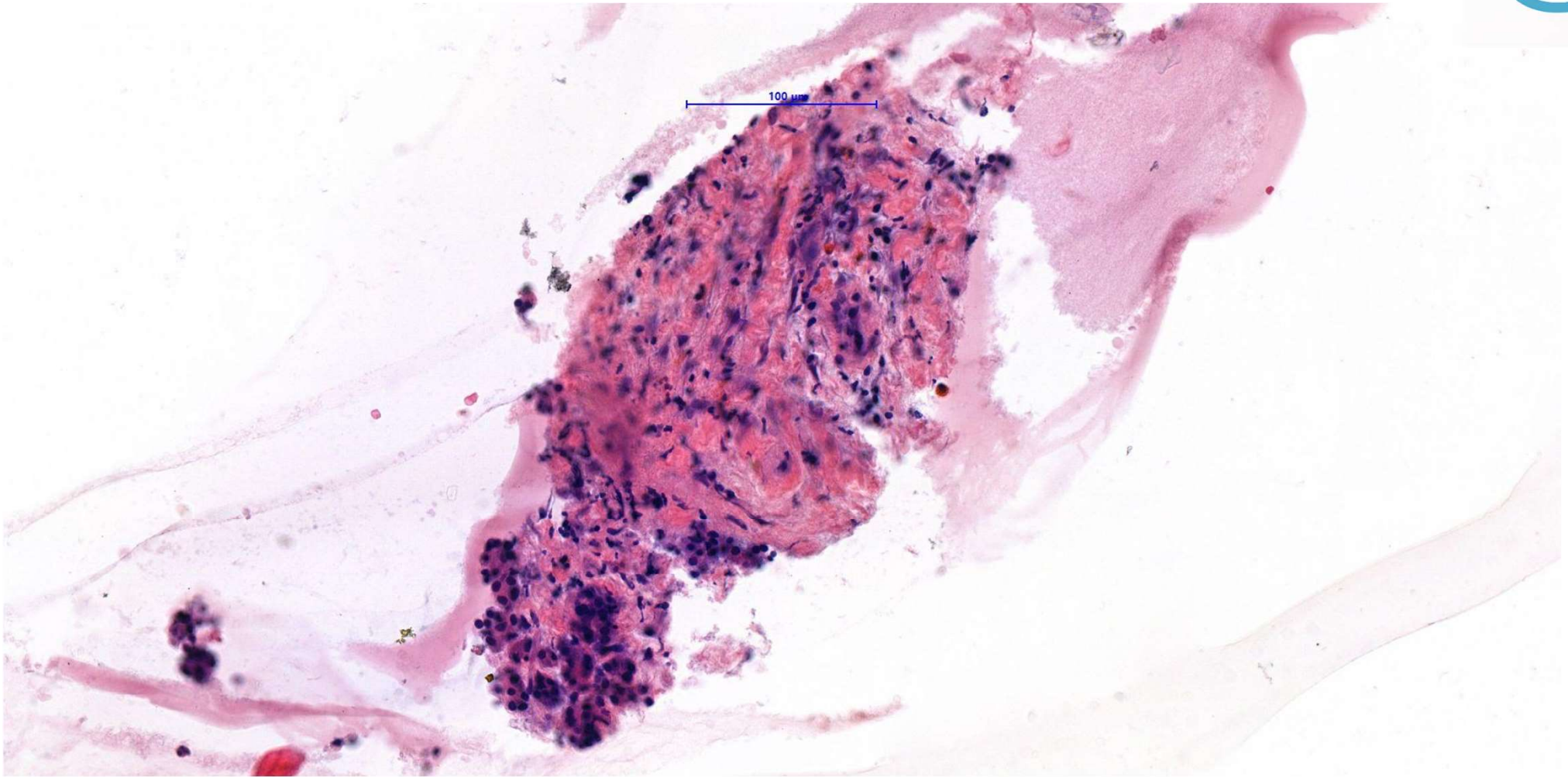
Sejtblokk



Sejtblokk



Sejtblokk





Hisztológia

EUS és vékonytű biopszia

- Cytologia: kötőszövet szaporulattal járó krónikus pancreatitis
- Sejtblokk: fibrosis és döntően eosinophil sejtes beszűrődés
- (IgG4 immunhisztokémia nem értékelhető)
- Malignitás nem igazolható
- Csontvelő biopszia normál



Terápia

Nutricionális terápia: Nasojejunalis szondatáplálás (hányások miatt)

Ursodeoxicholsav és ADE vitamin szupplementáció

Klinikai és biokémiai javulás, de choledocus kaliberkülönbség változatlan hasi UH-on

Malignitás kizárását követően szisztémás szteroid terápia-
Prednisolone 1 mg/kg 4 hét majd leépítés 8 hét alatt

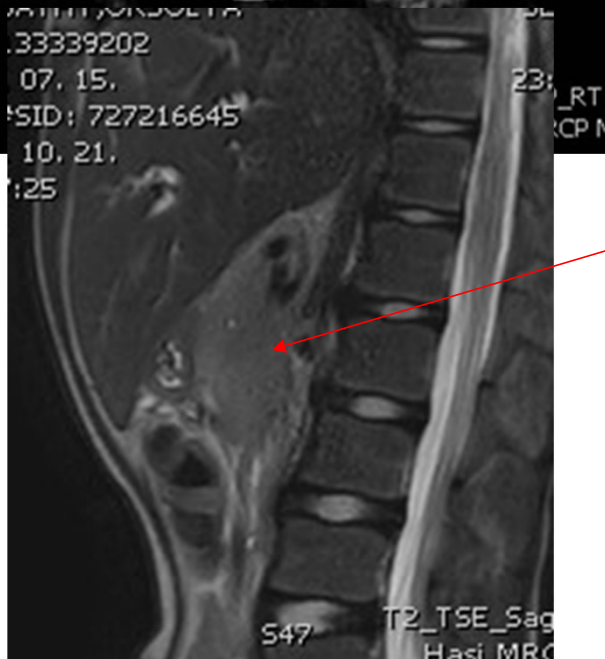
Epeutak tágulata és kaliberkülönbsége megszűnt



2022.10.21

2023.05.07

MRCP kontroll
gyógyult állapotban
epeutak anatómiája ?





Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus from INSPPIRE

Isabelle Scheers^{1,2}, Joseph J. Palermo³, Steven Freedman⁴, Michael Wilschanski⁵, Uzma Shah⁶, Maisam Abu-El-Haija³, Bradley Barth⁷, Douglas S. Fishman⁸, Cheryl Gariepy⁹, Matthew J. Giefer¹⁰, Melvin B. Heyman¹¹, Ryan W. Himes⁸, Sohail Z. Husain¹², Tom K. Lin³, Quin Liu¹³, Mark Lowe¹⁴, Maria Mascarenhas¹⁵, Veronique Morinville¹⁶, Chee Y. Ooi¹⁷, Emily R. Perito¹¹, David A. Piccoli¹⁵, John F. Pohl¹⁸, Sarah J. Schwarzenberg¹⁹, David Troendle⁷, Steven Werlin²⁰, Bridget Zimmerman²¹, Aliye Uc^{21,*}, and Tanja Gonska^{1,*,§}

Statement 1

AIP in children is a distinct subtype of pancreatitis associated with pancreatic parenchymal changes including lymphoplasmacytic and/or neutrophilic infiltrates and/or parenchymal fibrosis. A feature of the disease is the prompt clinical response to steroids.

91% agreement

Statement 2

Children with AIP may present with acute onset of abdominal or back pain, jaundice, fatigue and/or weight loss.

100% agreement

Statement 3

As a form of pancreatitis, P-AIP is associated with elevated amylase and lipase. However, due to a common sub-acute presentation, these may have already normalized at the time of diagnosis.

92% agreement

Statement 4

Normal IgG4 levels do not rule out the diagnosis of P-AIP.

100% agreement

Statement 5

There is lack of data to associate a diagnosis of P-AIP with increased gammaglobulin levels or auto-antibodies such as anti-nuclear antibody (ANA), rheumatoid factor or anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA).

100% agreement

Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus from INSPPIRE



Isabelle Scheers^{1,2}, Joseph J. Palermo³, Steven Freedman⁴, Michael Wilschanski⁵, Uzma Shah⁶, Maisam Abu-El-Haija³, Bradley Barth⁷, Douglas S. Fishman⁸, Cheryl Gariepy⁹, Matthew J. Giefer¹⁰, Melvin B. Heyman¹¹, Ryan W. Himes⁸, Sohail Z. Husain¹², Tom K. Lin³, Quin Liu¹³, Mark Lowe¹⁴, Maria Mascarenhas¹⁵, Veronique Morinville¹⁶, Chee Y. Ooi¹⁷, Emily R. Perito¹¹, David A. Piccoli¹⁵, John F. Pohl¹⁸, Sarah J. Schwarzenberg¹⁹, David Troendle⁷, Steven Werlin²⁰, Bridget Zimmerman²¹, Aliye Uc^{21,*}, and Tanja Gonska^{1,*}

Statement 6

96% agreement

TUS serves as an important first line imaging technique in children presenting with symptoms suggestive of pancreatitis and/or obstructive jaundice. However, high suspicion for AIP, a hypoechoic parenchyma, diffuse or focal enlargement of the pancreas, a pancreatic mass lesion with/without a dilated common bile duct in absence of choledocholithiasis, should prompt an MRI/MRCP.

Statement 7

96% agreement

MRI/MRCP findings seen in P-AIP include (1) focal, segmental or global pancreas enlargement; (2) hypointense pancreas on T1-weighted images; (3) hypointense capsule-like rim on T2-weighted images; (4) main pancreatic duct irregularities or stricture (5) common bile duct stricture or dilatation of the common bile duct which tapers toward an enlarged pancreatic head. Although most of these features are not specific for P-AIP, the presence of more than 1 should raise the suspicion for P-AIP.

Histological findings of acute and/or chronic inflammatory cell infiltration around pancreas acini or peri-ductular and/or presence of IgG4-positive plasma cells with or without pancreas fibrosis is suggestive for the diagnosis of P-AIP.

A tissue diagnosis should ideally be obtained prior to initiating therapy. However, barriers exist to recommend routine EUS-guided biopsies for all children (e.g. limited number of EUS-skilled pediatric endoscopists and pediatric pathologists, inadequate biopsy needles). If these barriers cannot be overcome, we suggest that the diagnosis of P-AIP can be made based on the clinical and imaging findings, since the risk for pancreatic cancer in children is extremely low.

Statement 9

95% agreement

More data is needed to determine the utility of major papilla biopsies for the diagnosis of P-AIP.



Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus from INSPPIRE

Isabelle Scheers^{1,2}, Joseph J. Palermo³, Steven Freedman⁴, Michael Wilschanski⁵, Uzma Shah⁶, Maisam Abu-El-Haija³, Bradley Barth⁷, Douglas S. Fishman⁸, Cheryl Gariepy⁹, Matthew J. Giefer¹⁰, Melvin B. Heyman¹¹, Ryan W. Himes⁸, Sohail Z. Husain¹², Tom K. Lin³, Quin Liu¹³, Mark Lowe¹⁴, Maria Mascarenhas¹⁵, Veronique Morinville¹⁶, Chee Y. Ooi¹⁷, Emily R. Perito¹¹, David A. Piccoli¹⁵, John F. Pohl¹⁸, Sarah J. Schwarzenberg¹⁹, David Troendle⁷, Steven Werlin²⁰, Bridget Zimmerman²¹, Aliye Uc^{21,*}, and Tanja Gonska^{1,*,§}

Statement 10 Some P-AIP patients may have symptom resolution without any therapy. However, there are no long-term data comparing complication or recurrence rate with and without treatment. Thus, as per adult literature and reports of P-AIP, treatment with oral prednisone is recommended for symptomatic patients after establishing the AIP diagnosis.	100% agreement
--	----------------

Statement 11 Oral prednisone, 1 to 1.5 mg/kg/day to a maximum of 40–60 mg given in one or 2 divided daily doses for 2–4 weeks is recommended as first line treatment in P-AIP. Prednisone should then be tapered.	92% agreement
--	---------------

Statement 12 Treatment response to corticosteroid therapy should be assessed as a) clinical response within 2 weeks after starting corticosteroid therapy, b) imaging response by imaging such as transabdominal US, MRI/MRCP or EUS about 3 months after starting corticosteroid therapy.	100% agreement
---	----------------

Statement 13 In case of AIP relapse, a new course of prednisone may be tried. The introduction of an immunomodulator such as 6-mercaptopurine, azathioprine, mycophenolate mofetil or infliximab (in patients with a concomitant diagnosis of inflammatory bowel disease) can be an alternative to prednisone in biopsy-proven P-AIP patients if maintenance therapy is required. There is insufficient data to suggest one immunomodulator over another.	91% agreement
--	---------------



Hosszú távú kezelés?

Szteroid terápia hossza?

Hogyan követjük?



Következtetés

- Autoimmun pancreatitis gyermekkorban extrém ritka
- Irányelvek a felnőttkori protokollokon alapszanak, de létezik gyermekgyógyászati javaslat
- IgG4 emelkedés ritka (22%) (I. típusú AIP)
- Szöveti mintavétel nehezített lehet
- Multidiszciplináris team (MDT) megközelítés fontossága
- Általában jó terápiás válasz szteroid kezelésre



3. eset

Az IPEX-szindróma kihívásai

Czelec Judit

A CSAPAT



Akik elsősorban részt vettek a diagnosztikában és a terápiában

- **MRE Bethesda Gyermekkórház**
 - Filipe Márió, Csurgó Viktória, Nagy Gyula
- **Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet**
 - Hargitai Dóra
- **Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen**
 - Balogh István
- **DPC Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály**
 - Goda Vera, Kassa Csaba, Kállay Krisztián, Csordás Katalin, Visnyovszki Ádám
- **Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet**
 - Karoliny Anna, Szabó András, Gombos Eszter, Schnur János, Hegyi Gábor, Balázs György
- **Newcastle-i munkacsoport**

Hálásan köszönjük Mindenki segítségét!

Milánka



Jelenleg 14 hónapos kiseded

Bethesda

- 4.5 hetesen lázas állapotban jelentkező súlyos gastroenteritises tünetek

Perinatális anamnézis

- III/3. gondozott, hypothyreosis, gestációs DM
- 40. gest. hét, pvn., 3750 g, Apgar 9/10
- zavartalan korai adaptáció
- újszülöttkora óta **malnutríció, vontatott súlyfejlődés**
- izomtónus-eloszlási zavar



Családi anamnézis

Alarmírozó!

Anyai ágon

- egyik nagybácsi – CD, AIH
- másik nagybácsi – CD, coeliakia, malignus bélrendszeri daganat, majd HSCT, 22 évesen exitus

2 lány testvér – egészséges

„nálunk a fiúkkal mindig baj van”

Milánka



Akut tünetek háttérében **adenovírus fertőzés**

Konvencionális terápia mellett átmeneti javulás, majd **kifejezett progresszió**

- szepszis
- légzési elégtelenség
- bélparalízis
- intesticiális ödéma
- ascites

Tartós gasztrointesztinális tünetek

- fehérjevesztő enteropathia
- pelenkába ivódó véres, nyákos hasmenés – 250-300 ml/nap
- epés hányások (nyitott nazogasztrikus szonda mellett) – 100-150 ml/nap



Diagnosztikai dilemma

Csecsemőkori enteropathia

- infekció, ételallergén (FPIES)
- egyéb ritka kórképek, pl. microvillus inclusiós betegség

VEO-IBD

Primer immunhiány

+/- Sebészeti kórkép

- epés hányások!

EGID



Diagnosztikus lépések

Ismételt hasi UH

- **diffúz bélfalli ödéma, levegőzárványok nélkül**
- enyhe hepatomegalia, epehólyagfal megvastagodás
- változó mennyiségű szabad hasúri folyadék
- **mechanikai obstrukció, NEC-re utaló eltérés nincs**

Hasi CT

- **obstrukció, ileusra, perforációra utaló eltérés nincs**
- nagy mennyiségű szabad hasi folyadék

Endoszkópia

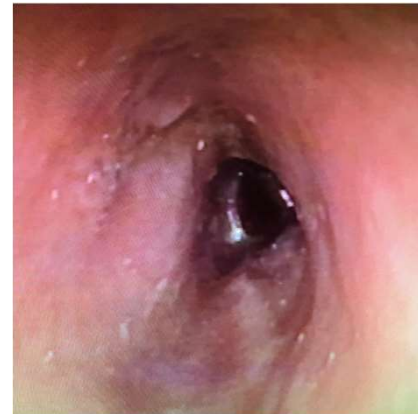
Felső passage vizsgálat

- 30 perc elteltével sem jut kontrasztanyag a gyomorból a vékonybélbe

Immunológiai kivizsgálás

VEO-IBD, primer immunhiány génpanel (NGS) és WES vizsgálat

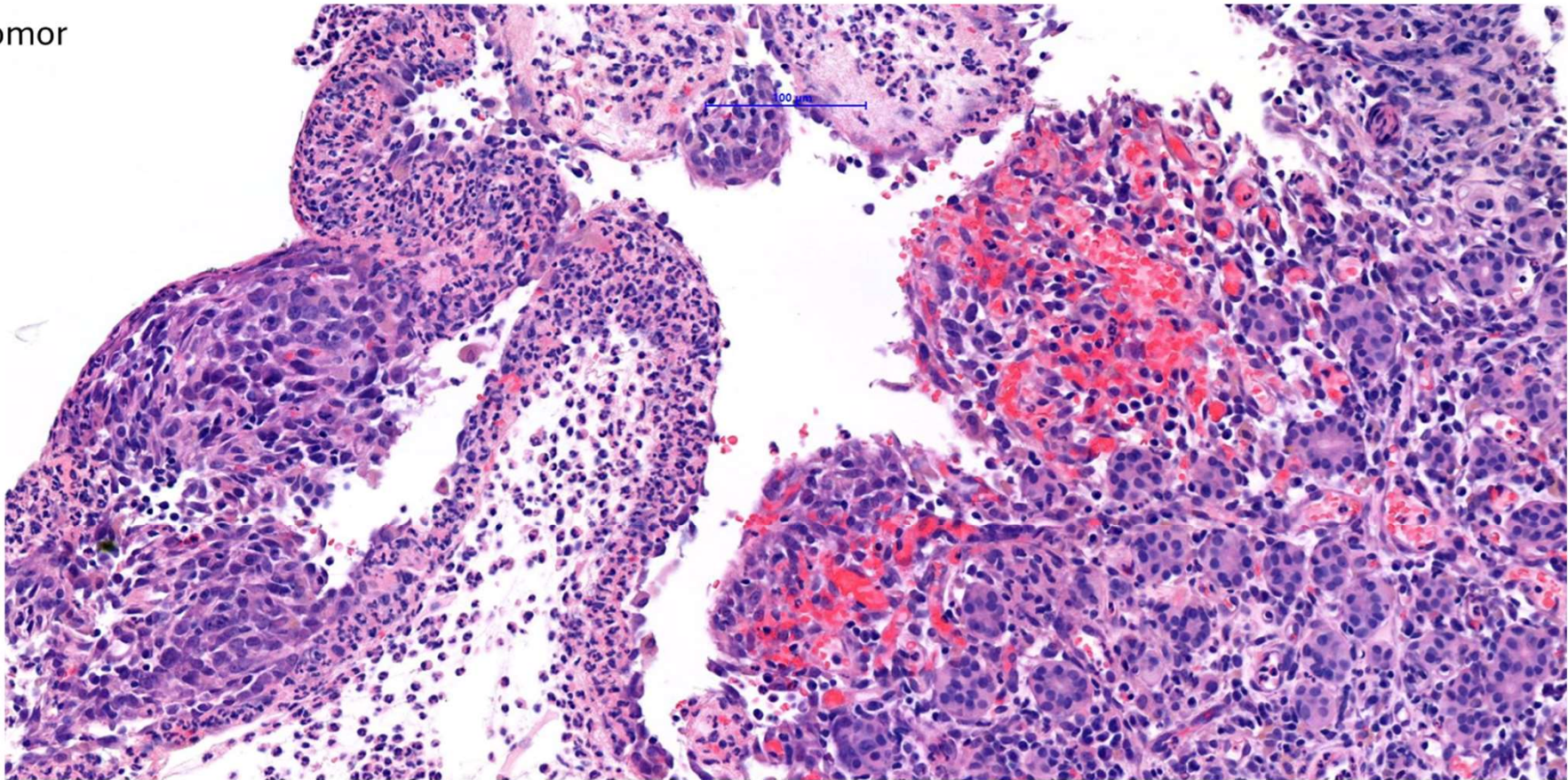
Endoszkópia



Első szövettani mintavétel (2023.09.25.)



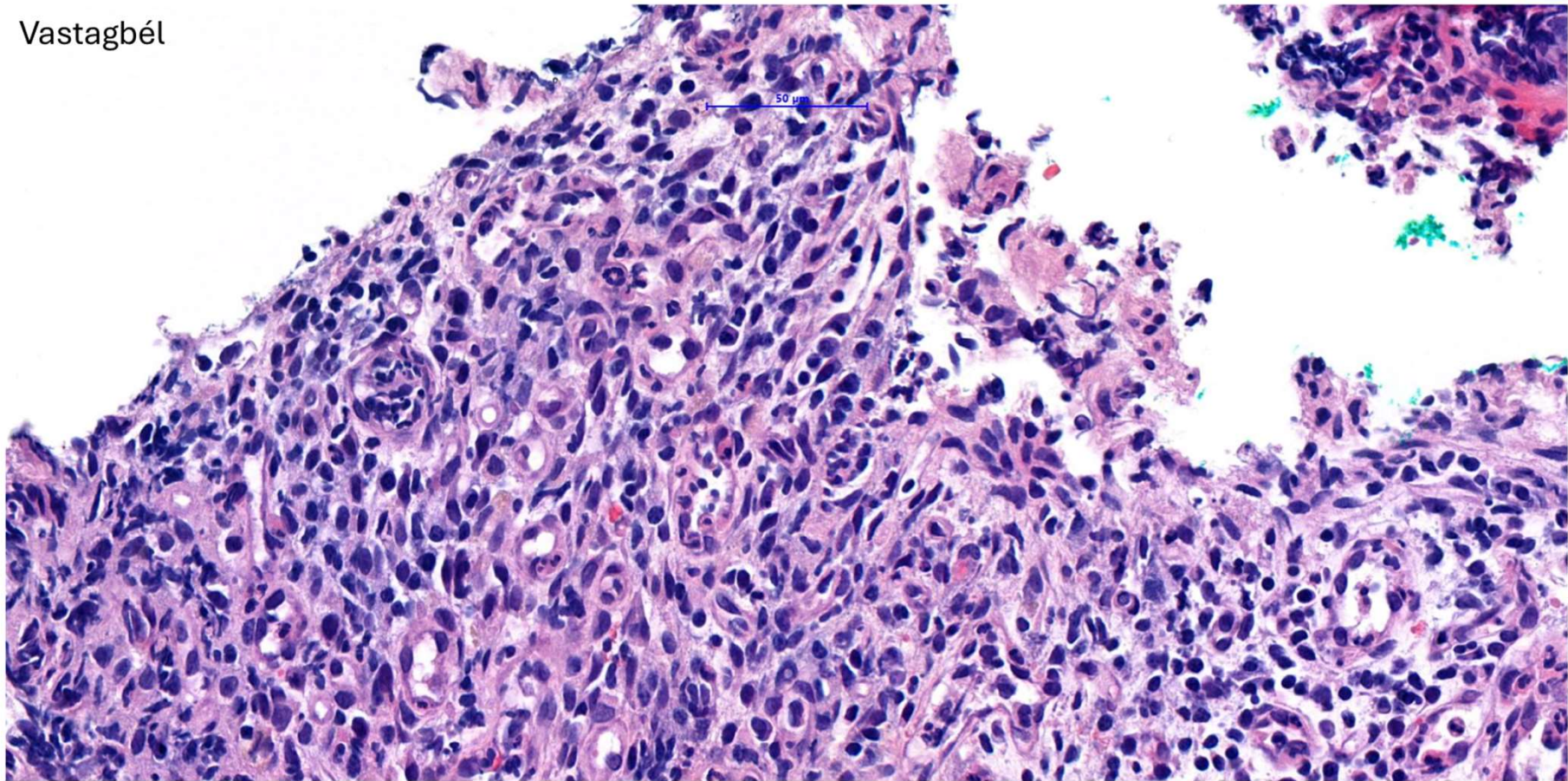
Gyomor



Első szövettani mintavétel (2023.09.25.)



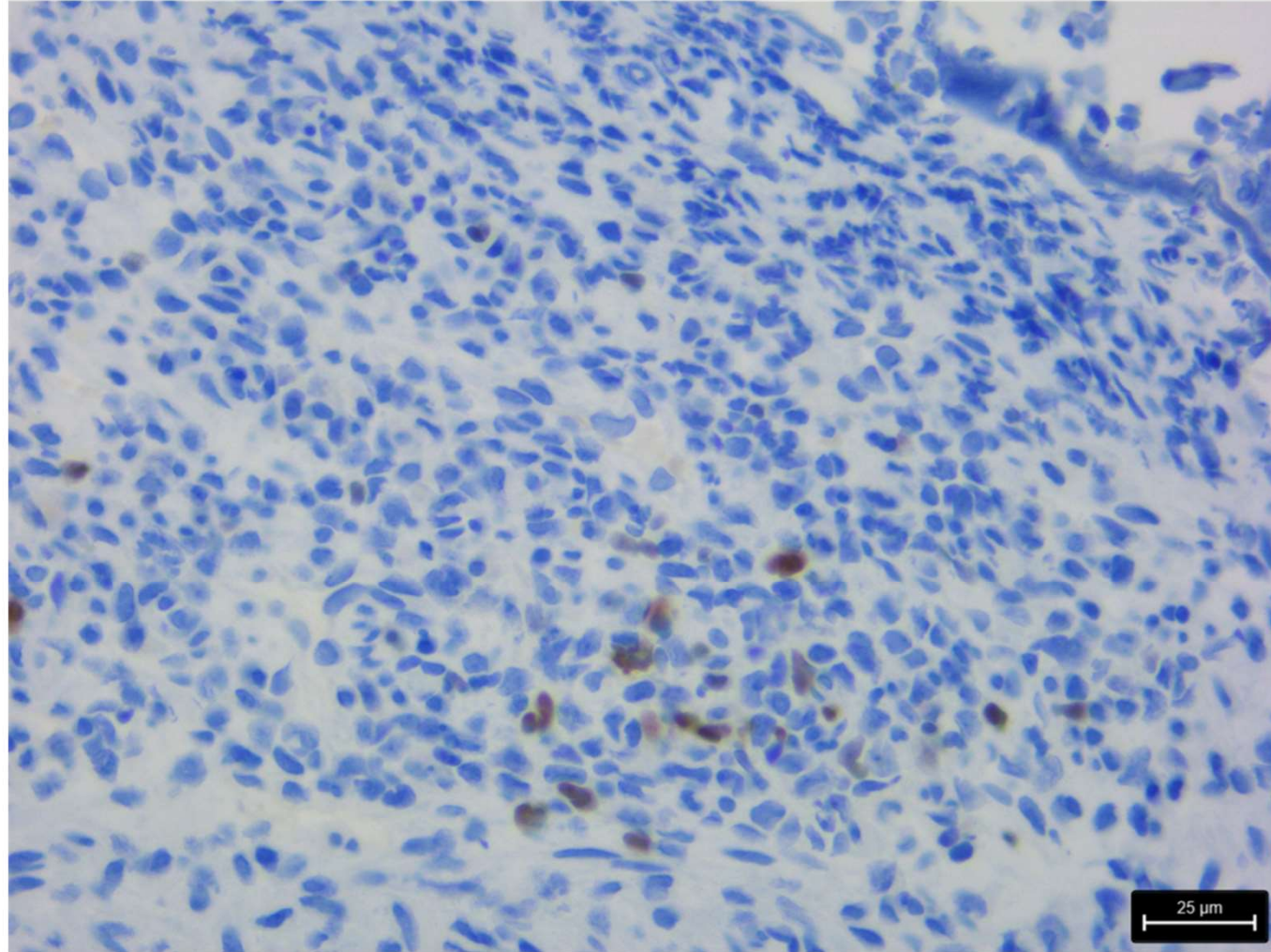
Vastagbél



Első szövettani mintavétel (2023.09.25.)



FOXP3 IH, gyomor



Első szövettani mintavétel (2023.09.25.)



- Vélemény: A panendoscopia során vett szövetrészekben ép struktúrák nem jelennek meg, a gyomorból származó mintában sejthető néhány foveola. Valamennyi lokalizációban gyakorlatilag granulációs szövet látható. Etiológiára következtetni nem lehetséges, az endoscopos leírást és a szöveti képet összevetve megfelelhet VEO ("infantile onset")-IBD-nek (extenzív betegség), amennyiben infekció kizárható klinikailag. Plazmasejtek detektálhatók a szövetmintákban. FOXP3 elleni antitesttel észlelhető pozitivitás a II. mintában.



Diagnózis

Eredmények

- SCID, CGD, HLH kizárása
- hypothyreosis
- meleg típusú autoimmun hemolítikus anémia

Újabb klinikai tünet

- ekcéma

IPEX (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy)

- X-kromoszómához kötött recesszív öröklődés
- jellegzetes 3E
 - enteropathia
 - endocrinopathia
 - ekcéma
- ANCA, anti-GAD, enterocita elleni antitest pozitivitás
- genetikai vizsgálat – FOXP3 gén c.1222G>A (p.Val408Met) + delta F508 heterozigóta
- szövettan - FOXP3 elleni antitest pozitivitás?!



IPEX

Milán – missense mutáció – van fehérje, de nem jól működik

Első genetikai leírás – 2000, jelenleg több, mint 70 mutáció ismert

FOXP3 gén – a Treg sejtek funkcionális differenciálódásához alapvető transzkripciós faktort kódoló gén

Regulátor T-sejt mennyisége, funkciója károsodik – effektor T-sejt proliferáció és citokintermelés szuppresszió elmaradása

Immun homeosztázis, immuntolerancia - sokszervi autoimmunitás, allergiás gyulladás

383 beteg világszerte - 2020 (2017 előtt 195)

IPEX-like szindróma – (20-50% IPEX-fenotípus)

- hasonló tünettan (CVID-like fenotípus)
- betegség indulása, súlyossága, lefolyása változó
- lányok is érintettek
- jellemző genetikai mutáció hiánya



Klinikum

Fiú csecsemő

Jellemző klinikai manifesztáció - változatos

- **vontatott súlygyarapodás - súlyos krónikus autoimmun enteropathia**
- **autoimmun endocrinopathia** (neonatalis 1. típusú DM, **thyreoiditis**)
- **dermatitis – ekcéma**
- **immunmediált cytopenia - AIHA**
- súlyos ételallergia
- autoimmun hepatitis
- nephritis
- **fokozott fogékonyság és túlzott válasz az infekciókra – sepsis, otitis media**
- **fejlődésbeli elmaradás**
- pneumonia, ARDS, **bronchitis**

Típusos lefolyás – újabb és újabb klinikai tünetek megjelenése

Kezelés nélkül 2 éves kor előtt fatális

Fellángolások – infekció, oltás, ételallergén

Allergiás, autoimmun komponensek (**eosinophilia, magas IgE, IgA, autoantitestek**)

Kezelés



Folyamatos szupportív kezelés

- parenterális táplálás
 - >200 ml/kg/nap
- folyamatos albuminpótlás
- transfúziók
- szükség esetén antibiotikus, antifungális kezelés
- invazív eszközök ismételt cseréje
- rendszeres surveillance leoltások
- antimikróbás profilaxis

Immunszuppressziós próbálkozások sikertelenek

- szteroid (2 mg/kg)
- sirolimus, rituximab
- sirolimus helyett infliximab
- tacrolimus

• HSCT

- HLA tipizálás
- csontvelő transzplantáció kérvényezése

• Egyetlen igazi prognosztikai faktor

- szervkárosodások mértéke, mellékhatások
- korai HSCT jobb prognózis

• Score (0-5 pont)

- intractabilis hasmenés
- malnutríció
- kóros májfunkciós értékek
- légúti érintettség
- vesefunkciós eltérés

– Milán - 2.5-3

• Génterápia

Kezelés



Őssejt-transzplantációs osztály

- felmérő vizsgálatok, áthidaló szupportív terápia, redukált intenzitású kondicionáló kezelés
 - emelkedő CMV kópiaszám - ganciklovir
 - 2023.12.29. **allogén őssejttranszplantáció** (köldökgraft)
 - egyértelmű graftertapadás
 - **donor kimérizmus - >99%-os donor vérképzés**
 - immunrekonstrukciója kiváló ütemben haladt
 - kimutatható Foxp3+ sejtek
 - „enteropathia reverzibilis lehet”
-
- De enterális táplálhatatlanság, **súlyos passagezavar!**

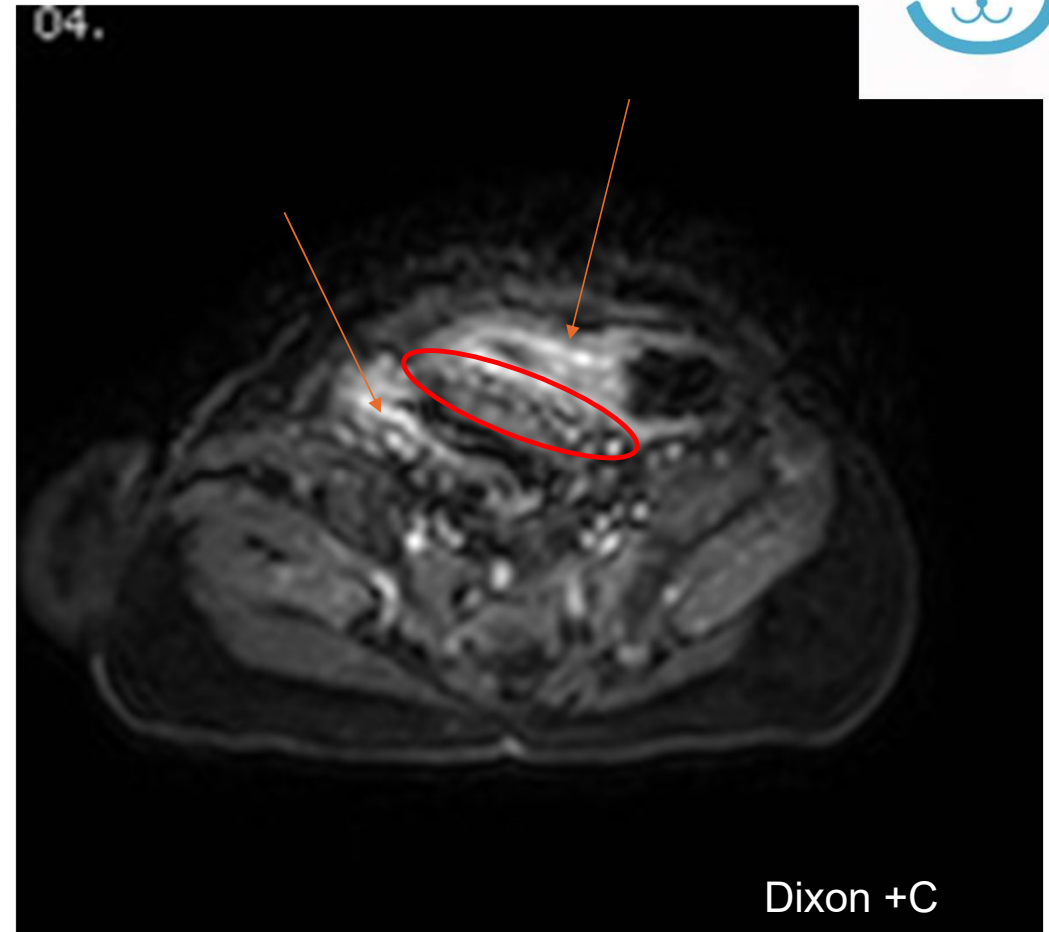
Heim Pál Kórház

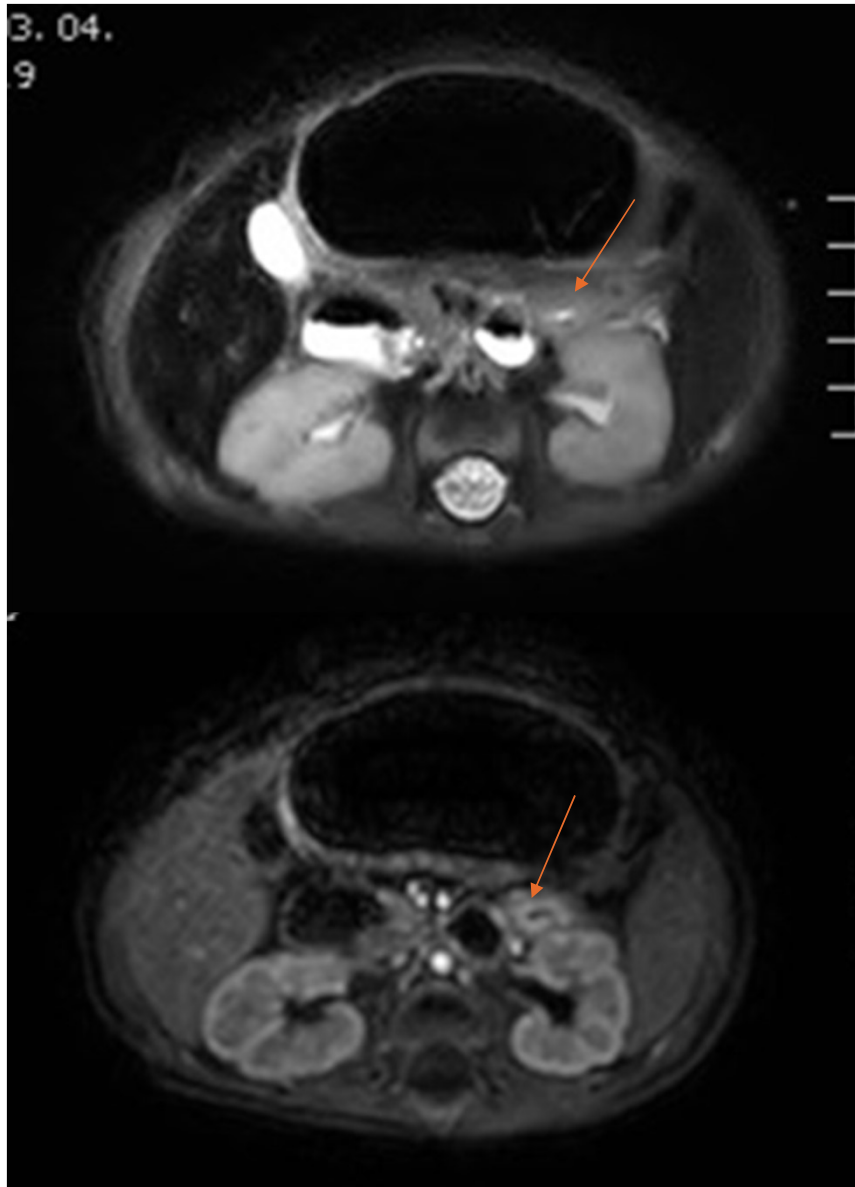
MR enterográfia

- 50+10 ml fiziológiás sóoldat
 - **vékonybél proximális részén többszörös kontrasztanyagot halmozó szűkület**
 - colon ascendens – bélfali irregularitás
 - **sigma – hosszú, markáns bélfali megvastagodás, enyhébb stenosis**
-
- gyulladásos vagy fibrotikus szűkületek?
 - Medrol nem hatott..., de infliximab sem okozott elzáródást...?!
 - EGID?!

MR enterográfia

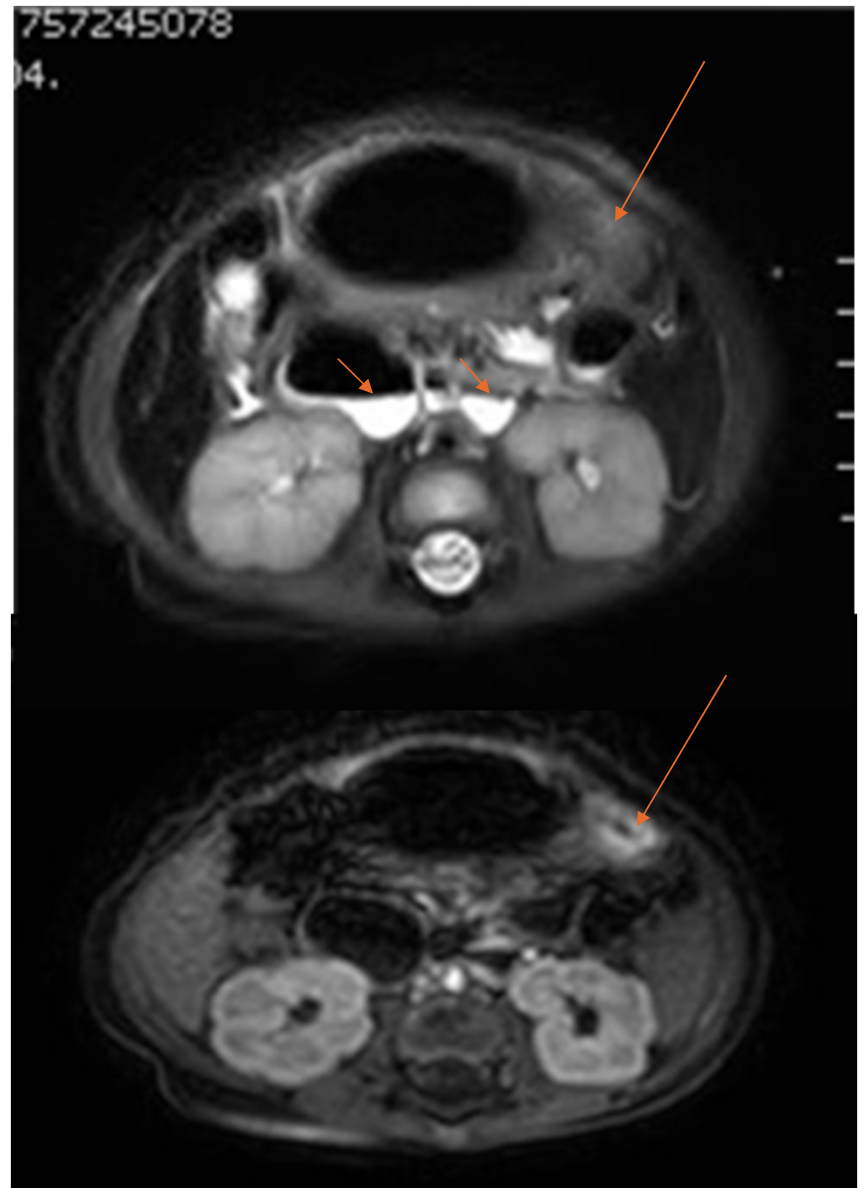
2024.03.04.





T2 SPAIR

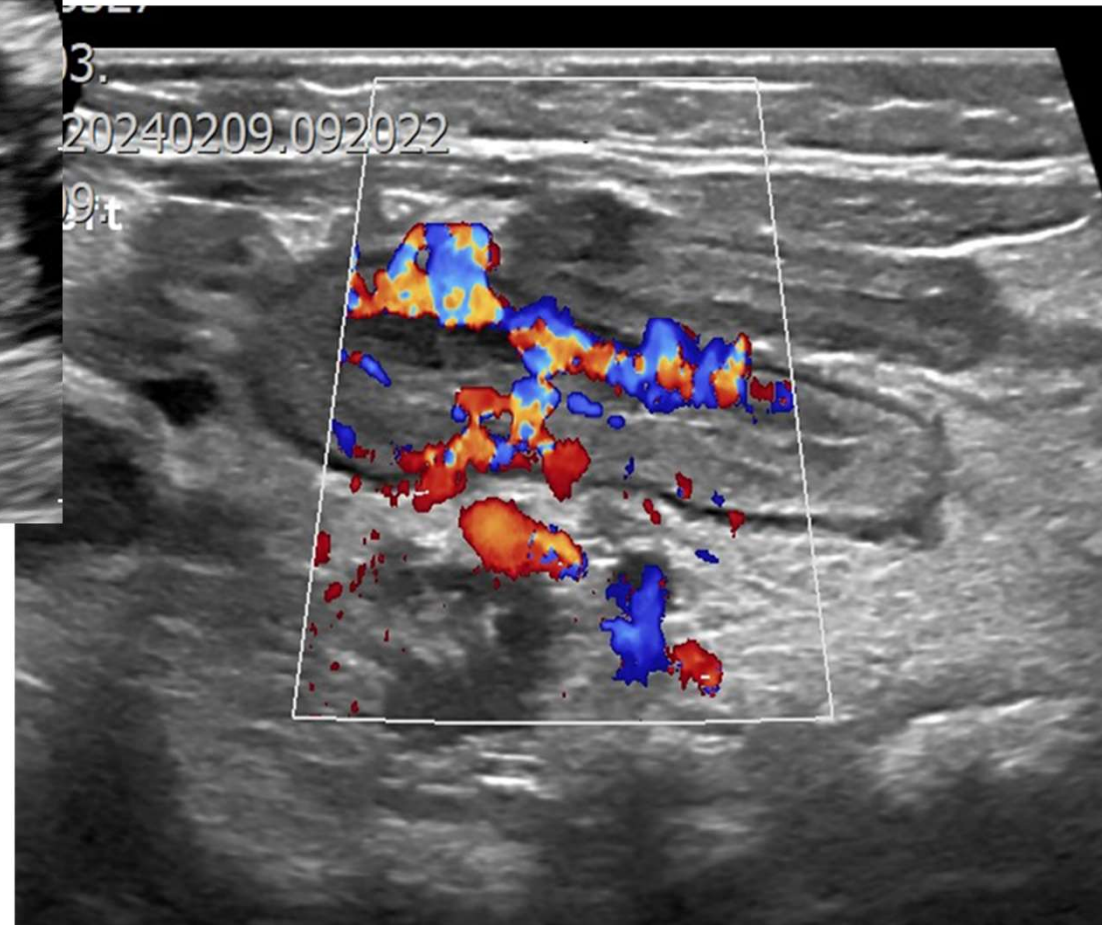
Dixon+C



Hasi UH



2023.11.28 és 2024.02.09



Aktivitási jelek

- falvastagság
- rétegződés
- vascularizáció – intramuralis / comb sign
- zsírszöveti beszűrtség – creeping fat

MRE előkészítés, technikai megfontolások



- oktatás
- 4-6 h éhgyomor
- p.o. kontrasztanyag / hyperosmolaris - jó bél-disztenzió
! mechanikus passage zavar esetén előny-kockázat
- ? altatás p.o kontrasztanyag csak IT narcosisban + nasogastricus szonda – víz
/ csak válogatott esetben, megfelelő indikációval
- oralis jejunum kacsok kitelődése a perisztaltika miatt ritkán optimális - időzítés!
- MR enteroclysis ?
- csecsemő - minimalis visceralis zsír – rossz vizualizáció
- tekercs választás nehéz – rosszabb térbeli felbontás
- anti-perisztaltikus szer - gyermekeknél nem rutin





Jejunostoma-képzés

- **Laparotómia**
 - jejunokath a jejunum orális szakaszán túlvezetve
 - jejunum aborális szakasza – csirkebél
 - sigma aborális szakasza – gyulladt, szűkület
- **Eredmény**
 - Neocate LCP, Pregomin – hányás, hasmenés fokozódása
 - **boholytáplálás**
- **Endoszkópia**
 - **ép gyomornyálkahártya**
 - postpylorikusan tágabb bulbus, pontszerű lumenű stenosis
 - rectum, sigma – pseudopolypok, mély fekélyek
 - **colon descendens-től a coecumig – ép nyálkahártya**
 - GVHD, CMV kizárása



Táplálhatatlanság megoldása

Vissza a Bethesdába...

- HSCT utáni immunszuppresszió szükséges-e?
 - Ha nem, meddig várjunk?
 - Ha igen, mivel?
- Sebészet
 - Mit, mikor, hogyan?
- Mi a helyes sorrend?



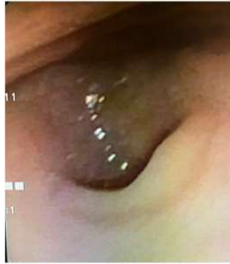
Bethesda

- Várakozás...
- Immunszuppressziós kezelés nem indult
 - kevesebb infekció, szeptikus állapot
 - javuló általános állapot
 - széklet – 300 → 200 ml/nap
 - hányás – 400 → 200 ml/nap
 - Newcastle-i eset
 - intesztinális immunrekonstrukció lassabb
 - HSCT után 3 hónappal T sejt - vérben 91%, bélben 60 % donor kimérizmus
 - javuló endoszkópos kép

„Sorozat” endoszkópia



06.11.

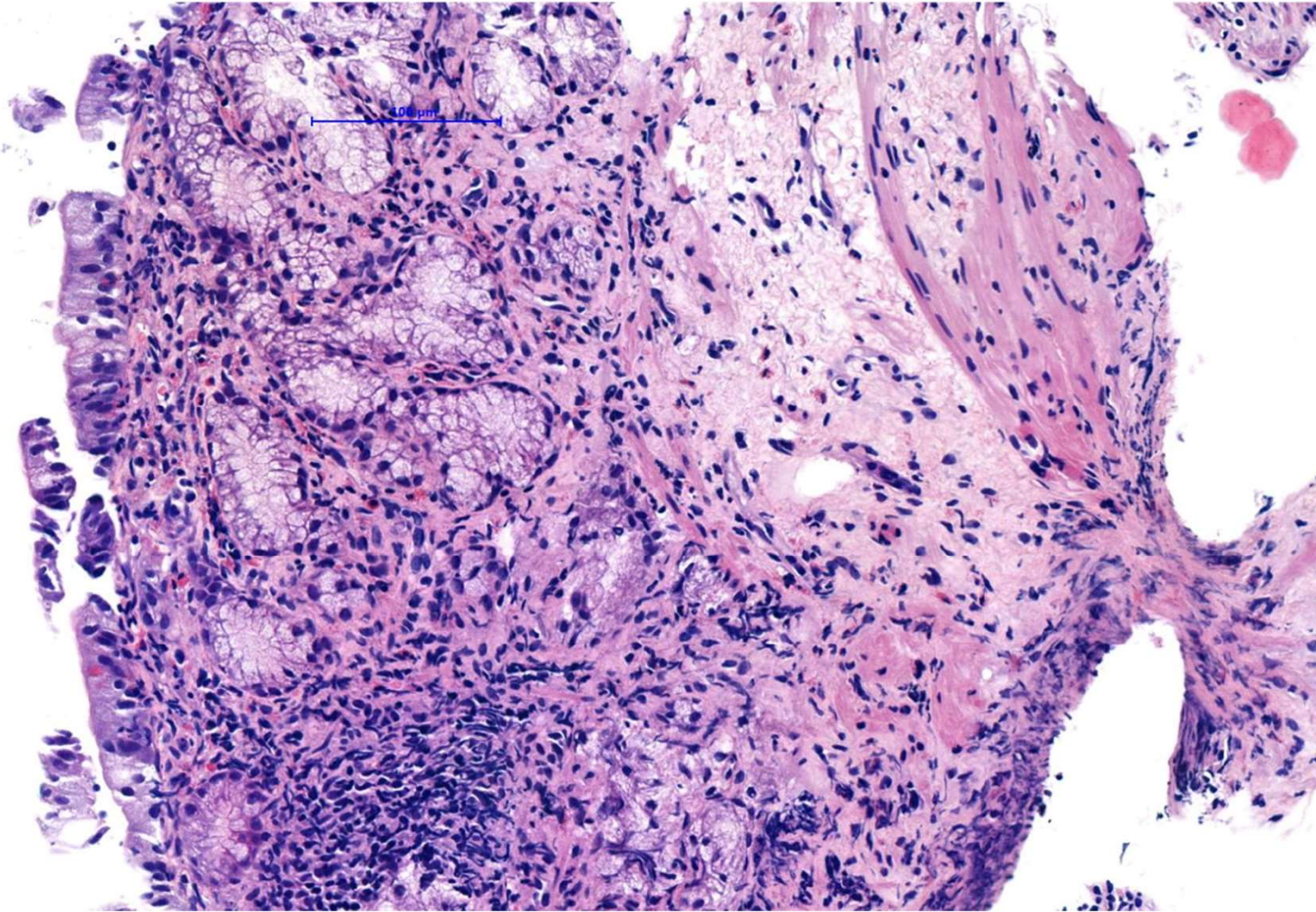


07.12.



2024.06.24.

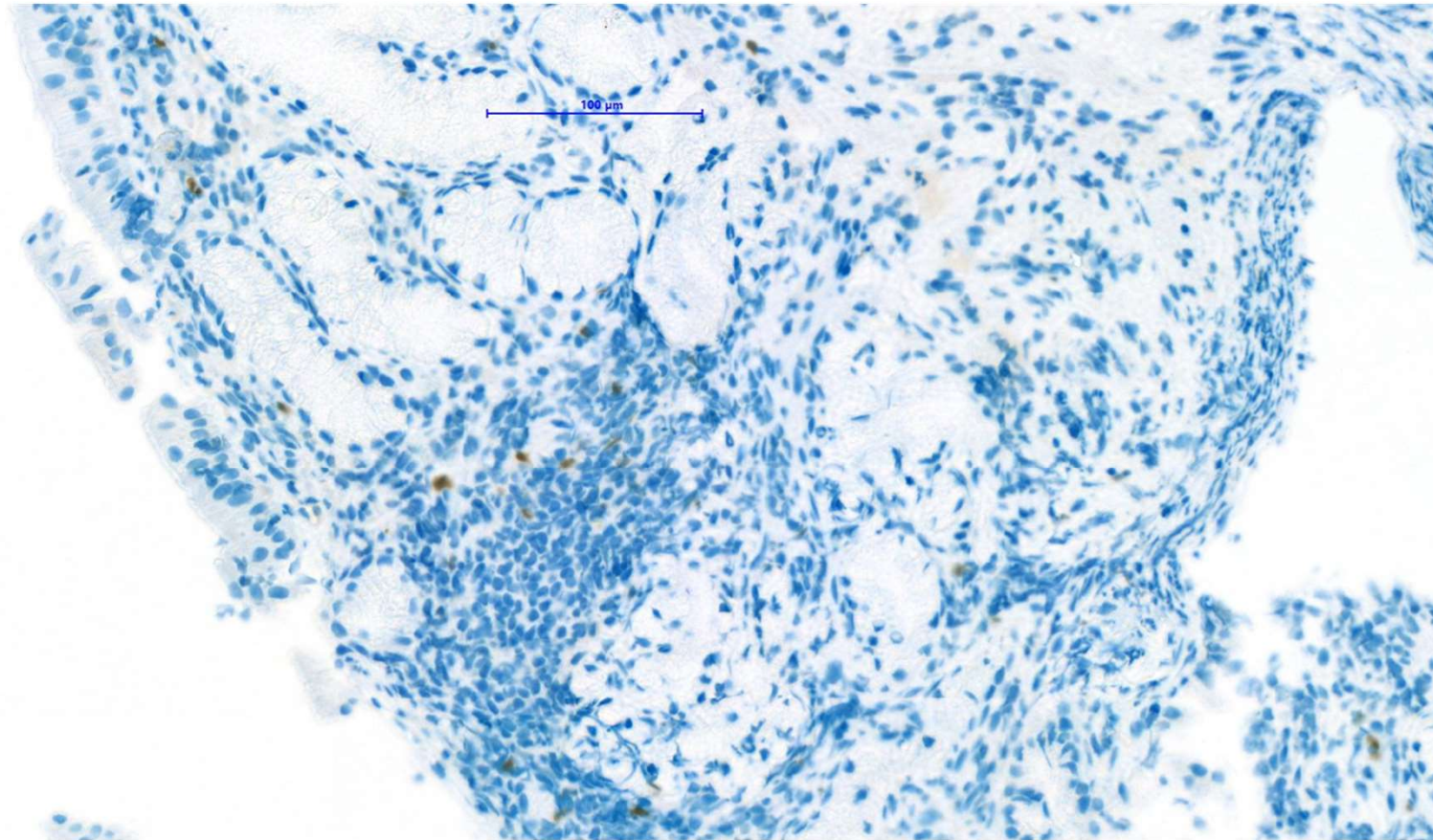
Duodenum



2024.06.24.

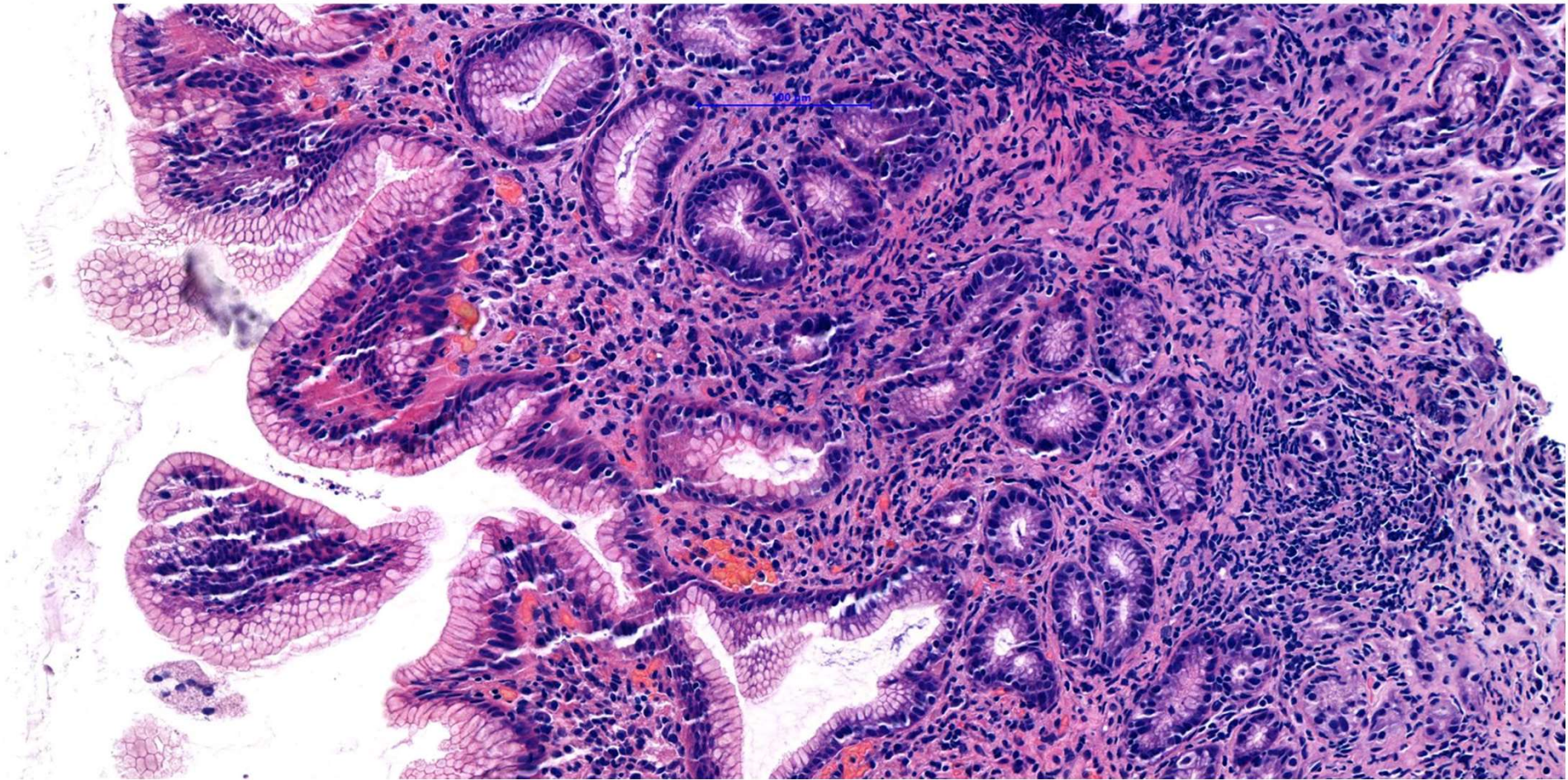


Duodenum (FOXP3 IH)



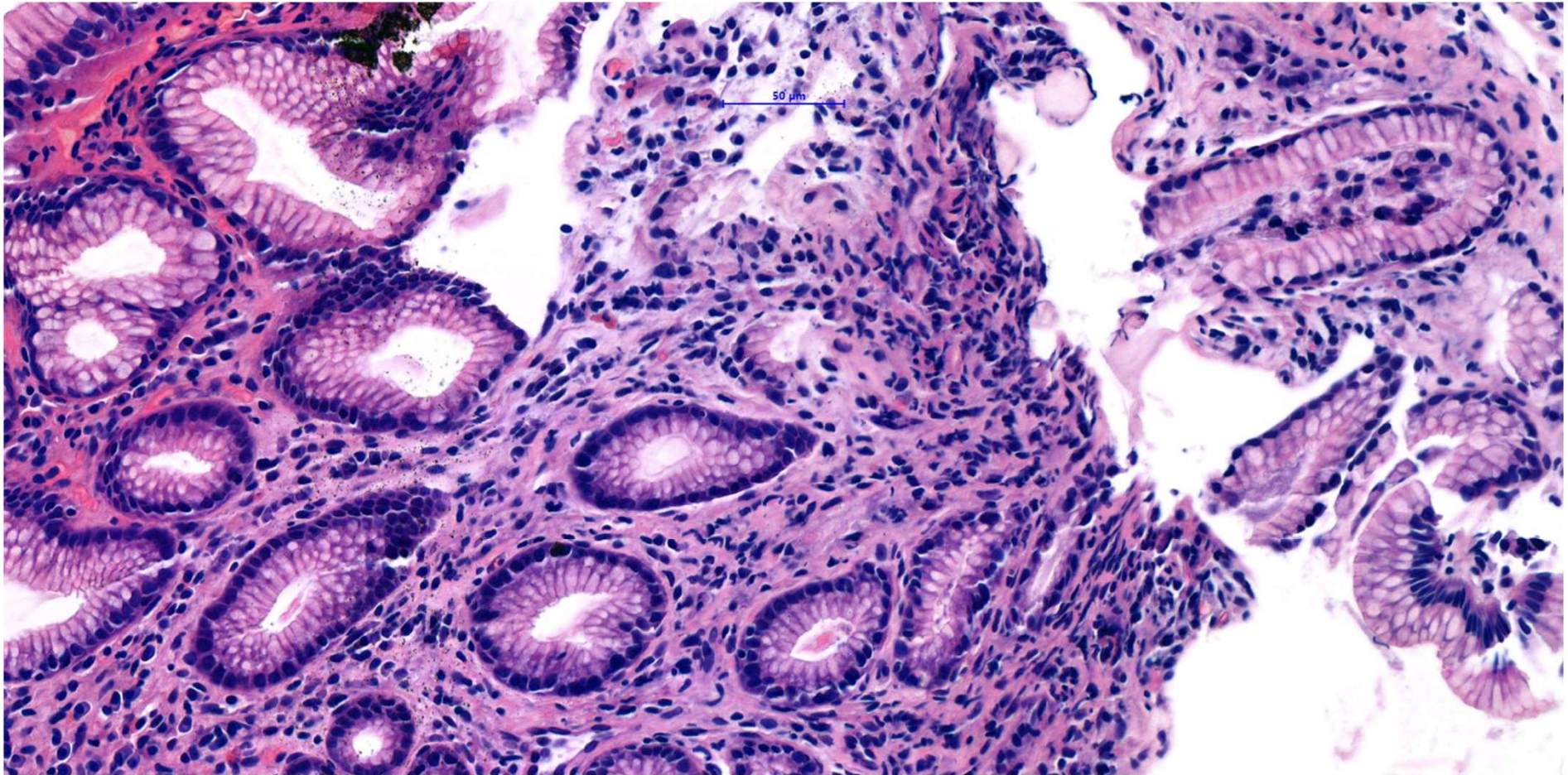
2024.06.24.

Gyomor



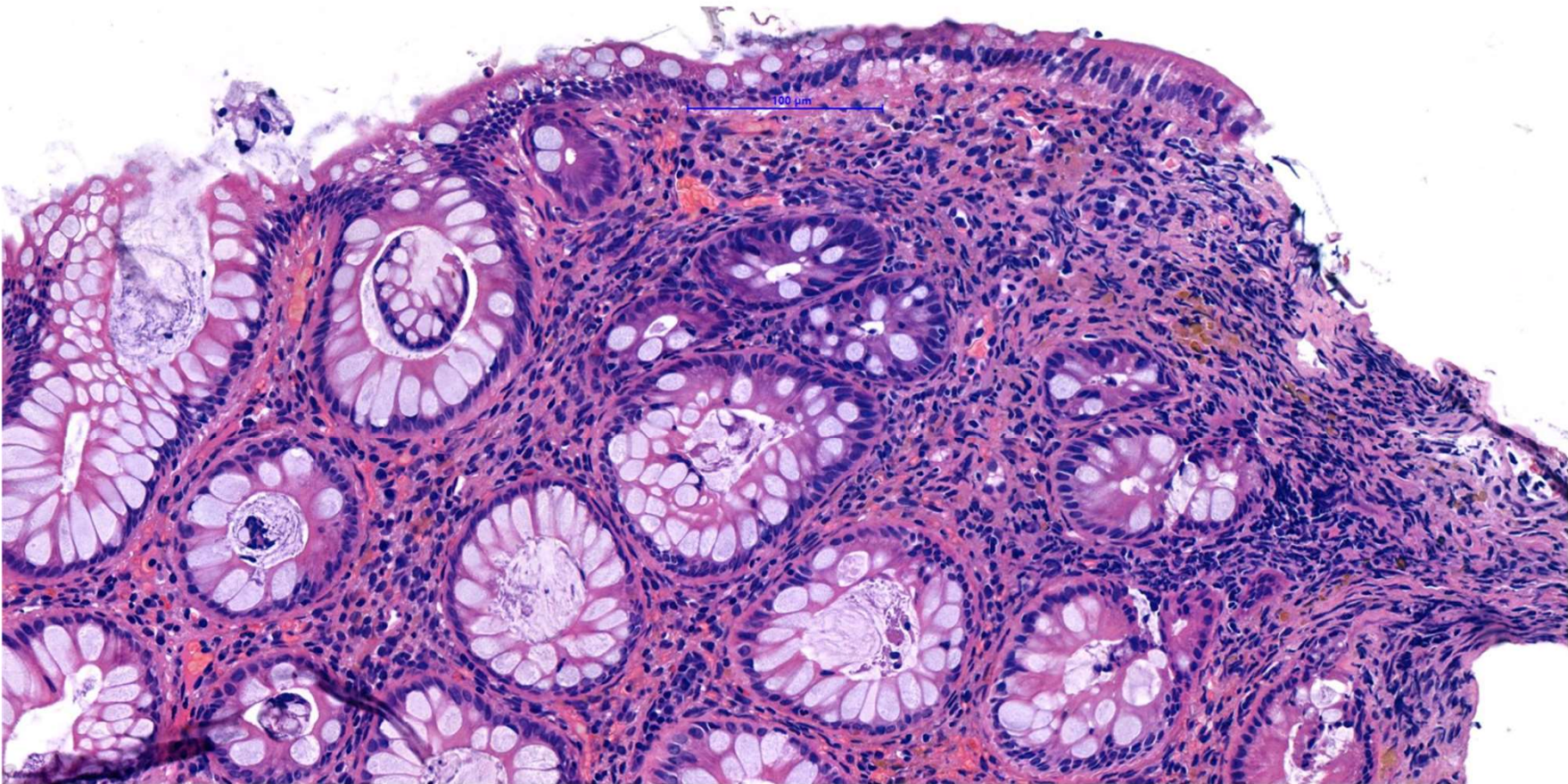
2024.06.24.

Gyomor



2024.06.24.

Sigma



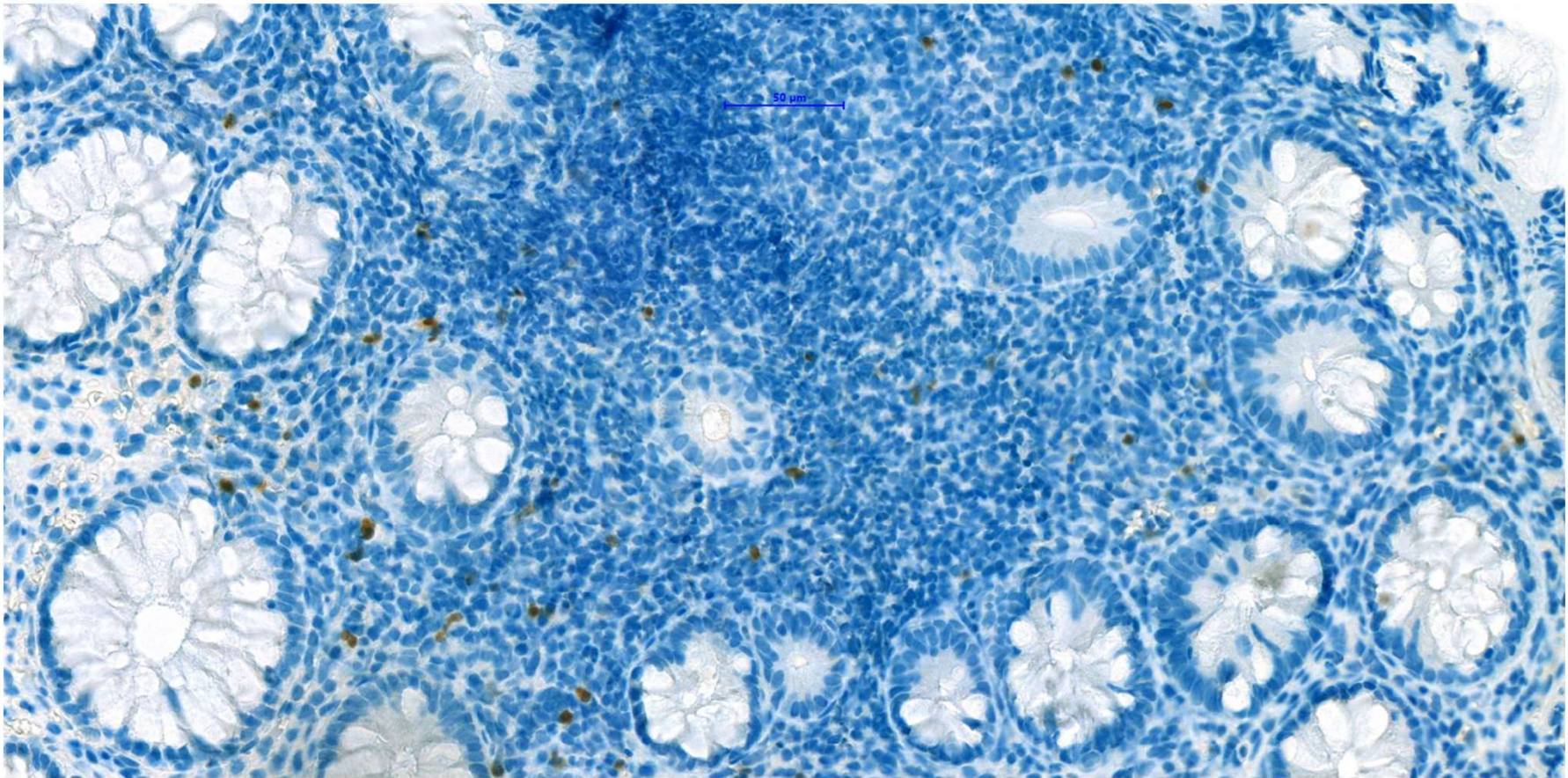
2024.06.24.

Sigma



2024.06.24.

Sigma (FOXP3 IH)



Vélemény



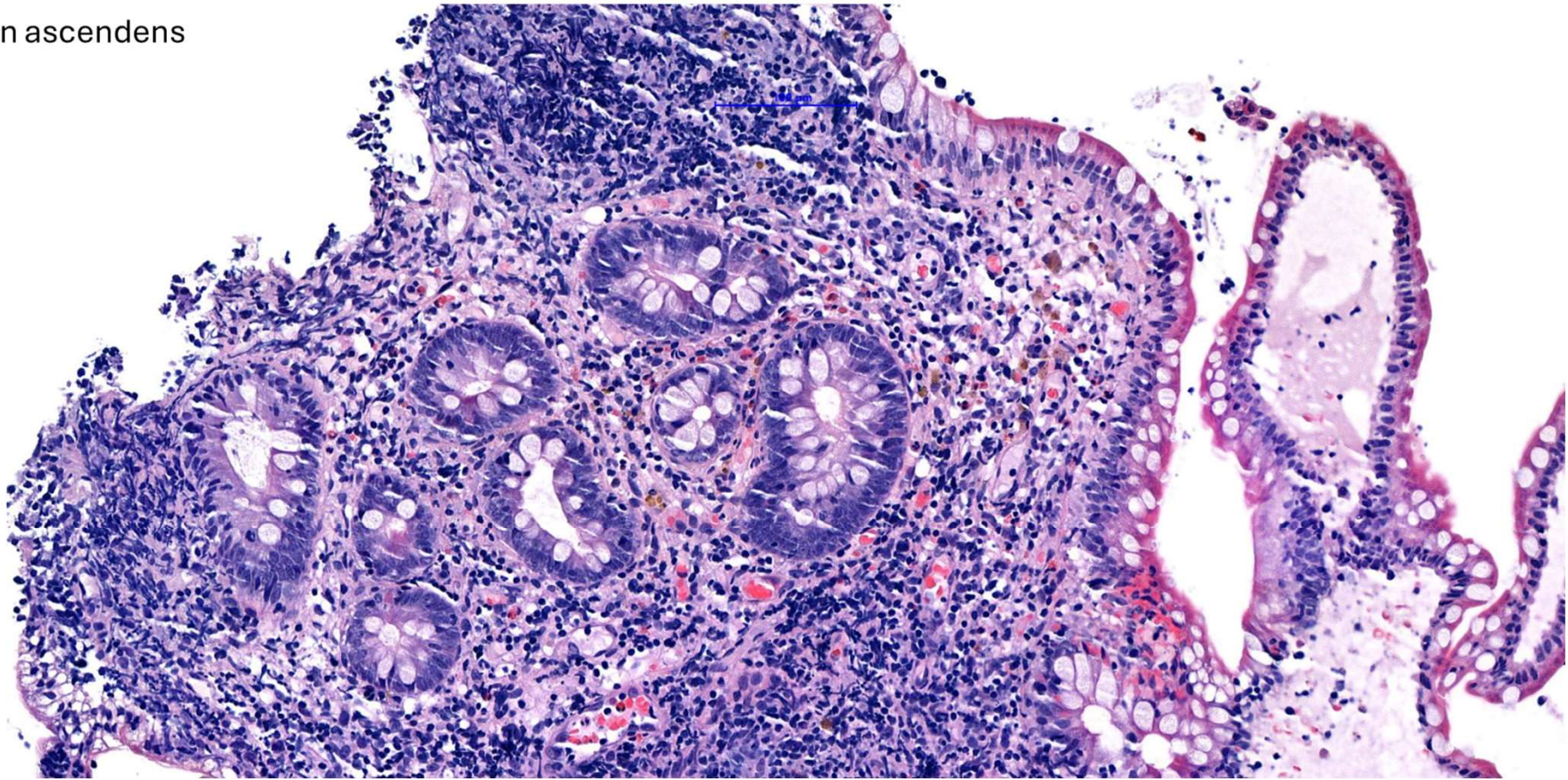
A I. mintában (duodenum) malabsorptios szöveti mintázat (boholyatrophia, IEL-osis) jelenik meg, a II. mintában (antrum) idült gastritis (lymphocyter mintázat) látható. A III. mintában (sigma, rectum) fokálisan aktív idült colitis azonosítható.

Összességében a szöveti kép megfelel autoimmun enteropathianak (IPEX szindróma). CD4 és FOXP3 pozitív lymphocyták jelen vannak mindhárom mintában. Megjegyzendő azonban, hogy mivel a betegnek genetikai vizsgálattal igazolt, missense mutációja van (aminosavcsere a 408-as pozícióban), a FOXP3 antitest a hibás proteinhez is bekötődik (a FOXP3 antitest a fehérje C-terminálisához kapcsolódik). A csontvelőtranszplantáció előtt vett mintájában (23009/23) szintén észleltünk FOXP3 antitesttel pozitívan jelölődő lymphocytákat.

2024.07.12.

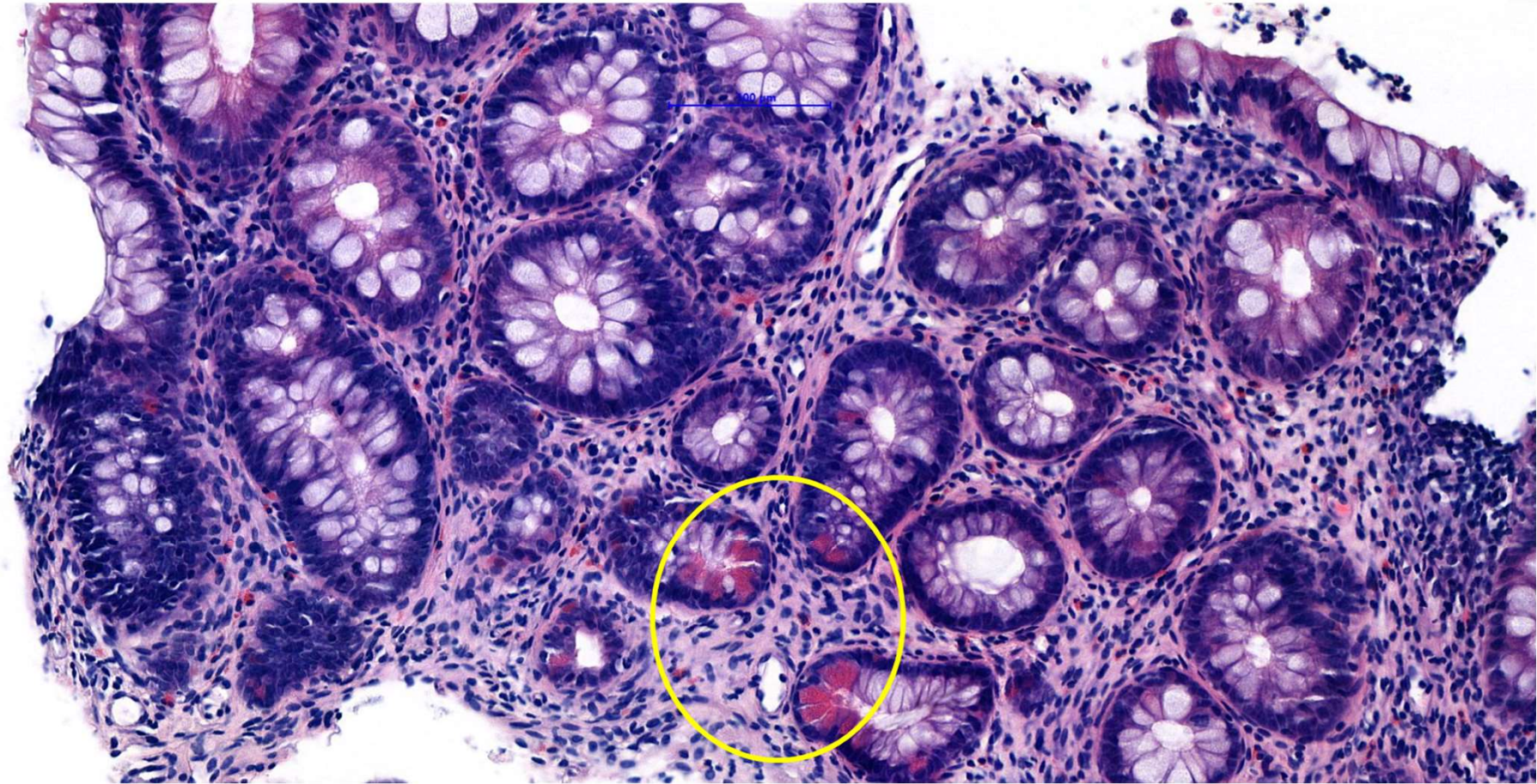


Colon ascendens



2024.07.12.

Sigma



Vélemény



A vizsgált mintákban (I.-IV.) látott szöveti kép inaktív IBD-nek megfelelő mintázatot mutat (idült gyulladás, cryptadistorsio, Paneth-sejtes metaplasia a bal colonfélben). Összevetve a korábbi mintájával (19383/24) javulás látható, jelen anyagban akut komponens nem jelenik meg.

Bethesda



Várakozás

- Táplálás
 - döntően parenterális és hullámzó enterális (2-10 ml/ó AS)
- Javuló súlygyarapodás
- Postoperatív szövődmények megelőzése

Immunológiai felülvizsgálat

- FOXP3+ helper T-sejt – 15-20 sejt/ul (normál életkori érték)
- Funkcióképesség igazolására kimérizmus vizsgálat – teljes kimérizmus, a magvas sejtek 100%-a donor típusú mintázatot mutat
- Műtéti ellenjavallat nincs!

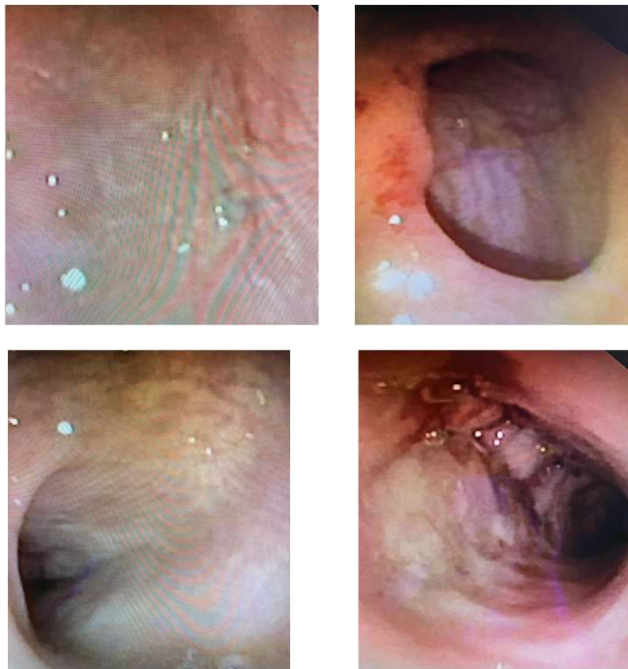
Endoszkópia



Utolsó endoszkópia (09.03.)

- Enyhe progresszió!

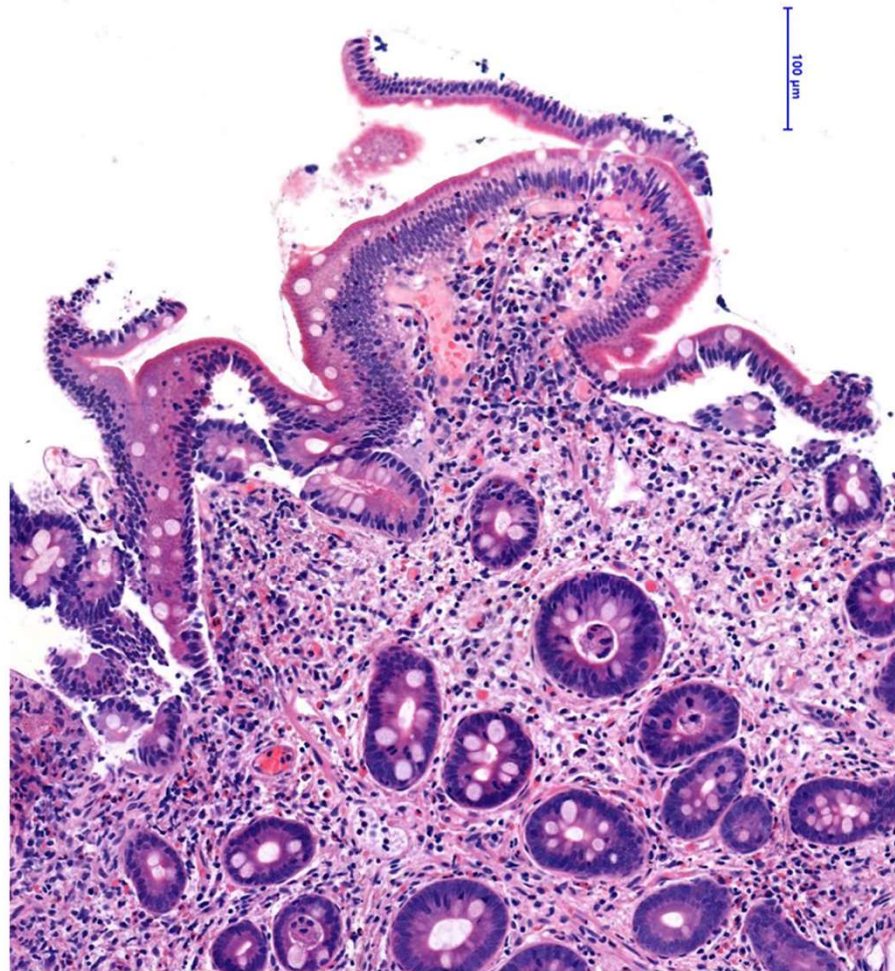
Szövettan



2024.09.03.

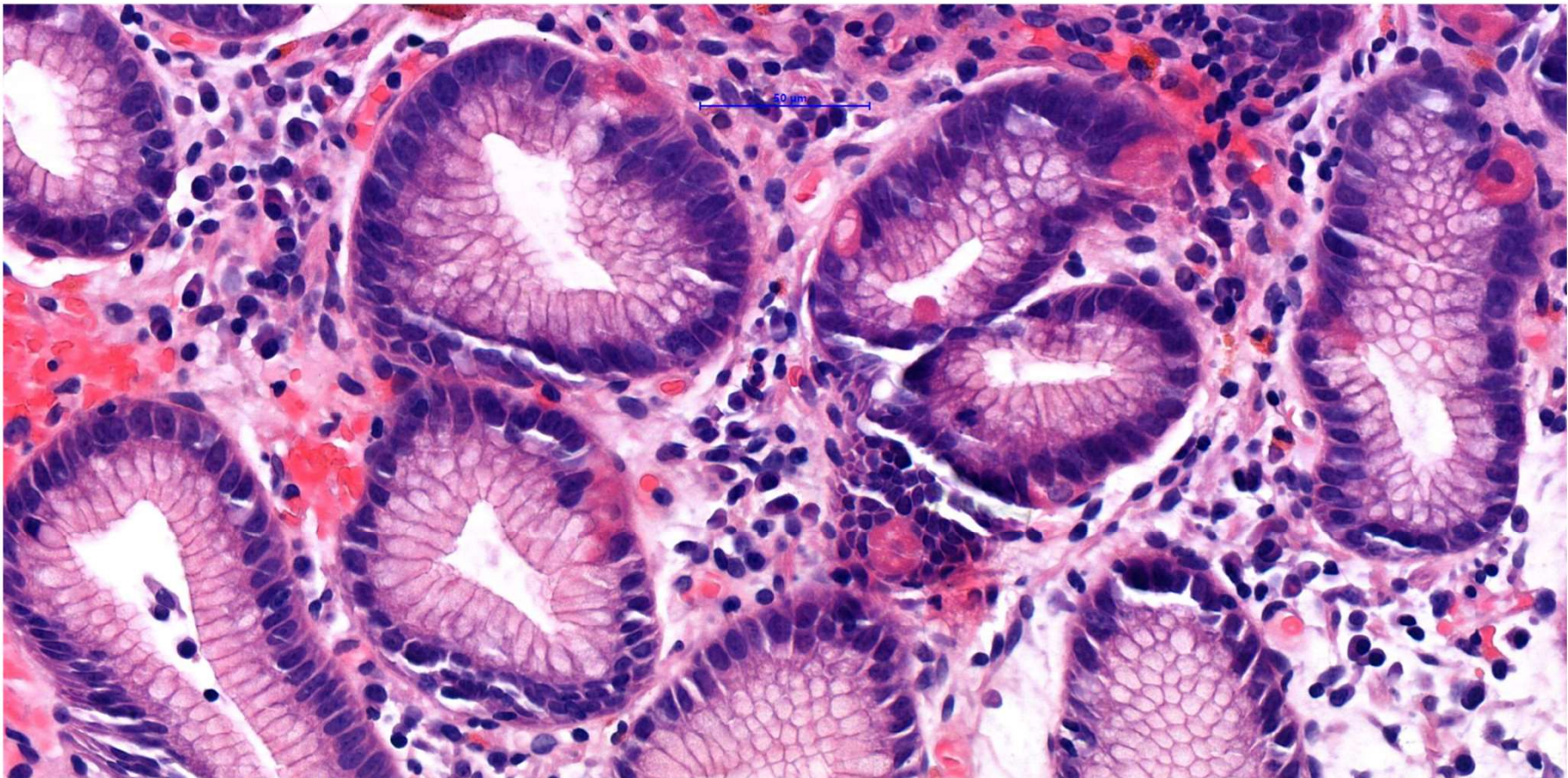


Duodenum



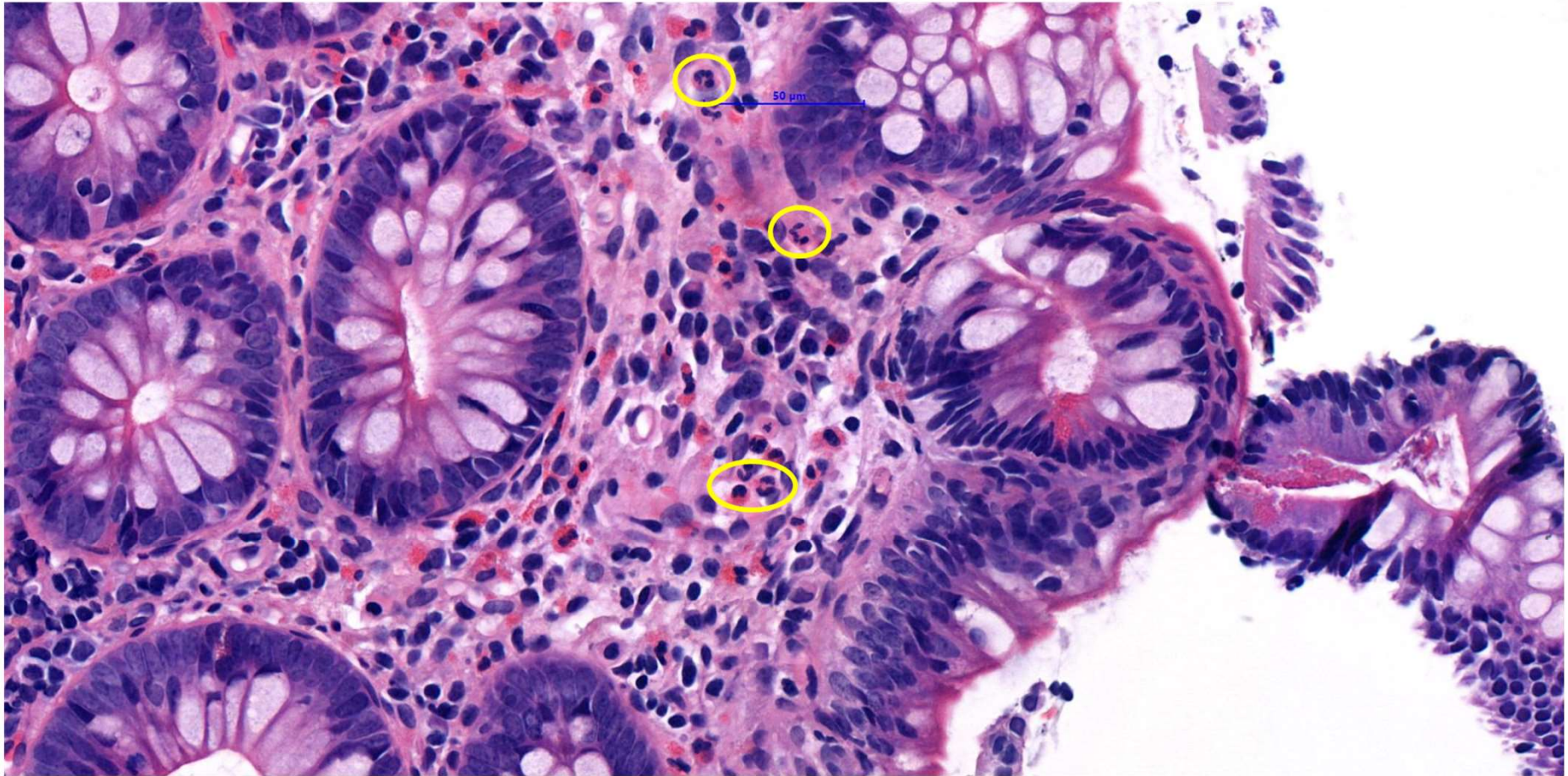
2024.09.03.

Gyomor



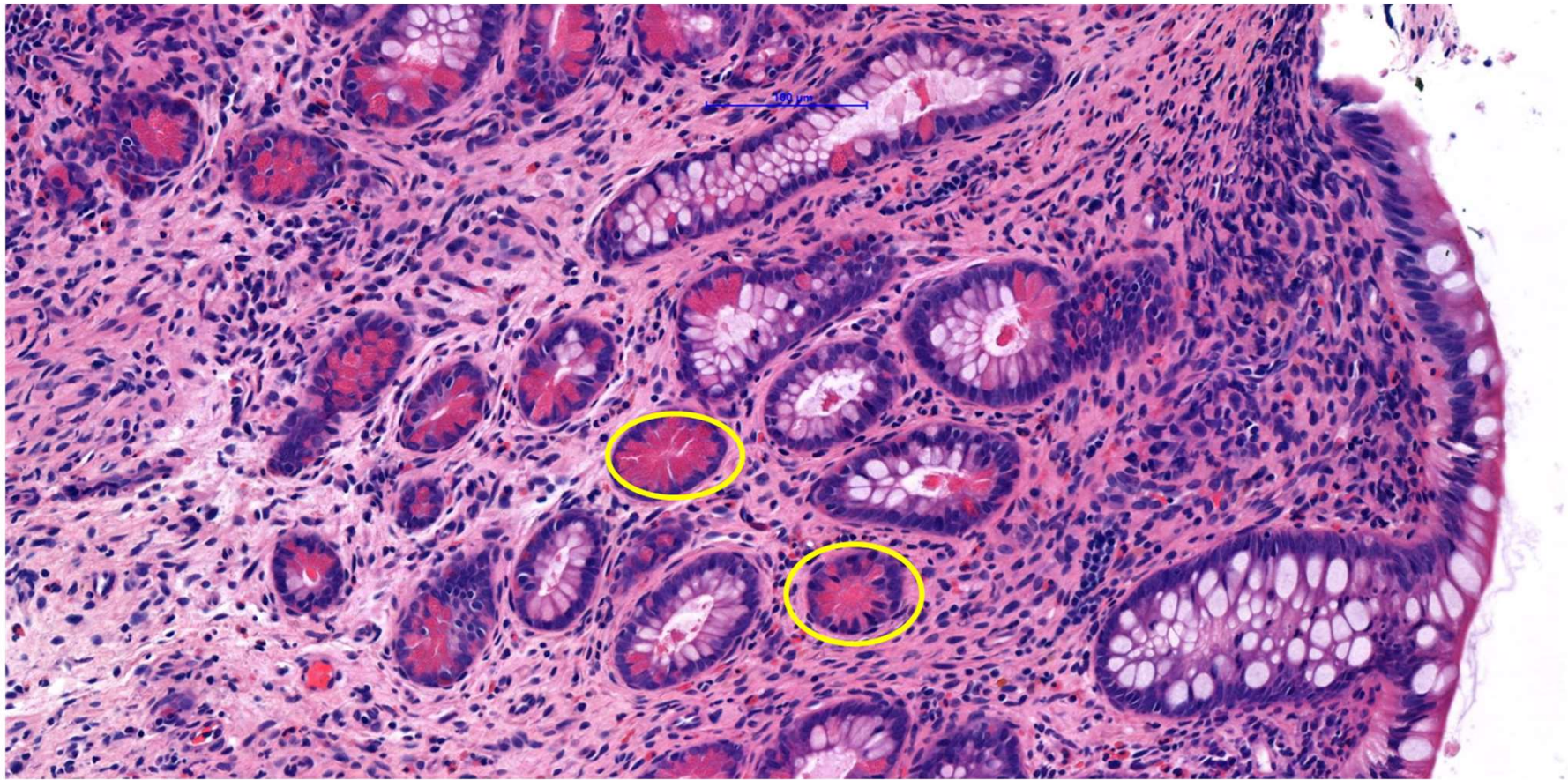
2024.09.03.

Coecum



2024.09.03.

Sigma



Vélemény



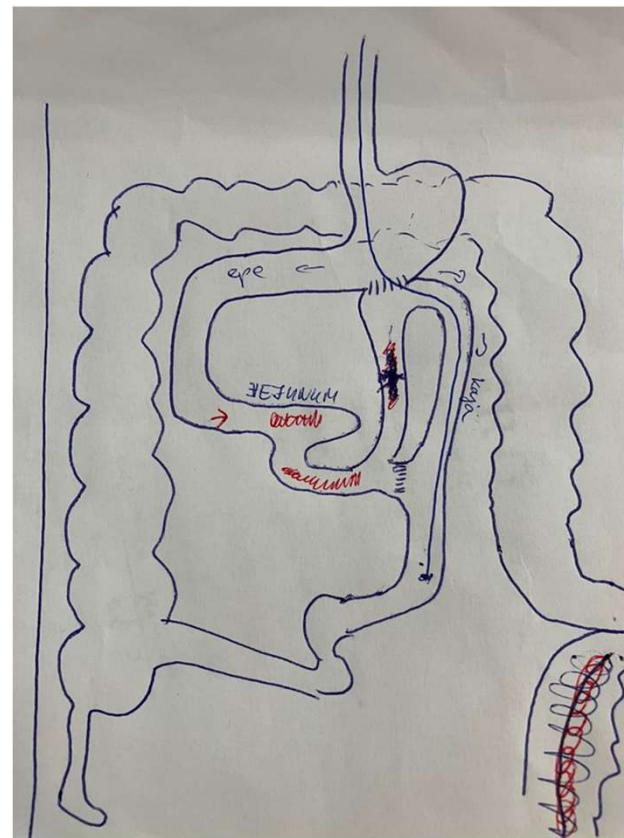
A I. mintában (duodenum) boholyatrófia, eosinophil granulocytákban gazdag idült gyulladás jelenik meg, aktivitási jel nélkül. A II. mintában (antrum) enyhe idült gastritis látható, H. pylori nem azonosítható. A III. anyagban (corpus) minimális aktivitást mutató idült gastritis jelenik meg, H. pylori nem mutatható ki. A vastagbélből származó mintákban (IV.-IX.) gyulladásos bélbetegségnek (VEO-IBD, Crohn-típusú mintázat) megfelelő szöveti kép látható, cryptadistorsioval, Paneth-sejtes metaplasiával, szegmentális jelleggel. Aktivitási jel a IV. (coecum) mintában jelenik meg. IBD DCA score D2C2A1.

Műtét



2024.09.18.

- GEA
- Brown anastomosis
- Biluminalis colostoma
- EE- vagy CD-like stenosis?



Jelen



Immunszuppresszió tervezett

- szteroid/infliximab?
- sirolimus?
- széklet transzplantáció?!

Nehézségek

- enterális táplálás felépítése
- nem tud enni - evésterápia
- tartós hospitalizáció következményei
- fejlesztések, mozgásterápia
- családterápia
- szociális támogatás

A jövő még kérdéses...

