

# A CROHN-BETEGSÉGHEZ TÁRSULÓ SIPOLYOK KIALAKULÁSA

Dr. Sarlós Patrícia

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Crohn-betegségben a bélfal tartós, transmuralis gyulladása sipoly kialakulásához vezethet, amelynek kezelése az egyik legnehezebb kihívást jelenti gyulladással járó bélbetegségben. A sipolyképződés a Crohn-betegek kb. 25–40%-ában fordul elő, illetve kezelés ellenére a már záródott sipolyok egyharmada újra kinyílik. Jelenleg a patomechanizmussal kapcsolatos ismereteink korlátozottak, az elfogadott in vitro szövetmodellek hiánya és a korlátozott in vivo modellek száma miatt. Ebben az áttekintésben a szerző összefoglalja a szöveti átépülésre és a sipolyképződésre jellemző szövettani, immunológiai, sejtes, genetikai és mikrobiális ismereteket Crohn-betegségben, érintve az epithelialis-mesenchymalis tranzíciót, a mátrix-metallo-proteázok és invazív molekulák túlzott expresszióját. A fisztulakialakulás mechanizmusának alaposabb megértése elősegítheti a jövőbeni célzott kezeléseket fejlesztését.

**Kulcsszavak:** Crohn-betegség, sipolyképződés

Sarlós P: PATHOGENESIS OF CROHN'S PERIANAL FISTULA

**SUMMARY:** Persistent, transmural inflammation of the intestinal wall can lead to the formation of fistulas in Crohn's disease, the treatment of which represents one of the most difficult challenges in inflammatory bowel disease. Fistula formation in Crohn's patients occurs in 25-40% of cases, and despite treatment, one third of already closed fistulas open again. Currently, our understanding of the pathomechanism is limited due to the lack of accepted in vitro tissue models and the limited number of in vivo models. In this review, the author summarizes the histological, immunological, cellular, genetic and microbial knowledge of tissue remodeling and fistula formation in Crohn's disease, affecting the epithelial-mesenchymal transition, the overexpression of matrix metalloproteases and invasive molecules. A more thorough understanding of the mechanism of fistula formation may lead to the development of targeted treatments in the future.

**Keywords:** Crohn's disease, fistula formation

Magy Belorv Arch 2025; 78: 5–7.

Dr. Sarlós Patrícia

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

7623 Pécs, Ifjúság u. 13.

E-mail: sarlos.patricia@pte.hu

**DOI:** 10.59063/mba.2025.78.1.1

A Crohn-betegség (CD) krónikus gyulladással járó bélbetegség, amely a bélcsatorna bármely szakaszát érintheti. A betegség a krónikus gyulladással járó reakció következtében a nyálkahártya és a mélyebb rétegek károsodásához vezet. Kezdetben a transmuralis gyulladás „hasadékra” emlékeztető mély fekélyeket okoz, majd ahogy a serosába hatol, sipoly jön létre. A sipoly elnevezés rendellenes kommunikációt jelent két epitheliummal borított felület között. A fisztulák megjelenése Crohn-betegségben különösen súlyos szövődés, kezelésük jelentős kihívást jelent a klinikai gyakorlatban. A Crohn-betegség e fenotípusánál etnikai különbségek észlelhetők; dél-ázsiai betegekben gyakrabban alakul

ki penetráló betegség, mint a kaukázusiaknál (24,1% vs. 8,6%).<sup>1</sup>

## Morfológiai jellemzők

A Crohn-betegek körülbelül kb. 25–40%-ában alakul ki legalább egy sipoly a betegség lefolyása során. A belső sipolyok anatómiailag kapcsolatot alakítanak ki más szervekkel (enterovesicalis, enterovaginalis) vagy másik bélszakasszal (enteroenteralis). A külső sipolyok a bőrfelületre nyílnak (ún. enterocutan fisztulák).<sup>2</sup> A sipolyok többsége, kb. 54%-uk perianalisan helyezkedik el. 10%-ban a perianalis fisztula a Crohn-beteg-

ség első manifesztációja lehet, amely a luminalis tüneteket akár évekkel is megelőzheti. A kevésbé gyakori, belső sipoly diagnosztikája nehezebb és kezelése is buktatókkal övezett.<sup>3</sup> A legújabb kezelések és sebészeti beavatkozások ellenére a sipolyok egyharmada újra kinyílik.<sup>2</sup>

Ismereteink a Crohn-betegség asszociált fisztulák patogenezisével kapcsolatban korlátozottak, elsősorban az *in vivo* és *in vitro* szövetmodellek hiánya miatt. Szövettanilag a Crohn-sipolyok esetében a központi repedés áthatol a lamina proprián és a muscularis proprián keresztül bejut a bélfal mélyebb rétegeibe. A fisztulákat granulációs szövet béleli, amely histiocytákból és kapillárisok sűrű hálózatából áll. A lumen gyakran tele van sejtmagtörmelékekkel, vörösvértestekkel és nem specifikus gyulladásos elemekkel, mint a neutrophil granulocyták és a lymphocyták. Granuloma is jelen lehet a Crohn-asszociált sipolyokban, de ez egyáltalán nem betegség-specifikus jellegzetesség. Ezen kívül a fisztulákban krónikus fibrosis is kialakul.

### Epithelialis-mesenchymalis tranzíció

A sipolyok kb 1/3-ában található meg belső epithel borítás, amely ellaposodott laphámsejteket jelent. A sipolyok 2/3-ában viszont inkább ún. tranzicionális sejtes borítás látható, amely olyan epithel sejteket takar, amelyek mesenchymalis irányú átalakuláson mentek keresztül. A tranzicionális sejtek között a kapcsolat ritkán megtartott maradhat, alapjukon új bazális membrán képződik és fibrotikus hálózat köti őket össze. Más szövettani metszetekben ez a struktúra dezorganizálttá válik, a sejtek elveszítik a polaritásukat, a sejtek közötti kapcsolat fellazul és a bazálmembrán feltöredezik. Ezen jellegzetességek egyedülállóknak tűnnek a Crohn-betegséghez asszociált fisztulák esetében.<sup>4</sup>

Az epithelialis-mesenchymalis tranzíció (EMT) jelenségével egészséges szervezetben is találkozhatunk az embriogenezis és a szervfejlődés kapcsán. Ugyanez a reakció figyelhető meg tumorképződés és fibrosis kialakulása során is. Jelenleg a crohnos sipolyok kialakulásáért az EMT-t teszik felelőssé. Az EMT legfőbb célja, hogy kijavítsa a szöveti károsodást. Az epithelialis sejtek a károsodás helyére vándorolnak, és extracelluláris mátrix depositumot hoznak létre, amely végső soron fibrosist okoz. A tranzicionális sejtek egy vékony réteget képeznek, ez borítja belülről a fisztulát. A tranzicionális sejtek megőrzik néhány epithelialis markert, mint például a citokeratin 8 és 20. Bizonyos epithelialis adhéziós markereket elveszítenek (pl. E-kadherin és  $\beta$ -katenin), amelyek viszont növelik a sejtek migrációs potenciálját.<sup>5</sup> Az EMT folyamatát számos transzkripciós faktor, citokin és regulátoros fehérje szabályozza (pl. Ets-1, SNAIL1, SLUG). A súlyos bélgyulladás következtében felszabaduló TNF $\alpha$ , IL13 és TGF $\beta$  potens elindítói az EMT-nek.

Összefoglalva, a csökkent E-kadherin és a  $\beta$ -katenin expresszió, a TGF $\beta$  fokozott működése, bizonyos

transzkripciós faktorok indukciója és a  $\beta$ 6-integrinek fokozott expressziója epithelialis-mesenchymalis tranzíciót okoz, amely végső soron a tranzíciós sejtek migrátoros potenciálját és invazivitását növeli. Ezek az eltérések következetesen jelen vannak a crohnos sipolyoknál, függetlenül a sipoly elhelyezkedésétől.

### Citokinprofil

A sipolyok belső falát gyakran CD45RO+ T-sejtek infiltrálják, illetve kisebb arányban CD68+ macrophagok, a külső rétegben inkább CD20+ B-sejtek találhatóak. Ez különbözik a cryptoglandularis fisztuláknál észlelt sejtcsoportoktól, ahol gyakran intenzív CD68+ infiltráció észlelhető a teljes fisztulafalban, és a CD45 RO+ T-sejtek a fal 2/3-ában láthatóak.<sup>4</sup> A fisztulákban jelenlévő T-helper 1 és Th17 fenotípusú CD4+CD161+ T-sejtek száma lokálisan injektált anti-TNF hatására csökken. További különbség a cryptoglandularis sipolyokhoz viszonyítva, hogy crohnos sipolyokban nagyobb számban vannak jelen CD3+CD8- T-sejtek, amelyek nagy mennyiségű TNF $\alpha$ -t és IL13-at szekretálnak.

Ha megnézzük a crohnos sipoly falának citokinprofilját, a legjellegzetesebb eltérések a TNF és a TNF-receptor, valamint az IL13 és az IL13-receptor fokozott expressziója.<sup>6,7</sup> A TNF képes az EMT előmozdítására, ugyanakkor a TGF $\beta$ -termelés is fokozza. A szérumban mérhető TNF $\alpha$ -koncentráció szoros összefüggést mutat perianalis Crohn-fisztulák 8 Az IL13 jelenléte egyedülálló crohnos fisztulák esetében – IL13 expressziót ugyanis nem találunk sem egészséges bélben, sem luminalis Crohn-betegség esetében. Az IL13 a fisztulaszövetben további TNF $\alpha$ -, IL12- és IL6-termelést indukál. Az említett citokinek bőséges jelenléte a fisztulában, a környező szövetekben és a perifériás vérben mind arra utalnak, hogy a sipolyok kialakulásában nagy szerepük van. Másrészt lehetőséget nyújtanak anticitokin terápiák alkalmazására, mint például a TNF-gátló infliximab hatékony szer a fisztulazárás vonatkozásában.

A mátrix metalloproteázok (MMP) szövetbontó és átalakító tulajdonsággal rendelkeznek. Az extracelluláris mátrix rendellenes lebontása fokozott MMP-aktivitás miatt rákos megbetegedéshez vagy IBD-hez vezethet. Crohnos fisztulákban magasabb MMP-3- MMP-9- és MMP-13-szint mutatható ki, és ennek megfelelően a természetes gátló molekulák szintje alacsony (TIM9-1, -2, -3).

Genomszintű asszociációs vizsgálatok során közel 240 gént tártak már fel, amelyek kapcsolatban vannak az IBD kialakulásával. Eddigi vizsgálatok alapján a legerősebb genetikai prediktornak a NOD2 bizonyult. Bizonyos OCTN, PUS10, PRDM1 és ATG16L1 polymorfizmusok hajlamosító vagy éppen védő hatással bírnak penetráló Crohn-betegségben. Összességében az érintett rizikóallélok valamennyien az ilealis mikrobiom, az adaptív immunitás szabályozásában és az in-

testinalis epithelialis barrier fenntartásában játszanak szerepet.

A gazdaszervezet és a mikrobiom közötti interakciók sokat tanulmányozott terület luminalis IBD-ben, azonban a fisztulák kialakulásában szerepük nem tisztázott. Logikusnak tűnik, hogy a fisztulák etiológiájában szerepet kell, hogy kapjanak a bélmikrobiomot alkotó baktériumok, hiszen az antibiotikumokat széles körűen alkalmazzuk a perianalis fisztulák kezelése során. Egy sipolyozó Crohn-beteg kohorszban elsősorban Gram-pozitív mikroorganizmusok jelenlétét mutatták ki, *Corynebacterium* túlsúllyal.<sup>9</sup> A bakteriális falból származó muramil dipeptid a NOD2 receptorhoz kapcsolódva elindítja a gyulladós folyamatot IBD-ben, ami a fisztulaképződés szempontjából is releváns molekulák expressziójához vezet (pl. TNF, TGF $\beta$ , IL13 stb.). Ezáltal maga a mikrobiom és összetevői is elősegítik a feltételezett EMT jelenséget. Új adatok a mycobium szerepét is felvetik. A *Debaryomyces hansenii* nevű gomba például nagy számban fordul elő Crohn-betegek gyulladt bélszövetében és a fisztulákban is, amely károsodott nyálkahártyagyógyulást okoz. E teória magyarázatul szolgálhat arra, hogy antibiotikum adás ellenére a fisztulák perzisztálnak.<sup>10</sup>

A jövőben új technikákra van szükség, hogy mélyebben megértsük a fisztulaképződés folyamatát nemcsak Crohn-betegségben, hanem a cryptoglandularis fisztulák esetében is. A közös patogenetikai utak, valamint a különbözőségek feltárása egyaránt segítheti ezt a folyamatot. *In vitro* epithelialis organoidok fejlesztése hozzájárulhat az ép és a beteg szövet struktúrájának és funkciójának megértéséhez. *In vitro* modellek is alkalmazhatóak erre a célra, de ezek még további validációra és replikációra szorulnak.<sup>10</sup>

*Összefoglalva*, a sipolyozó Crohn-betegség összetett klinikai entitás, jelentős morbiditással, valamint az egészségügyre háruló gazdasági teherrel. Kezelése sokszor nehézséget okoz a gasztroenterológus és a sebész számára egyaránt. Célzott kezelés fejlesztésére akkor lesz mód, ha a fisztulaképződés mechanizmusát alaposabban megértjük. A leginkább elfogadott elmélet az epithelialis-mesenchymalis tranzíció folyamata, számos molekuláris résztvevővel, amelyeket crohnos

fisztulaszövetben azonosították. A mikrokörnyezet, a genetikai konstelláció és a mikrobiális párbeszéd megértése szintén a patomechanizmus feltérképezéséhez járulnak hozzá.

## Irodalom

1. **Jangi S, Ruan A, Korzenik J és mtsai:** South Asian patients with inflammatory bowel disease in the United States demonstrate more fistulizing and perianal Crohn phenotype. *Inflamm Bowel Dis* 2020; **19**: 1933-1942. doi: 10.1093/ibd/izaa029.
2. **Schwartz DA, Edward V Loftus Jr és mtsai:** The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota Gastroenterology. 2002; **122**: 875-880. doi: 10.1053/gast.2002.32362.
3. **Bell SJ, Williams AB, Wiesel P és mtsai:** The clinical course of fistulating Crohn's disease Aliment Pharmacol Ther. 2003; **17**: 1145-1151. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01561.x.
4. **Bataille F, Klebl F, Rümmele P és mtsai:** Morphological characterisation of Crohn's disease fistulae. *Gut* 2004; **53**: 1314-1321. doi: 10.1136/gut.2003.038208.
5. **Jiang H, Shen J, Ran Z:** Epithelial-mesenchymal transition in Crohn's disease. *Mucosal Immunol* 2018; **11**: 294-303. doi: 10.1038/mi.2017.107.
6. **Scharl M, Rogler G:** Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; **5**: 205-212. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.205.
7. **Scharl M, Frei S, Pesch T és mtsai:** Interleukin 13 and transforming growth factor b synergise in the pathogenesis of human intestinal fistulae. *Gut* 2013; **62**: 63-72. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300498.
8. **Ruffolo C, Scarpa M, Faggian D és mtsai:** Cytokine network in chronic perianal Crohn's disease and indeterminate colitis after colectomy. *J Gastrointest Surg* 2007; **11**: 16-21. doi: 10.1007/s11605-006-0021-y.
9. **Haac BE, Palmateer NC, Seaton ME és mtsai:** A distinct gut microbiota exists within Crohn's disease-related perianal fistulae. *J Surg Res* 2019; **242**: 118-128. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.032.
10. **McGregor CGC, Tandon R, Simmons A:** Pathogenesis of Fistulating Crohn's Disease: A Review. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2023; **15**: 1-11. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.011.