

Dr. Banai János

Országos Gyógyintézeti Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest

Vékonybélbetegségek

A vékonybélbetegségek közül évek óta a legkiterjedtebb irodalma a coeliakiának és társuló betegségeinek van. Ennek oka, hogy régóta tudjuk, hogy nem ritka folyamatról van szó, valamint kutatása számos más területen is fontos új elméleti ismeretekhez vezet.

Coeliakia

Diagnosztika

A coeliakia (CD) diagnosztizálását egyszerűsíti a gyorseszteszt alkalmazása. Korponay - Szabó dr és munkacsoportja Jász-Nagykun-Szolnok megyében Biocard coeliakia gyorseszteszt alkalmazásával végzett szűrést közel 2700 hat éves gyermekben (1). Összehasonlítva a laboratóriumi antitest méréssel a gyorseszteszt szenzitivitását és specifitását megfelelőnek találták. A szűrés során 37 coeliakiás gyermeket találtak (1,4%), ami magasnak számít.

A teszt végzését szűrésre ajánlják, mert az alapellátásban egyszerűen végezhető, költsége sem magas.

Korponay doktornő finn munkacsoportokkal együtt a teljes vér point-of-care test (POCT) használhatóságát vizsgálták felnőttekben (2). A szenzitivitás 82%, a specifititás 100% volt. A gyorseszteszt használata elősegíti, hogy minél több felismeretlen esetet diagnosztizáljunk, hiszen ez a módszer könnyebben hozzáférhető és alkalmazható. Természetesen a már kezelt betegek ellenőrzésére is ajánlható.

Haditi és munkacsoportja vizsgálta, hogy a HLA-DQ tipizálás segíti-e a coeliakia diagnosztikát (3). Azt találták, hogy az antitest (tTG, EMA) vizsgálatok eredménye megegyezett a HLA tipizálás eredményével, tehát elégséges csak az egyik fajta módszer alkalmazása a diagnosztikában.

Kezelés

A coeliakia kezelésének ma egyetlen gyakorlati lehetősége a teljes glutementes diéta. Ennek betartása azonban számos nehézségbe ütközik. Számtalan gyári élelmiszer tartalmaz glutent esetleg jelöletlenül is, a glutenmentes élelmiszerek drágábbak. Sok esetben a beteg compliance-e sem jó. Érthető törekvés tehát, hogy a kezelésre egyszerűbb megoldást keressünk. A magas prolin tartalmú gliadin peptidek ellenállóak, sem a pancreas, sem a kefeszegély proteasok nem bontják jól. Elvi lehetőség a terápiára baktérium eredetű prolyl endopeptidáse-k alkalmazása a gluten előemésztésére. Másik lehetőség a gliadin T-sejt stimuláló hatásának megváltoztatása genetikai módosítással. Ugyancsak elvi lehetőség IL-15 antitest, vagy IL-10 alkalmazása az immunválasz módosításra.

Olasz munkacsoport a szöveti transzglutamináz befolyásolásával próbált terápiás megoldást keresni (4). Kiinduló koncepciójuk az volt, hogy folyamatos antigén provokáció ne jöjjön létre a betegekben. Ismert, hogy az antigén prezentációban a szöveti transzglutamináznak (tTG) kiemelt szerepe van. Feltételezhető, hogy a tTG felelős a gliadin desamincióért, ami a HLA-DQ2 (DQ8)-n keresztül az antigén prezentációt biztosítja. A gliadin-DQ2 komplexet a tTG specifikus B-sejtek prezetálják a gliadin specifikus T-sejteknek. A glutenmentes diéta mellett csökkenet az anti-tTG titer csökkenése, illetve az ellenanyag eltűnése arra utal, hogy a B-sejt aktivitás a folyamatos antigén prezentáció függvénye. Ha tehát a folyamatot megszakítjuk, például a tTG gátlásával, akkor elvileg az autoimmun folyamat megszakad. Erre több lehetőség is van. A cikk részletesen tárgyalja az un. kompetitív peptid és nem-peptid anyagokat, illetve az irreversibilis inhibitorokat.

Jelenleg az ideális, gyógyszerként is használható anyag még nem ismert, hiszen annak több feltételnek is meg kell felelnie. Legyen specifikus, ne legyen szisztémás mellékhatása, megfelelő gátló hatása legyen, ellenálló legyen az enzimek proteolitikus aktivitásának.

Bonyolítja még a kérdést az is, hogy a kiterjedt kutatások során ismertté vált, hogy a sejt patológiában, patofiziológiában a tTG-nek fontos szerepe van. A tTG knockout egerekben többféle eltérést is észleltek: splenomegalia, autoimmun glomerulonephritis, csökkent insulin termelés, cukor-anyagcsere-zavar, alvadási zavar, neuron károsodás. A specifikus tTG inhibitor megtalálása még várat magára, mert ennek kizárólag a CD-re jellegzetes gyulladásos választ szabad gátolnia. Elméletileg egyébként a tTG gátlás még használható lehet más tTG-vel összefüggő betegségben is, mint néhány neurodegeneratív folyamat (Parkinson, Huntington, Alzheimer betegség), vagy néhány carcinoma, illetve fibrotikus folyamat (diabeteses nephropathia).

A lehetséges enzim kezelésről számol be Jonathan Gass és munkacsoportja a Gastroenterology-ban (5). A cél, hogy a gluten ne kerüljön a vékonybélbe, így ne tudja immunogén hatását kifejteni. Logikus, hogy a gyomorban és a bélben levő enzimeknek ellenálló prolin és glutamin bontást segítsük elő. A glutenase-k a prolint és a glutamint bontó endoprotease-k, amik detoxikálják az ellenálló gluten epitópokat. A gyomorban aktív a glutamine-specifikus endoprotease (EP-B2), a duodenumban pedig a proline-specifikus endopeptidase (prolyl endopeptidase (PEP)). A gyomor glutenase előnye, hogy még azelőtt bont, mielőtt a károsító gliadin egyáltalán a célszervbe, a vékonybélbe elérne. Nehezebb klinikailag alkalmazható PEP-t előállítani, mert a duodenumban azonnal magas koncentrációban kell felszabadulnia.

A szerzők kombinált enzim készítményt vizsgáltak, ami glutamine-specifikus endoprotease-t (EP-B2- rozs) és prolyl-endopeptidaset (SC PEP – Sphingomonas capsulata) tartalmazott. A cél annak megítélése volt, hogy mennyire emésztik a glutent a gyomorban. Azt találták, hogy az EP-B2 a kenyér glutent jól bontja, míg az SC PEP gyorsan tovább detoxikálja a maradék oligopeptideket. Patkány-kísérletben a modell alapján az eredmény biztatónak tűnik.

Holland munkacsoport HLA-DQ2 blockoló peptidet kerestek (6). Az emberi HLA-DQ2 molekula és a prolinban gazdag gluten kapcsolódása vezet az autoimmun válaszhoz. A szerzők olyan glutent vizsgáltak, melyben a prolint azidoprolin helyettesíti. Ez a peptid erős affinitással kötődik a HLA-DQ2-höz, de nem immunogén, sőt bizonyos fokig gátolja a gluten indukálta immun-választ. Ha sikerül a gyakorlatban használható ilyen peptidet létrehozni, akkor az a HLA-DQ2 blockoló szerek egyike lehet.

Társuló betegségek

Chin Lye és munkatársai (7). összefoglalója a coeliakia és az autoimmun pajzsmirigy betegségek tárgyalása kapcsán általánosságban is elemzi a CD és az egyéb autoimmun folyamatok kapcsolatát. Felhívják a figyelmet arra, hogy a CD lehetőségére a gasztroenterológusokon kívül más specialistáknak is gondolni kell. Például az endokrinológusok, diabetológusok, hepatológusok valószínűleg viszonylag gyakran találkoznak CD-ben szenvedő betegekkel.

CD, refrakter coeliakia (RCD) és lymphoma

Al-toma és munkacsoportja alapos munkája a refrakter coeliakiáról, annak viselkedéséről több érdekes információt tartalmaz (8).

Refrakter coeliakiáról (RCD) akkor beszélünk, ha a tünetek nem múlnak el, vagy visszatérnek szigorúan tartott glutenmentes diéta mellett. A RCD viszonylag ritka (2-5%), de nem elhanyagolható az előfordulása. Az RCD I. vagy II. típusú aszerint, hogy az intraepitheliális T lymphocyták phenotípusa normális, vagy kóros. RCD I-ben a T-sejtek felszíni marker expressziója normális, így a prognózis, kezelhetőség jobb. Az azathioprin/szteroid kezelés rendszerint hatásos. RCD II-ben aberrans T-sejt populáció van jelen, így itt a malignitás, különösen az EATL (enteropathy-associated T-cell lymphoma) kockázata jóval nagyobb. Határozott molekuláris és immunphenotípus bizonyítékok utalnak arra, hogy RCD-ban a T-sejt populációban monoklonalitás jelenhet meg. Ekkor más a genetikai és immunológiai viselkedés is. Bár RCD II-ben ezek a sejtek már neoplasztikusak, citológiaiilag még nem kórosak, nem alkotnak tumor masszát. Ennek ellenére sajnos nem reagálnak az AZA, szteroid, cyclosporin interleukin-10 kezelésre. A szerzők a saját centrumokban követték az RCD-s betegeket 2-15 évig (átlag 5 év). Természetesen nem túl nagy betegcsoportról van szó, így a következtetés is óvatosan kezelendő.

Figyelemre méltó azonban, hogy az RCD I. betegcsoportban nem alakult ki RCD II. vagy EATL. Az RCD II. betegek közül 52%-ban EATL alakult ki a diagnózistól számított 4-6 év múlva. Jogosan vették fel problémaként a kezelés megoldatlanságát.

Verbeek munkacsoportja a RCD korai diagnózisának fontosságát hangsúlyozzák (9). Szerintük az aberrans T-sejtek flow-cytometriával való kimutatása, ezek arányának meghatározása érzékenyebb és hasznosabb módszer, mint a T-sejt klonalitás vizsgálata.

A diéta hatása a malignus folyamatok kialakulásában igen fontos kutatási terület. Régóta elfogadott vélemény, hogy a CD-s betegekben a malignus folyamatok, különösen az EATL kialakulásának kockázata nagyobb, mint az átlag populációban. Még mindig nem lezárt azonban a vita arról, hogy a glutenmentes diéta mennyire hatásos a rizikó csökkentésében. Olasz munkacsoport (10). közel 1800 beteget követett a diagnózis felállításától a vizsgálat lezártaig (31 801 beteg-év) és az EATL kialakulását vizsgálták. A vizsgált időszak alatt kilenc betegben alakult ki EATL, bár a számított kockázat szerint csak kettőnek kellett volna lennie. Ez megerősíti a fokozott kockázatot. Elemezve a kilenc beteg adatit megállapították, hogy csak négy tartott glutenmentes diétát (GFD) a diagnózis felállításától kezdve, öt viszont nem. A négyből kettőben a lymphoma 3 éven belül alakult ki. Ennek azért van jelentősége, mert ismert, hogy a diéta védő hatása több év után jelentkezik. Két olyan beteg volt, akikben több mint három év GFD diéta mellett alakult ki az EATL. Mindkét beteg CD diagnózisa felnőtt korban született (53, ill. 35 év), tehát sok éven át gluten expozíciónak voltak kitéve. A szerzők végül arra a következtetésre jutnak, hogy a glutenmentes diétának jelentősége van az EATL megelőzésében, de fontos a korai diagnózis, a minél kevesebb ideig tartó gluten expozíció.

EGYÉB VÉKONYBÉLKÁROSODÁSOK

Gyógyszer

Fortun és Hawkey cikkében a NSAID gyógyszerek vékonybél károsító hatásáról, annak diagnosztikájáról, patomechanizmusáról és kezeléséről van szó (11). A NSAID-k toxikus hatása gyakrabban jelenik meg a vékonybélben, mint a gyomorban és a nyombélben. A rendszeres gyógyszereszedők kétharmadában van legalább szubklinikus enteropathia. Az újabb diagnosztikus lehetőségek, különösen a kapszula enteroszkóp segítségével ezeket most gyakrabban diagnosztizáljuk. A nyálkahártya károsodását részben direkt nyálkahártya toxicitás, részben mitokondrium károsítás, a celluláris integritás megszakítása, az enterohepatikus recirkuláció, a provokált neutrophil aktiváció okozza. Valószínű, hogy kevésbé jelentős a COX mediált károsító mechanizmus, mint a gyomor esetében. A lehetséges pathogenetikai tényezőket a dolgozat részletesen tárgyalja. Kiemeli, hogy klinikailag az anaemia és a hypalbuminaemia az, ami a figyelmet felkeltheti enteropathiára. A felületi fekélyek, kisebb elváltozások a jellemzők, bár akár jelentős strictura is előfordulhat. A kezelési lehetőségekről is említést tesznek. A gyógyszer elhagyásán kívül a metronidazol és sulphasalazin alkalmazását javasolják.

CVID

A common variable immunodeficiency (CVID) heterogén betegség, melyre jellemző a hypogammaglobulinaemia, a csökkent antitestképzés, ami miatt fokozott az infekcióra való hajlam. A B-sejt differenciálódásban jelentős zavar van, de T-sejt dysreguláció is lehetséges. Nem diagnosztizált esetben súlyos, akár halálos infekció is bekövetkezhet. A CVID a második leggyakoribb primer immundeficiencia szindróma a szelektív IgA hiány után. A CVID-ben számos emésztőszervi, így vékonybél érintettség is megfigyelhető részben a fertőzések, részben a szokásostól eltérő reakciók miatt. A diagnózisban döntő elem a serum immunoglobulin szint csökkenésének, hiányának kimutatása. Az emésztőszervi biopsziákban viszont a plazmasejtek hiánya szembeötlő. Az egyéb szöveti jellemzők alapján a hisztológiai kép hasonlíthat kollagén enteritisre, colitisre, lymphocytás colitisre, coeliakiára, Crohn betegségre, acut GVH betegségre. A klinikai kép és az egyéb vizsgálati eredmények figyelembe vétele segíti a diagnózist és a kezelést (12).

Fertőzések

Német munkacsoport közleménye szól a fertőzőes eredetű krónikus hasmenés egyik gyakori kiváltójáról (13). A *Giardia Lamblia* a leggyakoribb emberi parazita nyugat-Európában és az Egyesült Államokban. Akut hasmenés okaként a világ bármely táján jelen van. A fertőzés közel 15%-ban krónikussá válik. Az esetek felében nem okoz tüneteket, de vezethet krónikus hasmenéshez, malabszorpcióhoz is. A *G. lamblia* nem-invazív mikroorganizmus, de a vékonybél nyálkahártyán strukturális- és funkció eltéréseket vált ki. Károsítja az epitheliális barriert, mert a claudin 1 down regulációja miatt a tight junction nem működik megfelelően. Emellett fokozza a nyálkahártya apoptosist is. Romlik a natrium dependens glukóz abszorpció, ugyanakkor az anion szekréció aktiválódik. A vékonybélből vett szövetmintában rendszerint kimutatható a boholykárosodás, részleges atrofia és természetesen maga a kórokozó és a metszetbe kerülhet. A felsorolt funkcióváltozások hasmenéshez és malabszorpcióhoz vezetnek. Annak ellenére, hogy a kórokozó a nyálkahártyában él, igen nehezen irtható ki, sokszor tartós és ismételt kezelésre van szükség.

Wehkamp és munkatársai érdekes dolgozatot közölnek a gasztrointesztinális infekciók elleni természetes védekezésről (14). A kommenzális intesztinális baktériumflóra fenntartása, az infekciók elleni védekezés sok részletében ismert, de nem teljesen feltárt téma. A szerzők két természetes antibakteriális peptid szerepét ismertetik.

Az antimikrobiális peptideknek a veleszületett és szerzett immunitásban is kiemelt szerepük van. Emberben és általában az emlősökben két nagyobb antimikrobiális peptidcsoport van, a defensinek és a cathelicidinek. Ezek tulajdonképpen endogén antibiotikumoknak is nevezhetők. A gasztrointesztinális epithelium expresszálja őket. Szerepet játszanak mind a normál flóra szabályozásában, mind a patogének elleni védelemben. A dolgozatban a szerzők részletesen ismertetik több antimikrobiális és szignál funkciójukat.

A vékonybélben a Paneth sejt a-defensinje tartja fenn a mikroorganizmusok megfelelő szintjét és összetételét. A β -defensin szinte minden gasztrointesztinális szövetben megtalálható. A β -defensin és cathelicidin termelést az infekció, gyulladás provokálja. (pl. *Helicobakter pylori*, *campylobakter jejuni*, *salmonella*) Más patogén baktériumok elnyomják az antimikrobiális peptid választ, így csökkentik a szervezet védekezését.

Elképzelhető a cathelicidinek termelődésének mesterséges indukciója, ami új jövőbeli lehetőség az endogén antibiotikus kezelésre.

Vas-anyagcsere

A vas a táplálékkal kerül a szervezetbe, a vékonybél proximális részén szívódik fel. Emberben nincs vas kiválasztás, így a szervezetben levő vas mennyisége a felszívott mennyiségtől függ. Az utóbbi években derült ki, hogy a máj központi szerepet játszik a felszívódás szabályozásában, valamint a más szövetekből történő kibocsátásban is. Két ausztrál szerző a máj vas-anyagcserében játszott szerepét elemzi (15). Ebben a hepcidin nevű peptid hormon játszik szerepet, ami a vékonybél nyálkahártyára és más sejtekre is hat. A hepcidin termelését többféle szervezeti inger is befolyásolja, mint az erythropoiesis foka, a szervezeti vasraktárak állapota, hypoxia, gyulladás. Mindezek befolyásolják a hepcidin termelést, illetve ezen keresztül a vas felszívódását, a szervezeti homeostasis biztosítását. Számos kérdés vár még tisztázásra, hiszen az nem ismert, hogy a szisztémás jelek érzékelése, majd az erre adott válasz hogyan játszódik le.

Motilitás

Bratten és Jones az utóbbi időben megjelent közleményeket tekinti át, melyek a vékonybél motilitással foglalkoznak (16). Ezen a területen számos feltáratlan probléma akad, melyek nemcsak elméletileg jelentenek gondot, hanem a klinikai gyakorlatban szinte megoldhatatlan feladatok elé állíthatnak bennünket.

A dysmotilitas számos tényezőjét tárgyalják, mint a peptidek, hormonok, neurotranszmitterek, az intesztinális gáz szerepét, egyéb betegségek hatását a motilitásra, a vastagbélműködéssel való kapcsolatot,

a különböző diagnosztikus lehetőségeket, mint az impedancia mérés, a manometria és a kilégzési tesztek. A gyakorlat számára hasznosítható információ, hogy a metán lassítja az intesztinális tranzitot, a székrekedés gyakoribb a metán pozitív egyénekben.

Irodalom:

1. *Korponay-Szabó I., Szabados K. Pusztai J-né. Et al:* Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study BMJ online. Bmj.com
2. *Raivio T., Korponay-Szabó I., Collin P. et al:* Performance of a new rapid whole blood coeliac test in adult patients with low prevalence of endomysial antibodies *Gigestive and Liver Disease*, 2007. 39. 1057-1063
3. *Hadithi M., von Blomberg E.M., Crisius B A. et al:* Accuracy of Serologic Tests and HLA-DQ Typing for Diagnosing Celiac Disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:294-302
4. *Esposito C., Caputo I., Troncone R.:* New Therapeutic Strategies for Coeliac Disease: Tissue Transglutaminase as Target. *Current Medicinal Chemistry*, 2007.14, 2572-2580.
5. *Gass J., Bethune M., Siegel M. et. al:* Combination Enzyme Therapy for Gastric Digestion of Dietary Gluten in Patients With Celiac Sprue. *Gastroenterology*, 2007;133:472-480
6. *Kapoerchan V., Wiesner M., Overhand M. et al:* Design of azidoproline containing gluten peptides to suppress CD4 + T-cell responses associated with Celiac disease *Science Direct, Bioorganic and Medical Chemistry* 2008. xxx
7. *Chin Lye Ch'ng, Jones M.K, Kingham GC.:* Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease . *Clin Medic and Res.* 2007. 5- 184-192.
8. *Al-toma A., Verbeek W H. M, Hadithi M. et al :* Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience *Gut* 2007;56;1373-1378
9. *Verbeek W H.M., Goerres MS. von Blomberg B.M.E. et al:* Flow cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in Refractory Celiac Disease, *Clinical Immunology* 2007. www.elsevier.com
10. *Silano M., Volta U., De Vincenzi A., et. al:* Effect of a Gluten-free Diet on the Risk of Enteropathy-associated T-cell Lymphoma in Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci.* 2007.
11. *Fortun P.J., Hawkey C.J.:* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine *Curr. Opin Gastroenterol* 2007.23:134-141
12. *Daniels JA, Lederman HM:* Gastrointestinal Tract Pathology in Patients With Common Variable Immunodeficiency (CVID) A Clinicopathologic Study and Review. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1800-1812.
13. *Troeger H., Epple H-J., Schneider T. et al:* Effect of chronic Giardia lamblia infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. *Gut* 2007; 56:328-335
14. *Wehkamp J., Schaubert J., Stange EF:* Defensing and cathelicidins in gastrointestinal infections *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:32-38.
15. *Darshan D, Anderson JG.:* Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. *World J Gastroenterol* 2007;13(35):4737-4745.
16. *Bratten J.R., Jones M.P.:* Small intestinal motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2007. 23: 127-133.