

Dr. Banai János

HM-Állami Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály
Budapest

Vékonybélbetegségek

2008-ban több, mint 400 közlemény jelent meg a vékonybélről. Ezek egy része inkább elméleti jelentőségű, de több olyan is van köztük, melyeknek gyakorlati haszna van, vagy lehet. Ezek közül történt néhány kiválasztása.

Coeliakia

Briani és mtsai jó összefoglaló munkát írtak a gluten-szenzitív enteropathiáról. A cikk tartalmazza mindazt az ismeretanyagot, amit egy tankönyvben is érdemes lenne leírni (1).

A diéta a legfontosabb tényező a coeliakia kezelésében. Éppen ezért nem mindegy, hogy mivel lehet bővíteni a glutenmentes étrendet (2). Ismert, hogy a coeliakiás betegek rendszerint tolerálják a zab fogyasztását és szöveti károsodás, celluláris és humorális válasz sem következik be. Vannak azonban olyan betegek is, akiknél a zab prolaminja, az avenin T-sejt választ vált ki és mucosa károsodást okoz. Általában olyan zabliszt van forgalomban, ami hőkezelt, így lipáz tartalma inaktiválódik, tehát a készítmény fehérje tulajdonságai megváltoznak. A szerzők felnőtt, remisszióban levő coeliakiás betegekben vizsgálták, hogy nagy mennyiségű (100 g) hőkezelt és nem hőkezelt zabnak milyen hatása van a klinikai állapotról, a vékonybél nyálkahártyára, illetve megjelenik-e endomysium ellenes antitest. A betegek a glutenmentes diéta mellett napi 100 g zabot fogyasztottak. Az eredmények azt mutatták, hogy valamennyi beteg jól tolerálta a nagy mennyiségű zab fogyasztását. Nem volt különbség a hőkezelt és nem kezelt zab hatása között, tehát úgy tűnik, hogy a szokásos ipari eljárások nem befolyásolják a zab antigén tulajdonságát.

A kommenzális baktériumflóra hatása a vékonybél nyálkahártyára szinte minden emésztőszervi betegségben érdekes lehet. Ashorn és mtsai erről közöltek egy érdekes megfigyelést, párhuzamot vonva a Crohn betegség és a coeliakia egyes aspektusai között (3). A szöveti transzglutaminát antitest (tTG-AT) nem kezelt coeliakiásokban (CD) emelkedett és a vizsgálat a betegség egyik diagnosztikus markere. Fals pozitív eredmény ritkán fordul elő, főleg Crohn betegség esetén. Az anti-Saccharomyces cerevisiae antitest (ASCA) viszont főleg Crohn betegségben emelkedett (felnőtt: 56%, gyermek: 67%) és a Crohn-betegség diagnosztikájában használatos. Jelzi a kommenzális flóra indukálta kóros lumináris immunválaszt, a nyálkahártya fokozott permeabilitását. Újabban CD-s betegben is leírtak ASCA pozitivitást, ami az érintettek 40-60%-ában is előfordulhat. Crohn-betegekben ismert, hogy egyéb mikroorganizmusok, vagy produktumaik ellen is termelődhet antitest, ami szintén magasabb titerben mutatható ki. A *Pseudomonas fluorescens* elleni I2 antitest emelkedése 54-62%-ban fordul elő. Az anaerobok szerepére utal a *Bacteroides caccae* TonB-linked outer membrán protein (OmpW) IgA antitest emelkedése.

A szerzők 242 CD-s beteg szérumában mérték meg ezen bakteriális antitestek szintjét. Az ASCA felnőttekben 58%-ban, gyermekekben 17%-ban volt emelkedett. Az anti-I2 ill. OmpW 70% ill. 65%-ban volt magasabb biopsziával igazolt CD-ben.

Érdekes a három marker (ASCA, I2, OmpW) összesítése. A CD-s betegek 90%-ában a három közül legalább egy antitest szint emelkedett volt.

Ezen eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy az IBD-hez hasonlóan CD-ben is lehetséges, hogy a nyálkahártyakárosodás létrejöttében a kommenzális bélflórának, a veseszületett és/vagy szerzett mucosa immunitás dysregulációjának is szerepe lehet.

A diétára nem reagáló coeliakia pontos aránya nem ismert, de becslések szerint a hasmenés megmarad a coeliakiás (CD) betegek 17%-ában a gluten megvonása után is. A diétahiba természetesen a panasz leggyakoribb oka, azonban az esetek egy részében a vékonybél bakteriális kontaminációja

(SIBO) tételezhető fel. Tursi 2003-ban megjelent tanulmányában laktulózzal végzett H₂ kilégzési teszt alapján a panaszos CD-s betegek 66%-t tartotta bakteriálisan kontaminátnak. Rubio-Tapa és mtsai. a vékonybél nedv quantitativ vizsgálata alapján diagnosztizálták a SIBO-t és írtak közleményt (4). 149 beteget vizsgáltak, akik közül 79-nek voltak tünetei. A panaszos betegek közül 14-ben (9,3%) mutattak ki SIBO-t. A panaszmentes CD-sok között egy ilyen eltérést sem találtak. Vizsgálatuk alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a SIBO még a panaszos CD-s betegekben is csak viszonylag ritkán fordul elő és ha jelen van, akkor sem az egyetlen tényező, ami a panaszokért felelős.

Vékonybél bakteriális kontamináció

A vékonybél bakteriális kontamináció (SIBO-small intestinal bacterial overgrowth) különböző súlyosságú lehet, súlyosabb formájában hasmenéshez, malabszorpcióhoz vezet. Rana és Bhardwaj cikke minden szempontból jó összefoglalás (5). Kiemelendő belőle, hogy az etiológiát részletesen tárgyalja, ami azért hasznos, mert a köznapori orvosi gondolkodásban csak a vak-bélkacs, valamint vékonybél obstrukció a két legfőbb ok, ami alapján SIBO-ra gondolunk. A cikkben egyéb hajlamossító tényezők is tárgyalásra kerülnek.

1. Farnesoid X receptor (FXR) az epesavak nukleáris receptora, az ileumban védő szerepet játszik a bakteriális túlnövekedéssel és nyálkahártya-károsodással szemben. Úgy tűnik, hogy központi szerepe van a terminalis ileum védelmében.

2. Az achlorhydriát általában SIBO-ra hajlamossító tényezőnek tekintjük. A gyógyszer (PPI) okozta savcsökkenés nem vált ki malabszorpciót, de a duodenumban a baktériumok száma lehet magasabb.

3. Idős korban tünetmentes SIBO előfordulhat. Különösen a közösségben élő idős emberek soványabbak, BMI-jük alacsonyabb az elvárnál. Általában elmondható, hogy idős korban a fel nem ismert SIBO a malnutríció oka lehet. Hajlamossító tényező a csökkent intestinis motilitás, diverticulosis, csökkent savtermelés, esetleges korábbi műtétek.

4. Májcirrhosisban a SIBO a szisztémás endotoxaemiával hozható összefüggésbe. Megváltozik a bél motilitása és a bél permeabilitása is. A bakteriális transzlokáció a spontán bakteriális peritonitis kialakulásának oka lehet.

5. Diabetes mellitusban a krónikus hasmenést az esetek 43%-ában SIBO okozza. A hypomotilitás neuropathia következménye.

6. HIV esetén az opportunista vékony- és vastagbélfertőzés gyakori és súlyos hasmenéshez, malabszorpcióhoz is vezethet.

7. Sclerodermia esetén a vékonybél is érintett lehet. Ilyen esetben alakul ki hajlam a SIBO-ra.

8. Coeliakia esetén viszonylag gyakori a SIBO, ami a tartós panaszok fennmaradásában szerepet játszhat.

9. Pancreatitisben a maldigesztio vezethet bakteriális kontaminációhoz.

10. Egyéb: Rheumatoid arthritissel, irradiációs enteritissel is társulhat SIBO. Sok esetben funkcionális betegségekben is megfigyelhető a vékonybél bakteriális kontaminációja.

A cikk szerzői jól összefoglalják az ismert diagnosztikus módszereket és terápiás lehetőségeket is.

A vékonybél bakteriális kontaminációját (SIBO) H₂ kilégzési teszt alapján valószínűleg többször mondjuk ki, mint ahányszor valóban jelen van, vagy klinikai jelentőséggel bír. A korábban említett coeliakiás dolgozat erről is szól. Carrara és mtsai 127 IBS-ben szenvedő beteget vizsgáltak meg. (6) 43%-ban találtak pozitív laktulóz tesztet. Ennek alapján a szerzők fontosnak tartják a vizsgálatot és pozitív esetben a kezelést IBS-ben. Figyelemreméltó viszont a közleményben, hogy klinikai tüneteket feldolgozva nem találtak lényeges eltérést a SIBO+ és SIBO- betegek között.

Táplálás

Az immunitás-növelő tápanyagok jótékony hatását klinikai és kísérleti munkákban is leírták már. Ezen diéták L-glutamint, L-arginint, Ω -3 zsírsavakat tartalmaznak. Hatásuk függ a tápszer összetételétől, a beadás módjától (enterális, parenterális), de az alkalmazás időpontjától is. (korai, vagy késői). Különösen hasznosnak tartják bármilyen súlyos megterhelés (műtét, trauma, sepsis stb) kezelésében. Matheson és

mtsai. az enterálisan adott glutamin hatását vizsgálták patkányban és a gastrointestinális vérkeringés változását mérték. Azt tapasztalták, hogy az enterális glutamin csökkenti a tápanyagok okozta abszorptív hyperaemiát. Ennek oka valószínűleg, hogy az enterocyták számára direkt tápanyag ellátást biztosít, ezáltal csökkenti az enterocyták metabolikus stimulációját (adenosine, NO, pH, CO₂ stb). Ez a megfigyelés részben magyarázza a klinikai tanulmányok eltérő eredményeit parenterális vs. enterális glutamin adás után (pl.csontvelő transzplantáció) (7).

A rövidbél szindróma (SBS) rendkívül nagy klinikai problémát jelenthet, a betegek tartós parenterális táplálásra szorulhatnak. A colon adaptációja némi kompenzációt jelenthet. A vastagbél ezen képessége klinikai tanulmányokból ismert. Az enterális tápanyaghoz adott rostot a colon baktériumai fermentálják rövid-láncú zsírsavakká, ami részben energiaforrás, részben trofikus ingert jelent a vastagbél sejteknek. A növekedési hormon (GH) szintén hatással van a maradék bélre SBS-ben. A DNS és RNS szintézis stimulálásával elősegíti a sejt proliferációt, a kripták növekedését. A kínai szerzők patkánymodellben a rost és HG együttes adását kombinálták. Megfigyelésük szerint ez a kezelés javította rövidbél szindrómában a colon morfológiai és funkcionális adaptációját, így megkönnyítette a napi energiaszükséglet biztosítását (8).

Egyebek

Az alacsony dózisú aszpirin (75-325 mg) terápia a cardiovascularis betegségek primer és szekunder prevenciójának széles körben alkalmazott gyógyszere. Ismert, hogy a gasztrointesztinális vérzések számát megduplázza. Általában nagyobb figyelmet fordítunk a felső GI vérzésekre, bár kimutatták, hogy a rendszeres NSAID szedők kétharmadának szubklinikus vékonybél enteropathiája van. (Silverstein 1995.) A tartós gyógyszereszedés vérzést és fehérjevesztést is okozhat. A korábban csak a széklet vér, calprotein, neutrophil citoszolikus protein kimutatásával igazolt enteropathiának ma direkt bizonyítékát találjuk kapszula enteroszkópiával, ballonos enteroszkópiával. (erosiok, fekélyek, vérzés, diaphragma szerű stricturák). Érdekes, hogy az alacsony dózisú aszpirin szedése a kapszulás enteroszkópos tapasztalat szerint főleg az ileumban okoz hámihiányt.(Leung, Lancet 2007) Shiotani és munkatársai áttekintik az emésztőrendszert és ismertetik az alacsony dózisú aszpirin hatását annak egyes részeire (9).

Az eosinophil gastroenteritis (EG), vagy eosinophil gastrointestinal disorders (EGID) igen változatos klinikai formában jelenhet meg attól függően, hogy mely szervet/ket érint a folyamat, valamint milyen mélységű az eosinophil infiltráció. A lokalizáció alapján előfordulhat eosinophil oesophagitis, gastritis, enteritis, proctocolitis, illetve ezek kombinációi. Mindkét nemből és minden életkorban találkozunk vele, de leggyakrabban 30 éves kor körül kerül felismerésre. Jellemző az egyéni, vagy családi allergiás anamnézis. Lehet primer (allergiás), vagy szekunder. A gyulladást a Th2 típusú válasz jellemzi. Khan és Orenstein közleménye (10) széles körű áttekintést nyújt a klinikumról, diagnosztikáról és a terápiáról is.

A klinikai megjelenés lehet jellegtelen (pl. visszatérő hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés), de drámai is (pl. gyomorfekély perforáció). Sokszor hosszú időbe telik a betegség felismerése. A gyomor 26-81%-ban, a vékonybél 28%-100%-ban lehet érintett akár izoláltan is a különböző tanulmányok szerint.

A betegség súlyossága nagyban függ attól, hogy az eosinophyl infiltráció csak a mucosát, vagy a submucosát, esetleg a serosat is érinti. A diagnózis felállításában a klinikai tünetek, a perifériás eosinophylia (50-100%) és a szövettani vizsgálat nyújt segítséget. Súlyos esetben a malabszorpció klinikai és laboratóriumi jelei is megfigyelhetők. Fontos a kiterjedt allergiológiai vizsgálat.

A differenciál diagnózisban a fertőzések jönnek szóba elsősorban. Ezek közül is legfontosabb a parazita-fertőzés, de a helicobakter pylori és a cytomegalovírus is okozhat hasonló képet. Gyógyszerek (interferon, gemfibrozil, enalapril, carbamazepine, stb) allergiás válaszként gastrointestinalis eosinophyliát válthatnak ki. Ugyancsak szóba jön elkülönítendő kórképként néhány kötőszöveti betegség, vasculitis, esetleg IBD.

A kezelés akkor egyszerűbb, ha fertőzés, vagy allergia bizonyítható. Ebben az esetben oki kezelés lehetséges. Tünetei kezelésként a szisztémás szteroidok rendszerint átmeneti jó hatást eredm-

nyeznek. Az antihistaminok rendszerint nem hatnak jól. Biológiai kezeléssel (anti-interleukin-5, anti-IgE) kísérletek folynak.

A szájon át történő immunizáció sok esetben nem lehetséges, mert a portális rendszer védőgátat jelent a kórokozók, illetve antigéneik ellen. Gómez és mtsai érdekes lehetőséget írnak le, nevezetesen transzgén növények alkalmazásával látnak elvi lehetőséget a hagyományos injekciós vakcináció kiváltására (11). Olyan transzgén burgonyát etettek egérrel, ami a Newcastle betegség vírusának immunogén proteinjét kódoló gént expresszált. Megfigyelésük szerint az alkalmazott transzgén burgonyának többféle immunogén hatása kimutatható. Az eredmények egyelőre óvatosan értékelendők, de érdekes elvet vetnek fel.

Irodalom:

1. *Briani, C; Samaroo, D; Alaedini, A:* Celiac disease: From gluten to autoimmunity.: Autoimmunity Reviews, 2008,. 7, 644-650.
2. *Kemppainen, T A.; Heikkinen, M T.; Ristikankare, M K.et. al.:* Unkilned and large amounts of oats in the coeliac disease diet: A randomized, controlled study. Scand J Gastroenterol, 2008, 43, 1094-1101.
3. *Ashorn, A., Raukola, H., Vúlineva, T. et al.:* Elevated Serum Anti- *Saccharomyces cerevisiae*, Anti-I2 and Anti-OmpW Antibody Levels in Patients with Suspicion of Celiac Disease, .J Clin Immunol, 2008. 28. 486-494.
4. *Rubio-Tapia, A., Barton, S.H., Rosenblatt, J.E., et al.:* Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth diagnosed by quantitative cultura of intestinal aspirate in celiac disease. J Clin Gastroenterol 2008. aug.
5. *Rana, S. V., Bhardwaj, S. B.:* Small intestinal bacterial overgrowth.Scand J Gastroenterol, 2008, 43, 1030-1037.
6. *Carrara M, Desideri S, Azzurro M, et al.:* Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. Rev Med Pharmacol Sci 2008. 12.197-202.
7. *Matheson PJ, Harris BT, Hurt RT, et al.:* Enteral glutamine supplementation impairs intestinal blood flow in rats. Am J Surg, 2008. 196. 293-299.
8. *Xu J, Zhong Y, Jin D, Zhang H, Wu Z:* Effect of dietary fiber and growth hormone on colonic adaptation in short bowel syndrome treated by enteral nutrition. World J Surg, 2008. 32, 1832-1839.
9. *Shiotani A; Kamada T; Haruma K J:* Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future. Gastroenterol, 2008; 43. 581-588.
10. *Khan S, Orenstein SR.:* Eosinophilic gastroenteritis. Gastroenterol Clin N Am, 2008. 37, 333-348.
11. *Gómez, E; Chimeno Zoth, S; Carrillo, E, et al.:* Mucosal immunity induced by orally administered transgenic plants. Immunobiology, 2008, 213. 671-675.