

Marosvásárhelyi 1. sz. Gyermekgyógyászati Klinika (vezető: dr. Pap Zoltán egyetemi előadótanár, az orvostudományok doktora), Gyógyszervállalat (vezető: dr. Kacsó Albert, gyógyszerész doktor)

**A DIZAHARIDÁZÉK MENNYISÉGI MEGHATÁROZÁSA JEJUNUM NYÁLKAHÁRTYÁBÓL, GLUTEN SZENZIBILIS ENTEROPÁTIÁBAN (GSE) SZENVEDŐ GYERMEKEKNÉL**

Pap Z., Pap Júlia Margit

A vékonybél kórélettana, kórszövettana és klinikuma két évtizeddel ezelőtt még a medicina tisztázatlan területe volt. A gasztroenterológia fejlődése gyökeres változásokat hozott e téren: gazdag klinikai megfigyelés gyűlt össze, melynek kapcsán lehetővé vált számos, eddig nem ismert klinikai entitás — többek között a GSE (coeliákia) — elkülönítése.

A vékonybél kórszövetvettani kutatásait nagymértékben akadályozta az a tény, hogy exitus után, önmészítés következtében a bélenzimek tönkremennek. Ezért nem ismerték pontosan a vékonybél normális és kóros szerkezetét.

Az 1959-ben bevezetett peroralis jejunum biopszia (Margaret Shiner módszere) lehetővé tette embernél is az „in vivo“ végzett hisztomorfológiai vizsgálatokat. A módszert többen módosították és ma már széles körben alkalmazzák. GSE-ben rutinszerű vizsgálattá vált (2, 14, 16, 18, 19).

A biopszia segítségével nyert bélnyálkahártya darabkából, hisztomorfológiai vizsgálattal, mennyiségileg is meg lehet határozni az abban található enzimeket.

Ismeretes, hogy a bélnyálkahártya felületét az azt kefeszerűen („brush-border“) beborító bélbolyhok jelentősen megnövelik. Ezek belsejében nagyszámú gliko- és proteolitikus enzim van, melyeknek döntő szerepük van a különböző tápanyagok lebontásában és felszívódásában (1, 2, 21, 24, 25, 26).

Közülük fontos szerepet játszanak a dizaharidázok, amelyek lebontják a dizaharidokat (laktóz, maltóz, zaharóz), ezek ugyanis nem tudnak áthatolni a bélnyálkahártyán, csak az monozaharidok (glukóz, fruktóz, galaktóz), amelyek már felszívódnak. Ezen enzimek valamelyikének hiánya vagy csökkent mennyiségben való termelődése felszívódási zavart okoz, mely klinikailag enteropátiás tünetként jelentkezik, mint az illető dizaharidával szembeni intolerancia.

Ezen enzimek elsődleges, kongenitális hiánya mellett (mely ritka), gyakoribb a dizaharidázok különböző hatásokra létrejött, másodlagos, mennyiségi csökkenése. Mivel az enterociták a bélnyálkahártya legkülső, széli részeiben találhatók, igen sérülékenyek és mennyiségük szoros kapcsolatban van a bélepitélis morfofunkcionális állapotával (1, 11, 17, 22).

A másodlagos dizaharida intoleranciának számos formája ismeretes (sprue, parazitozisos, lambliazis, Whipple-kór, hosszas antibiotikum kezelés, főleg neomicinnel stb.) (8, 10, 18).

A továbbiakban ismertetjük vizsgálati eredményeinket. A jejunumból, biopsziával nyert bélnyálkahártya dizaharidázainak mennyiségi meghatározását 50 gyermeknél végeztük el. Hazai szakirodalomban ilyen vizsgálatokra vonatkozólag nem találtunk adatokat sem felnőtteknél sem gyermekeknél.

### Vizsgálati anyag és módszer

Vizsgálatainkat 50 (12 fiú és 38 lány) gyermeknél végeztük. Életkoruk 1,2—13 év. Klinikailag enteropátiás tüneteket észleltünk valamennyinél: étvágytalanság, súlycsökkenés, krónikus hasmenés, fizikai fejlődésben való visszamaradás. 20 gyermeknél nem történt előzetes klinikai kivizsgálás, a többi 30 már feküdt kórházban betegsége tisztázása végett. Utóbbiak közül 24-nél, a klinikai tünetek alapján és a biopszia útján nyert nyálkahártya-darabkák hisztomorfológiai vizsgálatával a GSE diagnózisát állítottuk fel.

Ezen betegeknek szigorúan gluten mentes diétát írtunk elő, ennek időtartama 2—8 év volt vizsgálatainkig. 10 gyermek nem tartotta be elég pontosan az előírt diétát. Az előzőleg kivizsgálatlan 20 gyermek a klinikai

felvételig normális táplálékot kapott. A biopsziát ehgyomorra végeztük Wathson-kapszulával, előzetesen nyugtatóként a gyermekek fenobarbitált kaptak. A bélnyálkahártyát a jejunum első szakaszából nyertük. A kapszula helyét, kb. másfél órával a szonda lenyelése után, röntgen-átvilágítás segítségével állapítottuk meg. Ez idő alatt a perisztaltika segítségével a kapszula eljutott az előbb jelzett helyre. A szonda előrehaladását a béllumenben 1 fioła papaverin és 1 fioła miostin per os adásával segítettük elő.

Az így nyert nyálkahártya-darabkát kiterítettük és két részre osztottuk. Az egyiket sztereomikroszkóppal vizsgáltuk és így tájékozódunk a bélbolyhok állapotáról és aspektusáról, majd ezt a darabkát, hisztomorfológiai vizsgálat céljára  $10^{-6}$ -os formalinba helyeztük.

A másik darabot Parafilm-be csomagoltuk, hogy így megvédjük a kiszáradástól és  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. Ezt használtuk fel az enzim-vizsgálatokhoz. A meghatározásokat Dahlquist módszerével végeztük. A módszer lényege, hogy a bélnyálkahártya homogenizátumot egyenként összehozzuk ismert koncentrációjú dizaharidokkal és a keletkezett glukózt, amely a dizaharidok lebomlása kapcsán szabadult fel, fotometriás úton mennyiségileg mérjük. Így lehetségessé válik a maltáz-, zaharáz-, laktáz-aktivitás mérése. E leolvasás 750 mm-es hullámhosszon történik. 1 N.E. megfelel azon enzim mennyiségének, amely 1 perc alatt  $37^{\circ}\text{C}$ -on 1 mmol glukózt szabadít fel a szubsztrátumból. Az enzim-aktivitást, mint specifikus aktivitás 1 g nedves szövetre vonatkoztattuk.

### Eredmények és megbeszélések

Az első enzim-vizsgálatokat bélnyálkahártyából Dahlquist és társai végezték 1969-ben. Ő észlelte és közölte az első veleszületett laktáz-intoleranciát. Módszerét később számos szerző alkalmazta (1, 7, 13, 14).

Egészségeseknél a normális értékeket az 1. táblázat tartalmazza (NE g nedves szövet).

1. táblázat

Dizaharidázok értékei egészséges gyermekeknél  
(NE g nyers jejunum nyálkahártya)

Szerzők	Laktáz	Maltáz	Zaharáz
Anderson és mts.	3,6 (1,3—6,2)	18,7 (9,5—28)	7,8 (2,6—13)
Arthur és mts.	3,5 (1,4—5,7)	20,9 (17,9—24,5)	7,5 (5,5—9,2)
Townley és mts.	2,9 (0,9—7,3)	18,0 (7,5—35,2)	5,1 (1,9—10,3)

Anderson úgy vélte, hogy a fenti értékek normális körülmények között állandóak. Később bebizonyosult, hogy több paramétertől függően változnak. Így pl. Rey, Niessen és mások észlelése szerint, a laktáznak születéskor a legmagasabb a koncentrációja, később fokozatosan csökken. Ér-

téke — felnőtteknél — függ az étkezéstől (*Cuatrecasas*), ugyanis magasabb értékeket találtak nagyobb mennyiségű tejet fogyasztó egyéneknek.

Az élet első 18 hónapjában a zaharáz és maltáz szinten fokozatosan csökken, ezután a laktázzal ellentétben fokozatosan nő, míg eléri a felnőtt értékeit. Állítólag fajszerinti különbségek is vannak.

Kóros körülmények esetén a különböző dizaharidázok aktivitása csökken vagy teljesen hiányzik. Hiányuk lehet elsődleges (kongenitális) vagy másodlagos, ahogy erre már rámutattunk. A másodlagos sokkal gyakrabban fordul elő a vékonybél különböző megbetegedéseiben. Az elsődleges, kongenitális hiány rendszerint csak egy dizaharidázra vonatkozik és nem kíséri a vékonybél morfológiai elváltozása. a másodlagos formáknál viszont több dizaharidáz érintett és legtöbbször a vékonybél hisztomorfológiai elváltozásai is fellelhetők.

Ami a GSE-t és az e kórkép kapcsán észlelt dizaharidáz változásokat illeti, már *Herter* észlelte, hogy a florid coeliákiában szenvedő betegek nem tolerálják a nádcukrot. *Fanconi* 1928-ban, teljesen empirikus észlelések alapján, egy banánból és fehérjedús tejből álló diétát javasolt és mivel e tápszerekből hiányzott a laktóz, igen jó eredménnyel alkalmazták (id. 1).

Mennyiségi vizsgálatok kimutatták, hogy coeliákiában a dizaharidázok aktiválása jelentősen csökkent. Elsősorban a laktáz, mely a florid szakaszban is igen hosszú ideig hiányozhat a gluten tartalmú élelmiszerek teljes kizárása után is, hónapokig vagy akár évekig is igen alacsony szinten maradhat, holott a bélnyálkahártya-elváltozások már részben vagy teljesen regenerálódtak (19, 26).

*Shmerling* hasonló megállapításra jutott, hangsúlyozta a laktáz nagyfokú csökkenését. Erre utal a coeliákia florid fázisában a laktáz maltáz arányának a normális 0,41 értékéről 0,21-re való csökkenése. Szerinte a hisztomorfológiai elváltozások párhuzamosak a funkcionálisokkal, az enzimek közül csupán a laktáz aktiválás mutat nagyobb fokú csökkenést (2. és 3. táblázat).

*Wackenier, Howdle, Stafford* kimutatták, hogy a laktázhiány coeliákiában — azoknál a betegeknél, akik laktázban gazdag diétát kapnak —

## 2. táblázat

Dizaharidáz értékek. 50 GSE-ben szenvedő gyermekeknél és néhány más megbetegedésben

Kórisme	Esetek száma	Dizaharidáz értékek		
		L. (1,0—6,2)	Z. (2,6—13)	M. (9,5—28)
Kezeletlen GSE (új eset)	31	0,28	2,50	7,56
2 éven át kezelt GSE	19	1,10	3,64	8,69
GSE+Giardiozis	2	0,32	12,4	10,7
Giardiozis	8	0,50	6,3	16,1
Acrodermatitis enteropatica	1	0,80	4,82	11,4
Gastritis hypacida	5	0,74	2,31	3,79
Egészséges (saját eset)	2	1,32	2,97	14,37

### 3. táblázat

Enzimhiány a szövettani eredményekkel összehasonlítva

Jenunum nyálkahártya szövettani eredménye		Teljes atrófia	Részleges atrófia	Normál kép
		18	22	10
Enzim érték csökkenés	Laktáz	18	16	5
	Maltáz	12	16	3
	Zaharáz	14	8	5

abban nyilvánul meg, hogy a székletek továbbá is erjedésségek maradnak és nem javulnak a gluten mentes diéta alkalmazása után sem.

Ezen megállapításokkal ellentétben, *Campbell* — aki egyébként ugyanazokat az elváltozásokat észlelte a coeliákia florid szakaszában mint az előzőleg említett szerzők. — a gluten mentes diéta bevezetése után az enzimaktivitás gyors, már 6 hét utáni normalizálódását észlelte. Egyedül a laktáz marad normális értékek alatt, de ez az enzim is bizonyos fokú aktivitás növekedést mutat. A szerzőknek az a véleménye, hogy a funkcionális enzim-változások megelőzik a hisztológiákat és így érzékenyebben jelzik a gyógyulást, mint a mikroszkópikus kép (5, 26).

#### Következtetések

Eredményeink alapján megállapítható, hogy csaknem valamennyi megvizsgált gyermeknél az általunk kimutatott összes dizaharidázok csökkentek (laktáz, maltáz, zaharáz), legnagyobb mértékben a laktáz.

Azoknál a coeliakiás betegeknek, akik már egy ideje gluten nélküli diétát kaptak, a maltáz és zaharáz aktivitása a normális értékek legalsó határán volt.

A legalacsonyabb értékeket a 31 nem kezelt coeliakiás betegnél észleltük.

A gluten mentes diéta időtartamával párhuzamosan nem tapasztaltuk a dizaharidázok jelentős emelkedését. Meg kell jegyezzük, hogy továbbra is fennálltak a hisztomorfológiai elváltozások is (az atrófia vagy subatrófia), amelyek arra utalnak, hogy a szülők állításával ellentétben, a diétát nem tartották be.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy a biopszia útján nyert bél-nyálkahártyából a dizaharidázok mennyiségi meghatározásával, értékes adatokat nyerünk a GSE diagnózis felállításához és a kezelés folytán alkalmazandó diétára vonatkozóan.

GSE-ben a sorozat-vizsgálatok értékes adatokat szolgáltatnak a betegség lefolyását illetően, mivel a funkcionális változások hiven tükrözik az enterocita morfológiai állapotát.

#### Irodalom

1. *Anderson Ch. M.*: Curr. pediat. Ther. (1976), 4, 227; 2. *Bender W. S.*: Internist (1976), 17, 169; 3. *Bender W. S.* Deutsch. Arzteblatt (1974), 5, 281; 4. *Berg N. O.*: Scand. J. Gastroent. (1974), 703; 5. *Campbell C. B.*: Aust. N. Z. J. Med. (1972), 3, 220; 6. *Cautrecasas P.*: Lancet (1965), 1, 14;

7. *Dahlqvista A.*: Anal. Biochem. (1968), 22, 99; 8. *Dahlqvista A.*: Acta paediat. Scand. (1970), 54, 621; 9. *Gudman H. E.*: Med. Klin. (1976), 7, 261; 10. *Holzel A.*: Lancet (1946), 11, 1862; 11. *Howdle P. D.* és mtsai.: Gastroentn. (1981), 80, 3, 442; 12. *Jos J. Rey*: Arch. franc. Péd. (1972), 29, 7, 681; 13. *Krainik H. G.* és mtsai.: Helv. Paed. Acta (1959), 14, 124; 14. *Niessen K. H.*: Gastroenterol. (1975), 6, 564; 15. *Nordio S.*: Ann. Paediat. (1965), 3, 204; 16. *Pap Z.*: Pediaatria (1978), 27, 4, 313; 17. *Prader A., Schmerling D. H., Hadorn B.*: Lancet (1966), 1, 1734, 435; 18. *Rey J., Frezal J., Lamy M.*: Lancet (1966), 1, 7435, 494; 19. *Rey J.*: Arch. franc. Péd. (1967), 24, 65; 20. *Schiner Margot*: Lancet (1956), 1, 6906, 17; 21. *Schmerling D. H.* és mtsai.: Helv. Paed. Acta (1964), 19, 6, 507; 22. *Stafford R. J., Grand R. J., Watkins I. B., Hyams J. S.*: J. Pediat. (1980), 97, 4, 609; 23. *Sterchi E. E., Green J. R., Lentze M. J.*: J. Pediat. (1981), 135, 3, 334; 24. *Turcanu L.*: Gastroenterologie pediatică. Ed. Facla, Timișoara, 1975, 148; 25. *Wacke-nier J. P.*: Rev. Pediat. (1975), 1, 21; 26. *Welsh J. D.*: Arch. int. med. (1969), 33, 123.

Z. Pap, Júlia Margit Pap

**ASSAY OF DISACCHARIDASES IN THE MUCOUS MEMBRANES OF THE JEJUNUM IN CHILDREN SUFFERING FROM GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY (GSE)**

In 50 GSE cases we have determined the values of lactase, maltase and saccharase in the mucosa of the jejunum.

Our results show that nearly in all the children examined by us all the disaccharidases assayed had reduced values, especially that of lactase.

In the coeliakia cases which had been on a diet without gluten for some time the maltase and saccharase activities were at the lowest limits of normal values.

The lowest values were noted in the 31 untreated GSE patients.