

Gluténszenzitív enteropathia: technikai megfontolások az antiendomysium ellenanyag vizsgálatához

Korponay-Szabó Ilma
Lőrincz Margit
Sashegyi Julianna

B. Kovács Judit
Körmendy Miklós

TECHNICAL CONSIDERATIONS TO THE ANTI-ENDOMYSIUM ANTIBODY ASSAY
INTRODUCTION – Anti-endomysium antibody and its equivalent anti-jejunum antibody were investigated in 5000 and 3444 serum samples, respectively.
PATIENTS AND METHODS – 2928 persons, among them 441 are known gluten intolerant patients (170 coeliac disease proven by gluten challenge, 95 dermatitis herpetiformis, 176 suspected coeliac disease with at least one jejunal biopsy result showing severe villous atrophy); 251 by biopsy proven non coeliac children served as controls. The mentioned antibodies were detected by indirect immuno fluorescence in IgA (in IgA-deficient persons also in IgG) subclass.

RESULTS – Specificity of both anti-endomysium and anti-jejunum antibody results was 100% for gluten-intolerance. Sensitivity in gluten consuming patients was: 100% in proven coeliac disease (66/66), 92,4% (61/66) in dermatitis herpetiformis and 85,9% (110/128) in suspected coeliac disease. 13,5% of all sera contained aspecific IgA-stainings of the following types: anti-smooth muscle, basement membrane, pemphigoid-like and anti-nuclear faktor like antibodies. Simultaneous positivity for anti-endomysium and aspecific antibodies occurred too. Assessment accuracy have been improved with the use of 8–10 microns thick tissue sections.

CONCLUSIONS – Detection of this specific autoantibodies merits first line use in the diagnosis of gluten sensitive enteropathy, but specialized laboratory centers are needed to overcome technical pitfalls.

BEVEZETÉS – A szerzők az antiendomysium és az ezzel ekvivalens anti-jejunum ellenanyag jelenlétét vizsgálták 5000 illetve 3444 vérmintában.

BETEGEK ÉS MÓDSZER – 2928 személy, köztük 441 ismert gluténérzékeny beteg (170 gluténterheléssel bizonyított coeliakia, 95 dermatitis herpetiformis és 176 úgynevezett coeliakia-suspect beteg, akinek anamnézisében a vékonybél-biopszia szerint legalább egy súlyos boholyatrófia szerepel), valamint 251 biopszia szerint nem coeliakiás (kontroll) gyermek. A fenti, IgA-alosztályú (IgA-hiányos betegeknel kiegészítőleg IgG is) ellenanyagok kimutatása indirekt immunfluoreszcens módszerrel történt.

EREDMÉNYEK – Az antiendomysium ellenanyag és az anti-jejunum ellenanyag specifitását gluténintoleranciára 100%-nak találták. Szenzitivitásuk – gluténfogyasztás mellett – igazolt coeliakia esetén 100% (66/66), dermatitis herpetiformisban 92,4% (61/66), coeliakia-suspect betegeknel 85,9% (110/128) volt. Az összes vérminta 13,5%-ában az alábbi aspecifikus IgA-festődések fordultak elő: simaizom, bazálmembrán, pemphigoid és antinukleáris faktor-szerű ellenanyag. E savók egy része egyidejűleg antiendomysium ellenanyagot is tartalmazott. A reakció megítélhetőségét 8–10 mikron vastag metszetek használata jelentősen javította.

KÖVETKEZTETÉS – A tárgyalt specifikus autoantitestek kimutatása elsőrendű fontosságú a gluténszenzitív enteropathia diagnosztikájában. A megfelelő, technikai nehézségeket is figyelembe vevő értékeléshez specializált, nagyforgalmú centrumok szükségesek.

Correspondence:
Ilma Korponay-Szabó
Heim Pál Children's Hospital
1089 Budapest, Üllői út 86., Hungary

Levelezési cím:
dr. Korponay-Szabó Ilma
Heim Pál Gyermekkorház
1089 Budapest, Üllői út 86.

coeliac disease, dermatitis herpetiformis,
gluten sensitive enteropathy,
anti – endomysium antibody,
anti – jejunum antibody

coeliakia, dermatitis herpetiformis,
gluténszenzitív enteropathia,
antiendomysium ellenanyag,
anti-jejunum ellenanyag

A gluténszenzitív enteropathia (GSE) kialakulásának patomechanizmusa még tisztázatlan. Ezt tükrözi, hogy a coeliakia (CD) definíciója évtizedek óta csupán azt a klinikai megfigyelést tartalmazza, hogy olyan permanens gluténintoleranciát értünk alatta, amely a vékonybélben súlyos boholyatrófiával jár (1). Mivel a súlyos boholyatrófia önmagában nem specifikus a coeliakiára, a betegség diagnózisának megállapításához a boholyatrófia kiváltásában a glutén oki szerepét kell igazolni, vagy más, hasonló boholykárosodást okozó betegségek fennállását kizárni. Mivel csecsemő- és kisdedkorban a tehéntejfehérje-intolerancia kizárása gyakorlatilag kivihetetlen, a European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) a diagnosztikus folyamat nemzetközi egységesítése érdekében az életre szóló gluténintolerancia kimondásához gyermekeknek a *pozitív* bizonyítási eljárást, a súlyos boholyatrófia gluténexpozícióval történő provokálását tartotta szükségesnek (1). A gluténterhelés rutinszerű alkalmazásának elhagyásáról szóló, főként etikai presszióra, statisztikai adatok alapján 1990-ben megfogalmazott új ESPGAN javaslatot (2) számos szaktekintély élesen bírálta (3), és alkalmazása – ellentmondásossága miatt – nem vált általánossá.

A gluténszenzitív enteropathia diagnosztikájában számos eljárás, így a szérum antigliadin (AGA) és antireticulin ellenanyag (ARA) meghatározása (4-9), a vékonybélben a gamma/delta receptőrral bíró T-sejtek számának magasabb volta (10), a mucosasejtek gliadin jelenlétére adott abnormis in vitro válaszainak vizsgálata (11) rendelkezik 90 % feletti specificitási és szenzitivitási mutatókkal illetve szignifikáns eltérések regisztrálásának lehetőségével. Magas pozitív prediktabilitásuk ellenére, több vizsgálat együttes pozitivitása is csak statisztikai valószínűséget ad meg egy konkrét betegnél a coeliakia fennállására (3,12).

Az 1983-ban Chorzelski és munkatársai által leírt (13) antiendomysium ellenanyag (EmA) nevű IgA típusú autoantitestet és a Kárpáti által 1986-ban közölt (14), kimerítéses vizsgálatok szerint az antiendomysium ellenanyag vékonybélben kimutatott ekvivalensének is tekinthető úgynevezett anti-jejunum ellenanyagot (EmA-q) viszont több független munkacsoport is (9,15-20) 100%-ban specifikusnak találta a gluténérzékenységre. Ezért az antiendomysium ellenanyagot sokan a gluténszenzitív enteropathia specifikus szerológiai markerének és a gluténterhelés reménybeli alternatívájának tekintik (3,15). Ha ugyanis igazolható, hogy *kizárólag* gluténérzékeny egyénekben fordul elő, akkor kimutathatósága pozitív bizonyítéknak tekin-

tendő a gluténintolerancia fennállására. Mivel mások álpozitívnak minősített esetekről számoltak be (6,21,22), a módszer szélesebb körű bevezetésének mérlegelése és tényleges diagnosztikus értékének megállapítása előtt fontosnak látszik technikai nehézségeinek vizsgálata is. Ezzel kapcsolatos észrevételeinkről az elmúlt 5 évben kórházunkban végzett 5000 vizsgálat tapasztalatai alapján kívánunk beszámolni.

Betegek és módszerek

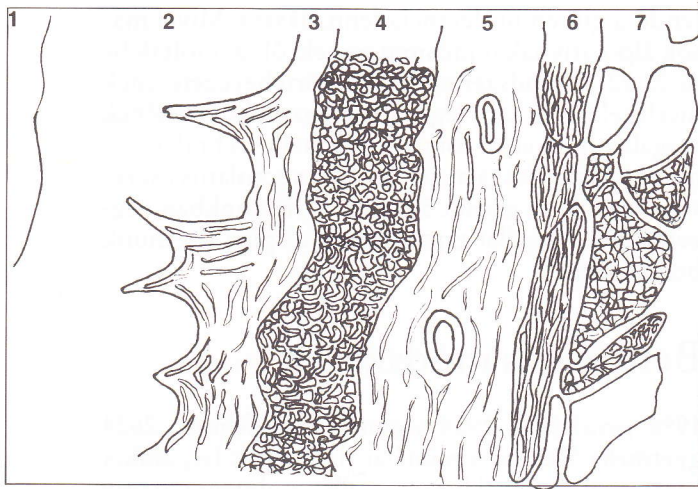
1988 januárjától 2928 személy (304 felnőtt, 2624 gyermek) 5000 savómintáját dolgoztuk fel, akiket gasztroenterológiai betegség, illetve gluténszenzitív bőrbetegség, dermatitis herpetiformis Duhring (DH) gyanúja miatt vizsgáltunk.

A betegek között gluténterheléssel igazolt coeliakiában 170, patognomikus bőr immunfluoreszcens vizsgálattal és vékonybél-biopsziával megállapított dermatitis herpetiformisban 95 beteg szenved. További 176 betegnél gluténfogyasztás mellett súlyos boholyatrófiát lehetett igazolni, a coeliakia pozitív bizonyítása azonban még nem fejeződött be; e betegek a továbbiakban a coeliakia suspecta (CS) megjelölést alkalmazzuk (1). Az első vékonybél-biopszia idején 18 évesnél idősebb volt közülük 21 beteg (16CS, 5DH).

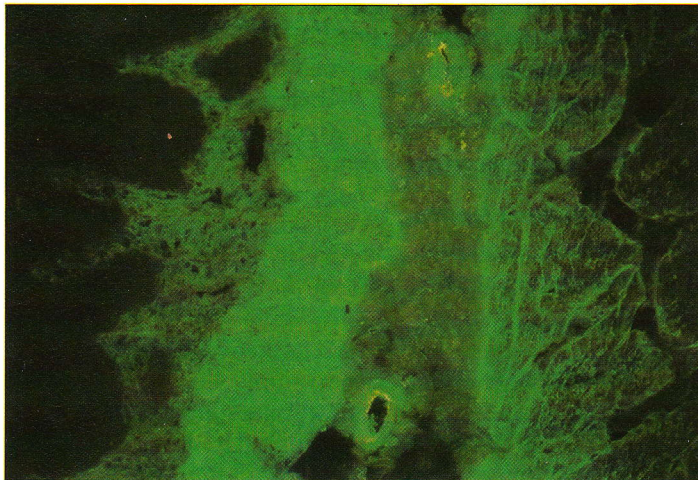
A fenti, összesen 441 gluténérzékeny beteg (I. csoport) többségénél antiendomysium ellenanyagvizsgálatokat ismételtelen is végeztünk a gluténmentes diéta és a gluténterhelés monitorizálása közben, közülük 260 betegnél volt lehetőség gluténexpozíció periódusában (kezeletlen állapot, szándékolt gluténterhelés, bevallott diétahibák) antiendomysium ellenanyag vizsgálatra (I/a csoport). 181 gluténérzékeny beteget (104CD, 48CS és 29 DH) azonban *csak* gluténmentesnek mondott étrend mellett volt módunk vizsgálni (I/b csoport). 251 gyermeknél (kontrollcsoport) a coeliakia fennállása vékonybél-biopsziás leleteik alapján kizárható (II. csoport), a végleges diagnózisokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az említett 692 betegnél ismertek olyan vékonybél-biopsziás leletek, amelyek alapján a gluténérzékenység kérdésében állást lehet foglalni, ezért a szenzitivitási és specificitási mutatók megadásához adataikat vettük alapul. 12 beteg az adatok hiányossága miatt a fenti csoportokba nem sorol-

dr. Korponay-Szabó Ilma
dr. B. Kovács Judit
dr. Lőrincz Margit
dr. Körmeny Miklós
dr. Sashegyi Julianna
Fővárosi Önkormányzat
Heim Pál Gyermekkorház
Budapest
Érkezett: 1993 május 28.
Elfogadva: 1993 november 24.

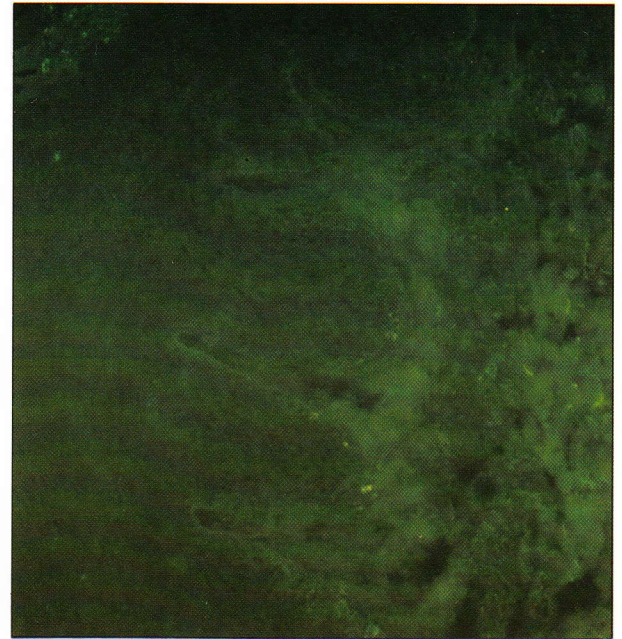
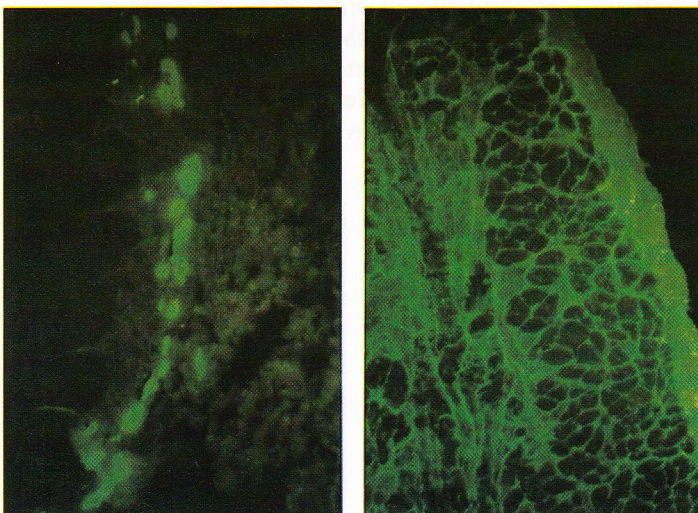


1. ábra



3. ábra

4. ábra



2. ábra

1. ábra

Sémás rajz a majomnyelöcső distalis szakaszának rétegeiről

1. lumen; 2. többrétegű laphám; 3. tunica propria (C); 4. tunica muscularis mucosae (A); 5. submucosa (D); 6. körkörös izomréteg (B); 7. hosszanti izomréteg.

2. ábra

Negatív EmA-reakció majomnyelöcső tunica muscularis mucosae rétegében

(Indirekt immunfluoreszcens reakció, IgA-FITC festés, eredeti nagyítás: 125x. A további szövettani ábrák ugyanilyen módszerrel és nagyítással készültek.)

3. ábra

Pozitív EmA-reakció majomnyelöcső distalis szakaszán, a szövetben részletezett komponensekkel

(8 μ m vastag metszet) A: tunica muscularis mucosae; B: tunica muscularis; C: tunica propria; D: érátmetzet a submucosában

4. ábra

Pozitív EmA-reakció majomnyelöcső proximalis szakaszán

a – tunica propria és muscularis mucosae réteg: a tunica muscularis mucosae endomysiuma intenzíven festődik, a C komponens (tunica propria) nem látható; b – a tunica muscularisban nagyobb kaliberű rostok átmetszetein hálószerű, a cirkuláris izomrétegben vonalas rajzolattal.

ható be (III. csoport) A többi 2224 személynél invazív vizsgálat klinikai indikáció hiányában (például családszűrés) nem történt (IV. csoport).

A vékonybél-biopsziákat gyermeknél is alkalmazható Watson-kapszulával a duodenojejunalis határról vettük, szövettani értékelésük a korábban leírtaknak megfelelően történt (23).

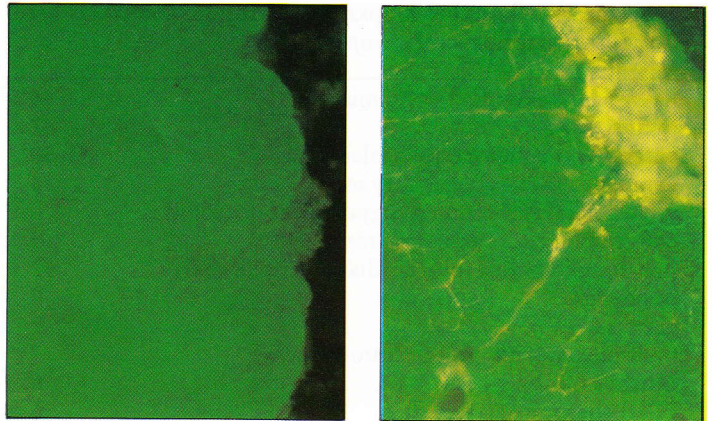
Minden betegnél meghatároztuk a szérum-össz-IgA-szintet (TinA quant kit, Boehringer illetve Immunochemical protein assay, Orion Diagnostica).

Az antiendomysium ellenanyag jelenlétét majomnyelősövön indirekt immunfluoreszcens módszerrel *Beutner* leírása (24) szerint vizsgáltuk.

A vérmintákat az immunfluoreszcens vizsgálatig $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. Minden savót 1:2,5 és 1:10 hígításokban vizsgáltunk, ennél magasabb titerű EmA vagy egyéb (aspecifikus) festődés esetén 10, 20, 40... 2560x hígítási sorral meghatároztuk a reakció végtiterét.

Szubsztrátként *Cercopithecus aethiops* (zöldmajom) 2 alfajához tartozó egyedekből származó nyelősövet használtunk, amelyet pufferoldatban (phosphate buffered saline, pH 7,37-7,4) mosás után a felhasználásig folyékony nitrogénben, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. OCT-be (Tissue Tek, OCT Compound, Miles Inc, USA) történt beágyazás után az immunfluoreszcens vizsgálat napján Reichert Cryocut-E kriosztáton frissen készített 5-10 μm vastag (a metszetvastagsággal összefüggő vizsgálatoknál 3-18 μm közötti vastagságú) fagyasztott metszetekkel dolgoztunk, amelyeket ismételt fagyasztásnak az értékelésig nem tettünk ki. Aspecifikus festődések elkerülésére fixálást nem alkalmaztunk. A metszeteket pufferben való 2 x 10 perc mosás után 30 percig a vizsgált savóhígításokkal szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd újabb 2 x 10 perc pufferes mosást követően 30 percig fluoreszcein izotiocianát (FITC)-konjugált, humán IgA ellen kecskében termelt, alfalánc-specifikus festékkel (Hyland Diagnostics, USA; Atlantic Antibodies, Baxter Deutschland GmbH, F/p molar ratio: 2,3-2,8 hígítás 1:40) festettük. Újabb 2 x 10 perc pufferben mosás után a metszeteket 1:1 arányú glicerin-foszfát pufferoldattal lefedve, Olympus BHTU-2 fluoreszcens mikroszkóppal értékeltük.

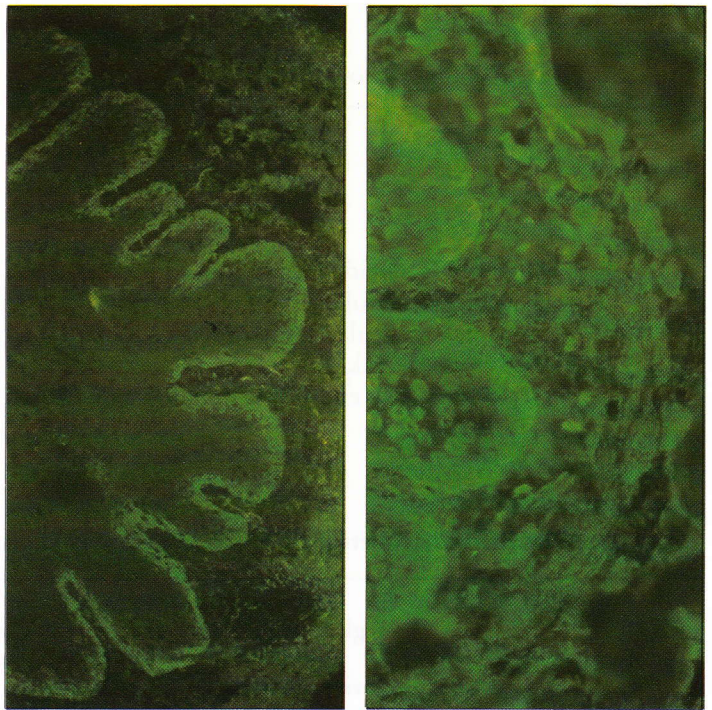
3444 savót (az összes vérminta 68,9%-át) párhuzamosan humán vékonybélsubsztráton is vizsgáltunk IgA típusú antiendomysium ellenanyag-ekvivalens (EmA-q) kimutatására (16,18). E célra 20-24. gestációs hétre született koraszülöttek halála után 2 órával eltávolított jejunumát használtuk, amelyet a majomnyelősövhöz hasonlóan kezeltünk. Az életkornak megfelelő hazai normál szérum-össz-IgA-értéknél alacsonyabb IgA-szintű (25) betegek savómintáinak (271 beteg 431 savója) vizsgálatára kiegészítőleg a humán foetalis vékonybélsubsztráton IgG-típusú, azonos gyártmányú FITC-konjugátumot is alkalmaztunk, IgG-típusú EmA-q detektálására (18).



5. ábra

Aspecifikus simaizom-ellenanyagok majomnyelőső tunica muscularis rétegén

a – simaizomrostok egynemű festődése; b – inhomogén citoplazmafestődés a simaizomrostok egy részén (megjegyzés: a sárga festődés háttérfestődés a perioesophagealis kötőszöveten).



6. ábra

Aspecifikus IgA-pemphigoid festődés majomnyelőső bazális hámsejtjein

7. ábra

Aspecifikus IgA-antinukleáris faktor festődés a majomnyelőső hámsejtjein, pemphigoid festődés a hám bazális sejtjeinek kontúrján és simaizom-ellenanyag a tunica muscularis mucosae rétegben

szítóleg a humán foetalis vékonybélsubsztráton IgG-típusú, azonos gyártmányú FITC-konjugátumot is alkalmaztunk, IgG-típusú EmA-q detektálására (18).

1. táblázat. A vékonybél-biopszia szerint nem coeliakiás betegek végleges diagnózisa (II. csoport, n=251)

bakteriális vékonybél-contaminatio	44
hyposomia	42
enteralis tehéntejfehérje-intolerancia	38
nem igazolódott coeliakia gyanú (nem coeliakia eredetű, gyógyult boholyatrófia)	38
congenitalis szukráz-izomaltáz defektus	19
posztinfekciós hisztológiai/diszacharidáz eltérés	12
duodenitis	8
giardiasis	7
multiplex nutritív protein-intolerancia	7
Morbus Crohn	6
gastro-oesophagealis reflux	6
malrotatio intestinorum	5
toddler's diarrhoea	3
neuronális intestinalis dysplasia	2
chylascites	1
intestinalis lymphangiectasia	1
hypophosphatasia	1
IgA-nephropathia	1
cystás fibrosis	1
B ₁₂ vitamin malabsorptio	1
sine morbo gastroenterologico	8

Pozitív EmA-reakció esetén az alábbi festődési komponensek láthatók:

A. A tunica muscularis mucosae a simaizomsejtek kontúrjának hálózatos, „lépesmészzerű” festődése, az endomysiumnak megfelelően (15, 26).

B. A két külső izomrétegen analóg, a simaizomrostokat körülvevő kontúrfestődés, az endo- és perimysium elhelyezkedésének megfelelően. Ez a hosszanti izomréteg keresztmetszetein a rostokat körülvevő hálózatos rajzolatként, a cirkuláris izomréteg átmetszetein körkörös, vonalas festődésként látható (15).

C. A tunica propriában a hámréteget lehorogonyzó rostoknak megfelelő, a hámpapillák közé betérjedő, „ujjszerű” festődés, amely többszörös, láthatóan a rostok lefutását követő rajzolat, és a tunica muscularis mucosae endomysiumának rostjaiban folytatódik.

D. A metszetbe került ératmetszetek (submucosa illetve a nyelőcső körüli kötőszövet) simaizomsejtjei és elasztikus rostjai körüli festődés (15) (2. és 3. ábra).

EmA-pozitívnak (EmA+) tekintettük a reakciót a fenti komponensek együttes jelenléte esetén vagy akkor, ha legalább az A és C pontban említett festődés egyértelműen látható volt. A külső izomréteg vagy egyes, főként legkülső rostjainak önmagában észlelhető kontúrfestődését az A és C pontban jelzett festődés hiányában nem minősítettük pozitív reakciónak. A pozitív EmA-q (EmA-q+) reakció a fentiekkel analóg endomysium- és érstruktúrákon az A, B és D komponensekhez hasonlóan látszik. A pozitívítás a tunica propriában a bolyhok tengelyében lévő kötőszövet festődéseként észlelhető (16, 18).

A majomnyelőcső-szubsztrátokon vizsgáltuk egyéb, gluténérzékenység fennállásával klinikai összefüggést nem mutató festődések morfológiai sajátosságait és gyakoriságát, valamint azt, hogy ezek milyen mértékben és milyen hígításokban

2. táblázat. Gluténérzékeny betegek globális EmA-értékelése ismételt vizsgálatok alapján

	I/a csoport gluténexpozíció mellett vizsgált betegek			I/b csoport** csak gluténmentesnek mondott diéta mellett vizsgált betegek			I. csoport összesítő		
	EmA + *	EmA-	összesen	EmA +	EmA-	összesen	EmA +	EmA-	össz- betegszám
Coeliakia	66 (100%)	0	66	30 (28,8%)	74	104	96 (56,4%)	74	170
Dermatitis herpetiformis %	61 (92,4%)	5	66	15 (51,7%)	14	29	76 (80,0%)	19	95
Coeliakia suspecta %	110 (85,9%)	18	128	11 (22,9%)	37	48	121 (68,7%)	55	176
összesen %	237 (91,2%)	23	260	56 (30,9%)	125	181	293 (66,4%)	148	441

* EmA + : IgA-EmA + és IgA-hiányos betegeknél IgG-EmA-q + együttesen; ** a betegek állítása szerint

3. táblázat. Vékonybél-biopsziás vizsgálattal egyidejűleg végzett EmA-vizsgálatok eredményei (egyed betegek a különböző vizsgálati periódusokban ismételten is szerepelnek)

	boholyatrófia						ép boholystruktúra								
	kezeletlen állapot (x)			gluténterhelés önterhelés (y)			glutén-expozíció (x+y)			gluténmentes diéta			gluténexpozíció		
	EmA+	EmA-	össz	EmA+	EmA-	össz	EmA+	EmA-	össz	EmA+	EmA-	össz	EmA+	EmA-	össz
I. csoport: gluténérzékeny betegek															
Coeliakia %	37 (97,4%)	1*	38	66 (100%)	0	66	103 (99,1%)	1	104	0 (0%)	46	46	-	-	-
Dermatitis herpetiformis %	47 (97,9%)	1**	48	1 (100%)	0	1	48 (98,0%)	1	49	0 (0%)	24	24	0 (0%)	6	6
Coeliakia suspecta %	91 (100%)	0	91	12 (100%)	0	12	103 (100%)	0	103	0 (0%)	31	31	-	-	-
Gluténszenzitív enteropathia	175 (98,9%)	2	177	79 (100%)	0	79	254 (99,2%)	2	256	0 (0%)	101	101	0 (0%)	6	6
II. csoport: nem gluténérzékeny betegek															
nem coeliakiás betegek	0 (0%)	5	5	-	-	-	-	-	-	0 (0%)	15	15	0 (0%)	175	175

* szekunder immunglobulin-hiányos állapotban; ** sulfon kezelés mellett

zavarják a pozitív EmA-reakció egyes komponenseinek megítélhetőségét, illetve mennyiben utánozzák a valódi EmA-reakció morfológiai megjelenését.

Ugyanazon pozitív kontrollsavókkal párhuzamosan vizsgáltuk, hogy a szubsztrátmetszetek vastagsága (3–18 µm vastagság között, mikrométerenként) mennyiben befolyásolja a pozitív és negatív EmA-reakció és az aspecifikus festődések megítélhetőségét.

Eredmények

Az EmA-reakció összefüggései a gluténfogyasztással és a szövettani képpel

Az EmA-pozitív betegek arányát és adatait részletesen a 2. és 3. táblázatban adjuk meg.

Az 5000 savó közül 291 személy összesen 894 savója tartalmazott IgA-típusú EmA-t. További 14 IgA-hiányos betegnél, 96 IgA-EmA negatív vérmin-tában csak IgG-típusú antiendomysium ellenanyag ekvivalenst lehetett kimutatni human foetalis bélen. A 305 EmA-pozitív személy közül 293 betegben a gluténérzékenység bizonyítást nyert (96 terheléssel igazolt coeliakia, 76 bőrimmunfluoreszcens vizsgálattal pozitív dermatitis herpetiformis) vagy annak

gyanúját legalább egy, gluténbevitel mellett észlelt súlyos boholyatrófia támogatja (121 coeliakia suspecta) (I/a és I/b csoport). 12 nem IgA-deficiens személynél a gluténérzékenység fennállásáról jelenleg végleges vélemény még nem mondható (III. csoport). Náluk súlyos boholyatrófiát kimutatni ugyan nem sikerült, de kórtörténetük és a rendelkezésre álló adatok alapján gluténszenzitív enteropathiát egyelőre kizárni mégsem lehet (technikai okok miatt vékonybél-biopszia nem illetve már nem kezeletlenek minősülő állapotban – korlátozott gluténfogyasztás, egy esetben más indikációval folytatott szteroidkezelés (27) mellett – történt, vagy leletéről és körülményeiről csak részleges információ áll rendelkezésünkre).

Az I/a csoportból gluténexpozíció mellett 237 beteg (kezeletlen állapotban illetve röviddel a diéta bevezetése után: 183, bevallott diétahibák vagy gluténterhelés idején: 54), az I/b csoportból 56 beteg volt EmA-pozitív (2. táblázat). Utóbbiak elmondás szerint fél évnél régebben ugyan gluténmentes étrendet folytattak, de utólagos kikérdezéssel e betegek-nél rendszeres diétahibákra derült fény. A diéta korrekciója után 18 beteg már EmA-negatívvá vált.

Az összesen vizsgált 441 gluténérzékeny beteg közül 148 EmA-negatív volt, amely abból adódik,

hogy 125-nél (I/b csoport) az EmA vizsgálata csak jól betartott gluténmentes diéta mellett történt, 18 coeliakia suspect beteg pedig egyelőre gluténterhelés során sem vált EmA-pozitívá (az I/a csoportból). Náluk relapszusra utaló klinikai tünetek sincsenek, de a coeliakia kizárásához elegendő megfigyelési idő még nem telt el. 5 dermatitis herpetiformisban szenvedő beteg savójában gluténexpozíció mellett sem volt EmA kimutatható (I/a csoport).

A 293 EmA+ gluténérzékeny beteg közül 213-nál, összesen 254 alkalommal (3. táblázat) történt EmA+/EmA-q+ lelettel egyidejűleg vékonybél-biopszia (175 kezeletlen állapotban, 79 gluténterhelés vagy krónikus önterhelésnek megfelelő diéta-hiba kapcsán). Szövegtanilag 246 esetben súlyos boholyatrófiát (parciális III, szubtotális, totális), 8 dermatitis herpetiformisban szenvedő betegnél alacsony titerű EmA-pozitivitás mellett, kifejezett parciális (II) boholyatrófiát észleltünk (3. táblázat). További 4 kezeletlen dermatitis herpetiformisban szenvedő betegnél a vékonybél-biopszia idején az EmA 1:2,5 titerben +/-, 2 másiknál pedig negatív volt, e 6 betegnél boholyatrófiát nem találtunk. Egy dermatitis herpetiformisban szenvedő beteg a gluténmentes étrend bevezetése előtt, de sulfon-terápia mellett – jöllehet a vékonybélben súlyos boholyatrófiája volt – EmA-negatív volt. Egy IgA-hiányos coeliakiás betegnél csak a gluténterhelés során észleltük az IgG-EmA-q-pozitivitást, a kezeletlen állapotban fennálló boholyatrófia idején nem. E beteg 12 hónapos korban, súlyos generalizált malabsorptio, fehérjevesztő enteropathia, valamint klinikailag igazolható tehéntej- és szójafehérje-intolerancia állapotában, mérhetetlenül alacsony IgG-szintje miatt exogén immunglobulin-szubsztitúció után került először vizsgálatra, amikor savójában az IgA- és IgG-típusú EmA/EmA-q egyaránt negatív volt.

230/293 EmA-pozitív beteget módunk volt 3 hónapnál hosszabb ideje tartó gluténmentes diéta során is vizsgálni. Gluténelimináció mellett 164 beteg már EmA-negatívá vált. Náluk a szeronegativitás mellett elvégzett vékonybél-biopsziával *valamennyi* (91/91) esetben hisztológiai remissziót lehetett bizonyítani (46 coeliakiás, 21 coeliakia-nyús, 24 dermatitis herpetiformis betegnél). Ugyancsak ép boholystruktúrát találtunk további 10, gluténmentes étrendet folytató, EmA-negatív coeliakia suspect betegnél, akiknél a kezeletlen állapotból EmA-eredmény nem ismert.

A II. csoport mind a 251, vékonybél-biopszia szerint nem gluténérzékeny, glutént rendszeresen fogyasztó betege EmA-negatív volt. Közülük 5 gyermek kórtörténetében szerepel negatív EmA-

lelettel egyidejűleg észlelt súlyos boholyatrófia, amelyről a körlefolyás és a gluténterhelés alapján megállapítható, hogy *nem gluténintolerancia következménye* volt. A IV. csoport betegeinél a klinikai lefolyás és a negatív EmA alapján vékonybél-biopszia nem vált indokoltá.

207/894 savóban (a pozitívak 23,3%-ában, az összes vérminta 4,2%-ában) az IgA-EmA pozitivitás csak 1:10-nél kisebb titerben mutatható ki. E minták döntő többsége a gluténmentes étrend bevezetése után az EmA-pozitivitás fokozatos csökkenésének periódusából, vagy a gluténterhelések kezdeti időszakából származik, 17 betegnél azonban tartós diétahibákat jelzett a tartósan kimutatható alacsony titer. Kiemelendő, hogy 10 kezeletlen (6 coeliakia suspect és 4 dermatitis herpetiformis) és 4 hisztológiai relapszusban lévő EmA-pozitív gluténérzékeny beteg legmagasabb titere 1:10-nél alacsonyabb volt.

A majomnyelöcső egyes szakaszainak alkalmazhatósága

Párhuzamos vizsgálatokkal megállapítható, hogy a *Cercopithecus aethiops* (zöldmajom) mindkét alfajában a nyelöcső minden szakasza alkalmas az IgA-típusú antiendomysium ellenanyag kimutatására, de az egyes metszési magasságokban az ellenanyaggal reagáló kötőszöveti struktúrák eloszlása és ennek megfelelően a pozitivitás rajzolata kissé eltérő. A pozitív EmA-reakciót alkotó jellegzetes festődési komponensek (A, B, C) közül mind a három egyforma mértékben intenzív a distalis szakaszokon, proximal felé haladva a tunica muscularis hosszanti külső izomrétegén az endomysium festődése (B) gyengül. Ez a csökkenés a körkörös izomrétegen kevésbé kifejezett. A tunica muscularis festődésének számottevő csökkenése azonban csak a nyelöcső proximális 1/4-ében észlelhető. A tunica propria rostjainak festődése (C) a nyelöcső garattal határos szakaszán szintén gyenge vagy hiányzik. Mindvégig és intenzíven reagál az EmA-val a tunica muscularis mucosae endomysium (A), ennek alapján az EmA-reakció a nyelöcső legproximálisabb szakaszán is jól megítélhető (4. ábra).

A külső izomréteg rostjainak átmérője, valamint a különböző vastagságú rostok egymáshoz viszonyított elrendeződése is változik. Proximal (3., 4. ábra) felől distal felé haladva a külső izomréteg hosszanti rostjainak metszetein az endomysium egyre finomabb hálózatos rajzolatként veszi körül a fokozatosan kisebbedő átmérőjű rostokat.

Az antiendomysium ellenanyag reakció értékelését zavaró jelenségek

673/5000 savóban (13,5%) észleltünk az alábbi aspecifikus reakciók közül egyet vagy többet, amelyek a gluténérzékenység fennállásával összefüggést nem mutattak.

Simaizom-ellenanyag

A jelen vizsgálatban simaizom-ellenanyagot 511/5000 savóban (10,2%) láttunk, ez az összes megfigyelt atípusos reakció 75,9%-a. E néven azokat a festődéseket foglaljuk össze, amelyeknél a metszeten nem az endomysiumnak megfelelő kontúrok, hanem maguk a simaizomsejtek festődnek (15, 24, 28). Ez megnyilvánulhat a simaizomsejtek citoplazmájának egyneműnek látszó fluoreszcens elszíneződésében, amely mind a tunica muscularis mucosae, mind a külső izomrétegen észlelhető. Ilyenkor a rostkötegek közötti rések festetlenül maradnak. Ez a leggyakoribb atípusos reakció, és az alacsony hígítású savók mintegy 10%-ában szokványosan előfordul. Más esetekben csak egyes simaizomkötegek festődését látjuk a tunica muscularisban anélkül, hogy a muscularis mucosae kórosan festődne. Ritkán a simaizomsejtek citoplazmájának inhomogén festődésével is találkozunk, minden simaizomsejtet érintve, de egyénileg különböző rajzolatokban (5. ábra).

A simaizom-ellenanyagok a savókban általában alacsony koncentrációkban (1:10 vagy az alatt) jelentkeztek, 45 esetben (az összes aspecifikus festődés 6,7 %-a, a simaizom-reakciók 8,8%-a) azonban 1:40 feletti titer is előfordult. Ezekben a savókban a simaizom festődése általában igen erős, világító jellegű. A simaizom-ellenanyag 44 esetben *EmA-pozitivitással együtt* fordult elő. Ebből 14 esetben a simaizom-ellenanyag az alacsony titerekben olyan erős fluoreszcenciát adott, hogy optikai effektusa miatt az *EmA* felismerését megnehezítette, és arra csak a tunica proprián látható C komponens megléte keltett gyanút. Az antiendomysium ellenanyag az endomysiumokon csak a nagyobb hígításokban vált egyértelműen láthatóvá, amikor a hígítással gyorsabban csökkenő simaizom-ellenanyag már elhalványult. Három esetben a simaizom-típusú ellenanyag titere nem volt alacsonyabb az *EmA*-énál, ilyenkor a magzati jejunum szubsztráton egyértelműen jelenlévő *EmA-q* bizonyította az *EmA* és simaizom-ellenanyag együttes fennállását.

A simaizom-ellenanyagok gyakrabban fordultak elő felnőttekben (48/349=13,75%), mint 18 éven aluliakban (463/4651=9,95%), a különbség szignifikáns ($p < 0,02$). Giardiasis, bakteriális vékonybél-contaminatio, nem specifikus gyulladáso-

béلبetegség (IBD) és májbetegségek esetén szintén gyakrabban észlelhetők.

A bazálmembrán-zóna festődése

A nyelőcső többrétegű hámjának bazálmembránja bizonyos savókban a hámréteg alsó határát követő finom vonal alakjában kirajzolódik (23/5000 vérmintában, 0,46% észleltük). Közvetlenül a bazális hámsejtréteg sejthatárán látható, szemben az *EmA* tunica proprián észlelhető C komponensével, amely a papillák lefutását jellemzően követi, de valamivel mélyebb rétegben, valószínűen a hámot a tunica propriához lehorgonyzó rostoknak (26) megfelelően. Tekintettel arra, hogy alacsony titerben *EmA*-t tartalmazó savókban a tunica propria (C) festődése a legjellemzőbb, igen fontos ezt a bazálmembrán típusú festődéstől elkülöníteni. Ezt az elhelyezkedés megfigyelésén kívül az is segíti, hogy az antiendomysium ellenanyag többnyire rostszerű, többszörös, nem folyamatos rajzolatot ad, és a tunica propriát áthidalva a tunica muscularis mucosae rostfestődésében folytatódik.

Pemphigoid-szerű ellenanyag

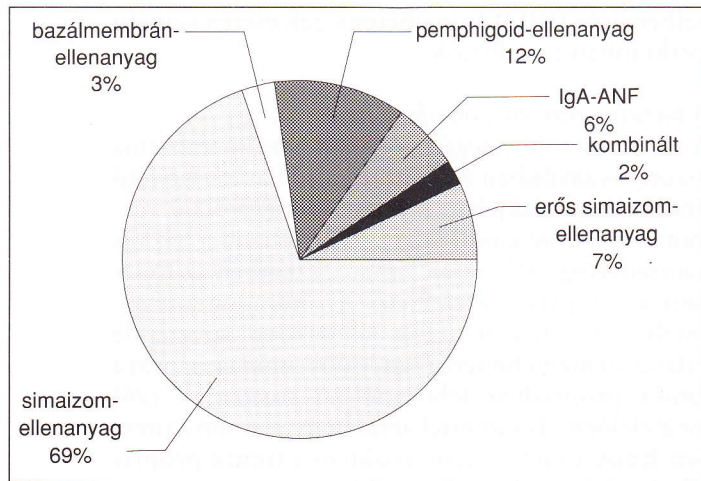
A nyelőcső bazális hámsejtjeinek kontúrján (hemidesmosoma? plazmamembrán?) kirajzolódó *IgA*-festődés (6. ábra) többnyire felnőttek savójában látszik. Megjelenésében a pemphigoidban jellemző *IgG*-típusú ellenanyagra emlékeztet (*Kárpáti*, személyes közlés), de az általunk észlelt esetekben sem voltak a fenti bőrbetegségekre vagy malignomára utaló adatok. Az összes savó 1,7%-ában (84/5000), a felnőttek savóinak 2,8%-ában (10/349) fordult elő.

Pemphigus-jellegű ellenanyag

A pemphigus vulgarisban kimutatható *IgG*-intercellularis festődésnek morfológiailag megfelelő *IgA*-festődés a majomnyelőcső többrétegű lap-hámján. Mindössze 2/5000 savóban (0,04%), 1:10 alatti titerben észleltük, simaizom-ellenanyaggal együtt, bőrbetegség csatlakozása nélkül.

Antinukleáris faktor jellegű és perinukleáris festődés

A nyelőcsőhámsejtek magjainak vagy a magokat közvetlenül körülvevő területnek *IgA*-festődése (7. ábra) többnyire csak a hámrétegen látszott. Ezt autoimmun betegségekre jellemző klinikai tünetek nem kísérték. Két, szisztémás lupus erythematosusban szenvedő, ismertén *G*-típusú antinukleáris faktor (ANF)-pozitív betegnél erős *IgA*-típusú antinukleáris festődés is kimutatható volt, amely jellemzően nemcsak a hámot, hanem a metszetbe került egyéb sejtmagokon is, így a simaizomsejtek

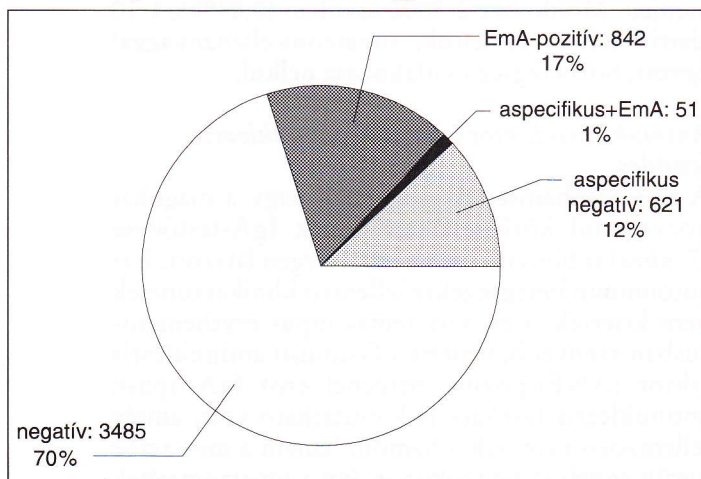


8. ábra.
IgA típusú aspecifikus festődések százalékos megoszlása

magjain is látható volt. Mindkét reakciót tekintve előfordulása 39/5000 (0,78%) volt.

Az összes IgA-típusú aspecifikus reakció százalékos megoszlását a kördiagram (8. ábra) mutatja: simaizom-ellenanyag: 75,9%, pemphigoid-szerű ellenanyag: 12,5%, antinukleáris faktor: 5,8%, bazálmembrán-ellenanyag: 3,4%. A fenti aspecifikus reakciók 2,4%-ban (16/673 savó) kombináltan fordultak elő. 51/5000 vérmintában lehetett EmA és valamilyen aspecifikus festődés egyidejű jelenlétét kimutatni (44 simaizom-ellenanyag, 5 antinukleáris faktor, 2 pemphigoid) (9. ábra). A felnőttek vérmintáiban aspecifikus festődéseket összesen 22,6%-ban (79/349), 18 éven aluliak savóiban 12,8%-ban (594/4651) észleltünk, a különbség szignifikáns ($p < 0,001$).

9. ábra.
EmA és aspecifikus festődések együttes előfordulása.



A metszetek vastagságának szerepe

A 7 μm -nél vékonyabb majomnyelöcső metszetekben az EmA-reakció vonalszerű jellege kifejezettebb, és a háttérfestődés halványabb, ezáltal a tunica muscularis mucosae endomysiumának lépesmészszerű festődése (A komponens) szembeötölő. Ugyanakkor a metszetek vékonysága miatt az alacsony titerekben legjellemzőbb, a tunica propria rostjain észlelhető pozitívítás (C) gyakran alig látható, mivel a metszet vékony volta miatt a területegységre jutó kibocsátott fluoreszcencia kevesebb.

A 7–8 μm -nél vékonyabb fagyasztott majomnyelöcső-metszetek – jó metszési technika esetén is – igen gyakran a hálószerű, fixálatlan állapotban rugalmas rostszerkezet torzulását, szakadozottságát, valamint az egyes rétegek és rostkötegek egymáshoz képest való eltolódását mutatják. A tunica propriában, a submucosában, valamint a külső izomréteg rostkötegei között szakadások rendszeresen előfordulnak. Ezek éppen azon struktúrák dezintegrálódásával is járhatnak, amelyek az EmA-pozitív reakció alapját képezik. A peri- és endomysiumszakadások miatt a rostok szélén a kötőszöveti elemek összecsapzódnak és kontúrfestődés látszatát kelthetik EmA-negatív metszeteken is. Ugyancsak EmA-pozitív utánozhatnak egyes simaizom-ellenanyagok, ha sérült izomsejteken-izomrostokon vizsgáljuk őket (10. ábra). A 8–10 μm vastagságú metszetekben a rostok már integritásukban vizsgálhatók (2., 3., 4. ábra). 15 μm feletti vastagság esetén az aspecifikus háttérfestődés és az életlenség olyan erősen fokozódik, hogy a metszetek megbízhatóan már nem értékelhetők.

Az antiendomysium ellenanyag ekvivalens meghatározások eredményei

Az IgA-EmA-q vizsgálatok eredménye minden esetben párhuzamos volt az EmA-pozitivitással, a titerekben legfeljebb +/- 1 fokozat eltéréssel. A foetális vékonybélsubsztráton az aspecifikus reakciók ritkábbak (103/3444=3,0%) voltak és megjelenésükben nem zavarták az EmA-q reakció megítélését. Tíz esetben észleltük a kehelysejtek, 3 alkalommal a hámsejtek intercellularis állományának festődését. Simaizom-ellenanyagot 90 savóban láttunk.

Megbeszélés

A coeliakia típusos, súlyos kisdedkori generalizált malabsorptióval járó formáinak előfordulása az utóbbi 2 évtizedben Európában látszólag csökkent (29), azonban a coeliakia összes és felnőttkori manifesztációjának előfordulása változatlan. Ennek hátterében az áll, hogy egyre nagyobb az enyhe vagy oligoszimptomás, illetve extraintestinalis tünetekkel (bőrtünetek, ízületi tünetek) kezdődő formák aránya (7). Utóbbiak felismerését elsősorban a vékonybél-biopsziás vizsgálatok indikációját kiszélesítő szerológiai vizsgálatok (AGA, ARA, EmA) szűrőjellegű alkalmazása teszi lehetővé (4, 9, 18, 19, 21, 30).

A gluténszenzitív enteropathia felismerésére irányuló megbízható szűrővizsgálatok igénye és a terjedőben lévő liberalizált diagnosztikus kritériumok (2) különös jelentőséget és aktualitást adnak a szerológiai vizsgálatok specificitását és szenzitivitását befolyásoló technikai és egyéb körülmények vizsgálatának (3).

Mivel a legszélesebb körben alkalmazott antigliadin ellenanyag a gluténszenzitív enteropathiára nem teljesen specifikus, annak pozitívítása miatt jelentős számban olyan személyeknél is sor kerül invazív módszereket tartalmazó kivizsgálásra, akiknél a coeliakia később nem igazolható (3, 4, 31, 32). Egyes normál roststruktúrák (valószínűleg a retikulin, elasztikus és egyes más vékony rostokhoz kötődő közös amorf kötőszöveti alapanyag) (26, 33) ellen irányuló autoantitestek (ARA, EmA, EmA-q) viszont megfelelő kimutatási rendszerekben 100%-ban specifikusak a gluténszenzitív enteropathiára (7, 9, 15, 16, 18). Kimerítéses és kinetikai tanulmányok szerint azonban ezek az ellenanyagok az antigliadin ellenanyagtól különböznek (16, 34). Az antiretikulin ellenanyag (ARA) vizsgálatára szubsztrátként rodent vagy humán májat és vesét alkalmaznak. Klinikai használhatóságát azonban az immunfluoreszcens eljárásnál észlelt alacsony szenzitivitás korlátozza (7, 35). Polivalens antihumán immunglobulin előszűréssel a szenzitivitás emelhető, de a specificitás csökken (8). Ismeretes, hogy a retikulin-jellegű festődések több komponensből állnak, amelyek különböző fajokból származó szöveteken változóan viselkednek. A gluténérzékenységgel csak meghatározott antiretikulin ellenanyag-reakciók mutatnak összefüggést (35).

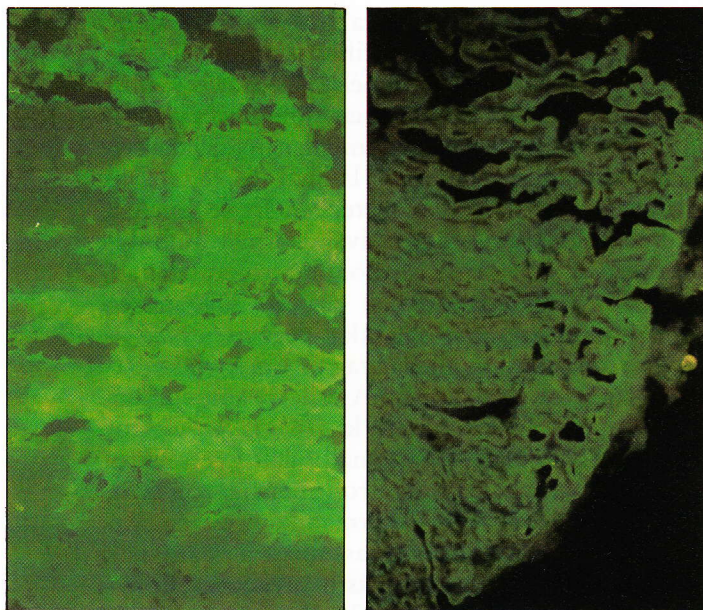
Majomnyelöcső-szubsztráton az immunfluoreszcens reakció szenzitivitása megfelelően magas, és számos kutatócsoport az így kimutatott jellemző festődése alapján antiendomysium ellenanyagnak (EmA) elnevezett autoantitestet egyben

100%-os specificitással tudta vizsgálni (9, 15, 18, 19, 20, 36). Ugyancsak specifikus kimutatást tesz lehetővé az emberi vékonybél-szubsztrát is („anti-jejenum” ellenanyag), amelyen kimerítéses vizsgálatok szerint antiendomysium ellenanyaggal ekvivalens autoantitest (EmA-q) látható (16, 18).

Bürgin-Wolff 4 olyan betegben írt le EmA-t, akiknél vékonybél-biopsziával normál boholy szerkezetet vagy részleges boholyatrófiát találtak, és akiket ezért álopozitívnak tart (6). Ugyanezen centrumból származó savókkal végzett, összehasonlító anti-jejenum ellenanyag és EmA vizsgálatnál 53 kontroll betegben EmA-t illetve anti-jejenum ellenanyagot nem mutattak ki (16). *Calabuig* további 2 olyan EmA-pozitívna talált gyermekről számol be, akiknél boholyatrófia nem igazolódott. Közleményében szereplő harmadik, pusztán negatív klinikai statusa (adipositas) miatt álopozitívna tartott betegénél hozzájárulás hiányában vékonybél-biopszia nem történt (22). *Rossi* átmenetileg, *Giardia lamblia* infestációval kapcsolatban észlelt EmA-nak tartott reakciót. A betegben a giardiasis kezelése után a kóros ellenanyag a savóból eltűnt és normál boholy szerkezet igazolódott (21). E közleményekben az eredeti leírókkal szemben nincs utalás arra, hogy a vizsgálat során zavaró reakciókat észleltek-e és azokat miképp értékelték.

Kumar, Chorzelsi, Kapuscinska az EmA-pozitív reakciót 100%-ban specifikusnak találták a gluténszenzitív enteropathiára. Részletesen tárgyalják a majomnyelöcsővön az immun- és a májbetegek savójában kimutatható simaizom-ellenanyag megjelenését. Anyagukban ez a gluténszenzitív enteropathiával nem mutatott összefüggést (15, 28, 37).

Saját vizsgálatunkban egyértelműen álopozitívna véleményezhető EmA-pozitív reakciót nem észleltünk. Annál a 293 betegnél, akiknek megfelelő hisztológiai dokumentációja rendelkezésünkre áll, és nem kaptak immunszuppresszív kezelést a vékonybél-biopszia idején, az EmA-vizsgálat specificitását az enteropathia (súlyos boholyatrófia) fennállására 100%-nak találtuk. A savók 10,2%-ában viszont simaizom-ellenanyag jelenlétét lehetett észlelni, amely számos esetben igen erősen világító fluoreszcencia formájában jelentkezett. Ezen kívül 3,3%-ban egyéb IgA-típusú aspecifikus festődések (antinukleáris faktor, bazálmembrán festődés, pemphigoid, pemphigus) is láthatók voltak, vagyis a savók összesen 13,5%-ában találtunk EmA-n kívüli egyéb rajzolatokkal (5., 6., 7. ábra). Az aspecifikus reakciók gyakoribbak voltak a felnőtteknél (22,6%), valamint bakteriális vékonybél-contaminatio, giardiasis, májbetegség, és nem specifikus gyulladásos bélbe-



10. ábra

EmA-vizsgálat 4 μ m vastag metszeteken

a – pozitív EmA-reakció a majomnyelőső tunica propriáján (C komponens) és tunica muscularis mucosae rétegén (A komponens). A metszetben látható szakadások legjellemzőbben éppen az EmA-reaktív rostok mentén helyezkednek el.

b – aspecifikus simaizom-ellenanyag sérült izomrostokon EmA-utánzó kontúrfestődéssel.

tegség (IBD) esetén. Ugyanezen betegcsoportokban az átlagosnál nagyobb arányban fordul elő álpozitív antigliadin és antiretikulin ellenanyag (31, 35).

Az aspecifikus ellenanyagok titere a klinikai állapot súlyosságával, valamint a boholykárosodás mértékével összefüggést nem mutatott. E betegekben – a két szisztémás lupus erythematosusban szenvedő gyermek kivételével – olyan bőrbetegségekre utaló jelek sem voltak, amelyekben a fentieknél megfelelő morfológiájú, de IgG-típusú autoantitestek jellemzők. *EmA-pozitivitás és aspecifikus reakció 51 savóban együttesen fordult elő.*

Vizsgálataink szerint a 7 μ m-nél vékonyabb metszeteken a háttérfestődés halvány, de többnyire a rost- és simaizomszerkezet bizonyos deformálódásával kell számolni. Ezt feltehetően a tárgylemezre kerüléskor a metszet rugalmas elemei okozzák a háromdimenziós kifeszítettségétől megfosztott, finom, hálószerű kötőszöveten. Ennek következtében a tunica propria és a submucosa állományában általában szakadások keletkeznek, amelyek az EmA-pozitív reakció tunica proprián észlelhető C komponensének – amely a

vékony metszetekben, az ezekben eső rostok relatíve kisebb száma miatt amúgy is igen gyenge – felismerését megnehezíthetik. Az izomrostok közötti szakadásoknál összegyűródött kötőszövet álpozitív endomysium-reakció látszatát is keltheti (10. ábra). Az aspecifikus reakciók számát a metszet vékonysága lényegesen nem csökkenti. A leírtakhoz hasonló megjelenésűek a kereskedelemben kapható 5 μ m vastag kész majomnyelőső-metszetek is (például Virimmun gyártmányú), amelyeket számos laboratórium is alkalmaz (6). Ezekben az EmA-pozitív C komponense többnyire nem látható, és a simaizom-ellenanyagok elkülönítése is nehezebb (saját, nem publikált megfigyelés). Az irodalmi leírások az indirekt immunfluoreszcens vizsgálatokhoz általában, így az EmA-kimutatáshoz is 4–5 μ m vastag szubsztrát használatát írják elő (9, 16, 17, 24), magunk viszont fenti megfigyeléseink alapján – a 7 μ m-nél vékonyabb metszetek alkalmazását nem tartjuk optimálisnak.

Bár az EmA kimutatására általában a distalis nyelősőszakaszt találták megfelelőnek (28), saját anyagunk alapján megállapítható, hogy az EmA-reaktív struktúrák eloszlási különbségét az értékelésnél figyelembe véve és pozitív kontrollok alkalmazásával az EmA gyakorlatilag a nyelőső teljes hosszában megbízhatóan értékelhető. Megítélésünk szerint csupán a legproximálisabb szakasz használata nem javasolt.

Az EmA-vizsgálat *szenzitivitása* glutént fogyasztó, bizonyítottan coeliakiában szenvedő betegeknél igen magas, megközelíti vagy eléri a 100%-ot (9, 15, 36). Alacsonyabb találati arány várható a válogatás nélküli boholyatrófiák detektálására általában, hiszen ezek között nem gluténszenzitív enteropathiák előfordulásával is számolni kell (6, 16, 36). Kétévesnél fiatalabb gyermekeknél a tehéntejfehérje- és szójafehérje-intolerancia gyakran járhat boholyatrófiával, így az egy vékonybél-biopszia alapján megállapított „probable coeliac disease”-ben észlelt negatív EmA, különösen ebben az életkorban, nem tekinthető álnegatívnak (6, 38). Az EmA-vizsgálat jelentősége éppen abban áll, hogy gluténérzékenység fennállására, és ezzel egyúttal a boholyatrófia eredetére utal, ezáltal az enteropathia differenciáldiagnózisában nyújt segítséget. Dermatitis herpetiformisban szenvedő, kezeletlen betegek kisebb százalékában mutathatók ki keringő antitestek (AGA, ARA, EmA), mint a coeliakiában szenvedő betegekben (39). A kezdetben igen alacsonynak (20–40%) talált szenzitivitással (7, 35) ellentétben megfelelően érzékeny vizsgálati rendszerben dermatitis herpetiformisban szenvedő betegek 90%-ában ki lehet mutatni

antiretikulin illetve antiendomysium ellenanyagot (9, 39). A dermatitis herpetiformisban szenvedő betegek kis hányadánál a diagnózis idején boholyatrófia és EmA nem mutatható ki, de agresszív gluténterheléssel az ellenanyag megjelenése és a boholykárosodás provokálható (40). Megjegyzendő, hogy EmA azoknak a betegeknek a szérumban mutatható ki, akiknél egyidejűleg boholyatrófiával jellemezhető gluténszenzitív enteropathia is fennáll (13, 39). Kezeletlen állapotnak megfelelő mértékben glutént fogyasztó dermatitis herpetiformisban szenvedő betegeink 92,4%-a (61/66) volt EmA-pozitív. Egy betegnek sulfon-terápia mellett, negatív EmA ellenére, súlyos boholyatrófiája volt, míg a többi EmA-negatív esetben boholyatrófiát bizonyítani az adott állapotban nem lehetett. Mivel a sulfontartalmú gyógyszerek a keringő immunkomplexeket befolyásolhatják (41), az EmA kimutathatóságára gyakorolt hatásuk további vizsgálatot igényel.

IgA-hiányos betegekben IgA-EmA megjelenése gluténérzékenység esetén sem várható, így e betegekben negatív IgA-EmA lelet a gluténszenzitív enteropathiát nem zárja ki (6,16,18,36). Az IgA-hiányos, coeliakiában szenvedő betegek IgG-típusú autoantitestekkel azonban általában rendelkeznek. Korábbi vizsgálataink szerint ezek az antitestek az IgG-reakciókban igen magas háttérrel rendelkező nyelőcső helyett humán foetalis vékonybélben IgG-típusú EmA-q formájában mutathatók ki (18). Jelen vizsgálatunkban 14 IgA-hiányos betegnél (7 igazolt coeliakia, 7 coeliakia suspecta) tudtunk IgG-típusú EmA-q-t kimutatni, míg további 254 alacsony IgA-szintű beteg savójában IgG EmA-q nem fordult elő. Az egyik IgA-hiányos coeliakiás betegnél a kezeletlen állapotban, fehérjevesztő enteropathia miatti alacsony IgG-szint mellett, IgG-EmA-q-t sem tudtunk kimutatni, amely azonban a későbbi gluténterhelés során megjelent.

EmA+ lelet gluténszenzitív enteropathiában is csak rendszeres és megfelelő mennyiségű gluténfogyasztás mellett észlelhető, mivel az EmA a keringsből teljes gluténmegvonás mellett fokozatosan eltűnik (6, 9, 15, 16, 36). Ezért az EmA-vizsgálatra vérmintát a betegektől a *gluténmentes étrend bevezetése előtt* kívánatos biztosítani. Alacsony kezdeti EmA-titerenél ugyanis, különösen felnőtteknél, az EmA-szint már 2-3 héttel a diéta megkezdése után a kimutathatóság határa alá csökkenhet. Huzamosabb ideje gluténmentesen diétázókban EmA kimutatására csak diétahibák esetén van esély. Gluténérzékeny betegeink közül például 56-nál az EmA+ alapján derült fény arra, hogy a gluténmentes diéta betartása nem megfelelő, viszont 74,

megfelelően diétázó, az EmA-vizsgálat bevezetése előtt diagnosztizált coeliakiában szenvedő betegünk csak negatív EmA-lelettel rendelkezik (2. táblázat).

A fenti kérdéseken kívül az EmA-vizsgálat szenzitivitását néhány technikai jellegű körülmény is befolyásolhatja (más fajok nyelőcsöve közül a házinyúl, kecske, borjú oesophagusán az EmA a majom és humán szubsztráthoz képest kevésbé érzékenyen mutatható ki) (16, 37).

Fontosnak tartjuk a relatíve töményebb savóalaphígítások (1:2,5) rutinszerű használatát (13, 15, 21, 22), mivel az alacsony EmA titer kimutatásának is komoly klinikai jelentősége, diagnosztikus és terápiás konzekvenciája van különösen felnőttekben, dermatitis herpetiformisban szenvedő betegekben, vagy az első biopszia idején már csak korlátozottan glutént fogyasztó, például infúziós kezelésre szoruló, súlyos állapotú coeliakiás betegekben. Meg kell azonban jegyezni, hogy a kevésbé hígított savók értékelése a gyakoribb aspecifikus reakciók miatt nagyobb jártasságot kíván.

Mivel anyagunkban az 1:2,5 titerben pozitív EmA-lelet mellett is súlyos boholyatrófia fennállását lehetett bizonyítani, ilyen mértékű EmA pozitivitást okozó diétahibák felderítése is kívánatos a gluténmentes diétát folytatóknál, mert ezekben a betegekben a boholykárosodás fennmaradásával kell számolni. E pozitívítások jelentőségét alátámasztja az a tény, hogy vizsgálatainkban az összes EmA+ savó 23%-a a 10-szeres hígításban, melyet számos centrum mint legtöményebbet alkalmaz (6), már csak bizonyítalan pozitivitást mutatott, vagy negatív volt.

Összefoglalásul a következőket állapíthatjuk meg: *Az EmA-vizsgálatot a gluténérzékenység fennállására 100%-ban specifikusnak találtuk*. A specifitást befolyásoló legfontosabb tényező majomnyelőcső használatokor a 10% körüli gyakorisággal előforduló aspecifikus reakciók megfelelő elbírálása, amelyre kizárólag a nagy forgalmú centrumokban rendelkezésre álló jártasság ad módot. Magas titerű aspecifikus simaizom-ellenanyag esetén humán foetalis jejunumon kiegészítő EmA-ekvivalens meghatározás ajánlható. Az EmA-vizsgálat értékelhetőségét a használt metszetek vastagsága is befolyásolja.

Glutén-expozíció mellett az EmA-reakció *szenzitivitása* igazoltan coeliakiában szenvedő betegekben 100%-os volt (az IgA-hiányos betegek IgG-típusú EmA-q reakcióit is figyelembe véve). A coeliakiás betegeknek a szérumban EmA/EmA-q vizsgálat pozitivitása 99,1% szenzitivitással utalt az ugyanakkor fennálló boholyatrófiára, de ismételt glutén-expozíciónál minden coeliakiás betegnél pozitív EmA-reakciót kaptunk.

Dermatitis herpetiformisban szenvedő kezeletlen betegek 92,4%-ában tudtunk antiendomysium ellenanyagot kimutatni. A szérum EmA-vizsgálat érzékenységet befolyásolja a megfelelő szubsztrát és savóhígítás kiválasztása, a gluténérzékenység típusa (coeliakia vagy dermatitis herpetiformis) valamint az a körülmény, hogy bizonytalanság esetén van-e módunk a beteget (további vagy ismételt) glutén-expozíció mellett újra vizsgálni. IgA-hiányos betegeknél kiegészítő IgG-EmA-q vizsgálat elvégzése szükséges, ezért az EmA-leletek értékelésénél ismerni kell a beteg szérum-össz-IgA-szintjét.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki mindazon kollégáknak, akik EmA-vizsgálatra vérmintákat küldtek és betegeikről klinikai adatokat rendelkezésükre bocsátottak, valamint dr. Nemes Lászlónak (Johan Béla Országos Közegészségügyi Intézet) a majomnyelőső biztosításáért, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézetének a vékonybél-biopsziás minták szövettani értékeléséért és Rimóczi Piroskának technikai segítségéért. Külön köszönet illeti dr. Kárpáti Saroltát, aki a gasztroenterológiai betegek EmA-vizsgálatát kezdeményezte, szakmai és módszertani tanácsaival segítette.

IRODALOM

- Meeuwisse G W. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461–463.
- Walker-Smith J A, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D H, Visakorpi J K. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909–911.
- Lerner A, Lebenthal E. The controversy of the use of anti-gluten antibody (AGA) as a diagnostic tool in celiac disease. (Editorial) *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 407–409.
- Bürgin-Wolff A, Berger R, Gaze H, Huber H, Lentze M J, Nussle D. IgG, IgA and IgE gliadin antibody determinations as screening test for untreated coeliac disease in children, a multicentre study. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 496–502.
- Polgár M, Kovács J, Micskey É, et al. Gliadin ellenes antitest kimutatás immunfluoreszcens módszerrel gyermekkori coeliakiában. *Orvosi Hetilap* 1989; 130: 833–838.
- Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991; 66: 941–947.
- Auricchio S, Greco L, Troncone R. Gluten-sensitive enteropathy in childhood. In: Lebenthal E. *The Pediatric Clinics of North America*. Vol 35. Philadelphia: W B Saunders Company, 1988: 157–187.
- Mäki M, Hällström O, Vesicari T, Visakorpi J K. Evaluation of a serum IgA-class reticulin antibody test for the detection of childhood celiac disease. *J Pediatr* 1984; 105: 901–905.
- Hällström O. Comparison of IgA-class reticulin and endomysium antibodies in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1989; 30: 1225–1232.
- Savilahti E, Arató A, Verkasalo M. Intestinal gamma/delta receptor bearing T lymphocytes in celiac disease and inflammatory bowel disease in children. Constant increase in celiac disease. *Pediatr Res* 1990; 28: 579–581.
- Falchuk Z M, Gebhard R L, Sessoms C, et al. An in vitro model of gluten-sensitive enteropathy: Effect of gliadin on intestinal epithelial cells of patients with gluten-sensitive enteropathy in organ culture. *J Clin Invest* 1974; 53: 487–500.
- Spencer J, Isaacson P G, MacDonald T T, Thomas J, Walker-Smith J A. Gamma/delta T cells and the diagnosis of coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 109–113.
- Chorzelski T P, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner E H, Kumar V. IgA class endomysial antibodies (Iga-EmA) in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci* 1983; 420: 325–334.
- Kárpáti S, Török É, Kósnai I. IgA-class antibody against human jejunum in sera of children with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 703–706.
- Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski T P, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 529–534.
- Kárpáti S, Bürgin-Wolff A, Krieg T, Meurer M, Stolz W, Braun-Falco O. Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with coeliac disease. *Lancet* 1990; 336: 1335–1338.
- Kumar V, Lerner A, Valeski J E, Beutner E H, Chorzelski T P, Rossi T. Endomysial antibodies in the diagnosis of coeliac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immunol Invest* 1989; 18: 533–544.
- Korponay-Szabó I, Kovács J, Lőrincz M, Körmendy M, Sashegyi J. Anti-endomysium ellenanyag (EmA) vizsgálattal felderített új coeliakia-esetek gluten-szenzitív betegek családjában és nem-specifikus gastrointestinális panaszok miatt vizsgált gyermekekben. *Orv Hetil* 1993; 134: 15–20.
- Volta U, Molinaro N, Fusconi M, Cassani F, Bianchi F B. IgA anti-endomysial antibody test. A step forward in celiac disease screening. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 752–756.
- McMillan S A, Haughton D J, Biggart J D, Edgar J D, Porter K G, McNeil T A. Predictive value for coeliac disease of antibodies to gliadin, endomysium and jejunum in patients attending jejunal biopsy. *Br Med J* 1991; 303: 1163–65.
- Rossi T M, Kumar V, Lerner A, Heitlinger L A, Tucker N, Fisher J. Relationship of endomysial antibodies to jejunal mucosal pathology: specificity towards both symptomatic and asymptomatic celiacs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 858–863.
- Calabuig M, Torregosa R, Polo P, et al. Serological markers and celiac disease: a new diagnostic approach? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10: 435–442.
- B Kovács J, Kovács L, Lőrincz M, Lapis K. Kis dozisú gluténterhelés eredményei a gyermekkori coeliakia megállapításában. *Orv Hetil* 1982; 123: 2589–2594.
- Beutner E H, Nisengard R J, Kumar V. Defined immunofluorescence: basic concepts and their application to clinical immunodermatology. In: *Immunopathology of the skin*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1979: 29–75.
- Csorba S, Karmazsin L. Immunglobulin értékek alakulása egészséges csecsemők és gyermekek szérumban. *Gyermekgyógyászat* 1977; 28: 32–35.
- Kárpáti S, Meurer M, Bürgin-Wolff A, Braun-Falco O, Krieg T. Ultrastructural binding sites of endomysium antibodies from sera of patients with dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Gut* 1992; 33: 191–193.
- Zaitoun A, Record C O. Morphometric studies in duodenal biopsies from patients with coeliac disease: the effect of the steroid fluticasone propionate. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5: 151–160.
- Kumar V, Beutner E H, Chorzelski T P. Distribution of monkey esophagus antigens reactive with IgA-class antibodies in the sera of dermatitis herpetiformis patients. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 293–296.
- Ceccarelli M, Caiulo V A, Ughi C. Is childhood coeliac disease underdiagnosed? *Eur J Pediatr* 1991; 150: 821–822.

30. Collin P, Hällström O, Mäki M, Viander M, Keyrilainen O. Atypical coeliac disease found with serological screening. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 245-250.
31. Ribes-Koninckx C, Giliams J P, Polanco I, Pena A. IgA antigliadin antibodies in celiac and inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 676-682.
32. Kumar V, Jain N, Lerner A, Beutner, E H, Chorzelski T P, Lebenthal E. Comparative studies of different gliadin preparations in detecting antigliadin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 730-734.
33. Mäki M, Hällström O, Marttinen A. Reaction of human non-collagenous polypeptides with coeliac disease autoantibodies. *Lancet* 1991; 338: 724-25.
34. Unsworth D J, Walker-Smith J A, McCarthy D, Holborow. Studies on the significance of the R1 anti-reticulin antibody associated with gluten sensitivity. *Int Arch Appl Immun* 1985; 76: 47-51.
35. Rizzetto M, Doniach D. Dypes of „reticulin” antibodies detected in human sera by immunofluorescence. *J Clin Path* 1973; 26: 841-851.
36. Korponay-Szabó I, Kovács J, Lőrincz M, Sashegyi J. Endomysium-ellenanyag coeliakiás gyermekekben: a gluten-szenzitivitas okozta vékonybél-boholyatrophia specifikus serologiai markere. *Orv Hetil* 1991; 132: 929-931.
37. Chorzelski T P, Beutner E H, Sulej J, et al. IgA anti-endomysial antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395-402.
38. Walker-Smith J A. Transient gluten intolerance (Letter to the editor). *Arch Dis Child* 1992; 67: 152-153.
39. Reunala T, Hällström O. Similar high frequency of IgA antireticulin and antiendomysial antibodies in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1188-89.
40. Chorzelski T P, Rosinska D, Beutner E H, Sulej J, Kumar V. Aggressive gluten challenge of dermatitis herpetiformis cases converts them from seronegative to seropositive for IgA-class endomysial antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 672-678.
41. Rook A, Wilkinson D S, Ebling F J G, Champion R H, Burton J L. *Textbook of dermatology*. 4. Ed: Publ, 1986: 2525. Oxford: Blackwell Scientific Publ: 2525.

(Folytatás a 128. oldalról.)

4. Az Egészségbiztosítási Önkormányzat teljesítményarányosan finanszírozza a szolgáltatókat és végeztesse el apparátusával az ehhez szükséges adminisztrációt.

5. Az ellenőrzés fő szempontjai legyenek:
- a betegek (biztosítottak) elégedettségi mutatója (reprezentatív felmérések),
 - szakorvosi, kórházi igénybevétel arányai stb.,
 - de semmi esetre sem adminisztratív módon történjék

A továbbképzés csak az önképzésen, s ezt segítő speciálisan összeállított tananyag, rövid képzésanyagok nyugalomra nyugodhat.

A tananyagot feltétlenül gyakorló háziorvosok állítják össze, mert a felesleges klinikai ismeretek és gyakorlatok így kiküszöbölhetők.

Nem lehetünk az egyetemek közötti rivalizáció áldozata, ezért egyetlen intézet-egyetem legyen, amely kézbentartja képzésünket. Az egészségpolitika további lépéseiben aktív szerepet kell játszanunk. Ennek megoldása az, hogy a preventív érdekvédelem eszközével élünk. Mondjuk meg mi, hogy mit szeretnénk a politikai pártok egészségügyi programjaiban vizionálni, ezért adjunk mi programot nekik.

Mint választók, azt támogathatjuk betegeinkkel együtt, aki a legtöbb általunk kívánatos kérdés megoldását befogadta és teljesíti is.

dr. Selmeczy Kamill
házi orvos, polgármester

Dr. Selmeczy Kamill levelét szívesen közöljük. Külön öröm, hogy egy háziorvos egyúttal polgármester is; ez remélhetőleg hozzájárul majd a terület egészségügyi fejlődéséhez. Az írás némely megállapítása vitatható, esetleg válaszra ösztönözheti olvasóinkat. Amennyiben kapunk e témakörökben leveleket, szerkesztőségünk is visszatér a Selmeczy doktor által felvetett kérdésekre.

A Szerkesztőség

„Myocardialis kontraszt echokardiográfia”

[*Lege Artis Medicinae* 1993; 3(11):1061.]

Köszönjük dr. Faragó Katalin korrekcióját és kiegészítéseit. Sajnos valóban pontatlan, illetve téves az idézett mondat. A kereskedelmi forgalomban lévő Echovist a jobb szívfél kontraszt echokardiográfias vizsgálatára alkalmas. A tüdön nem a nagy buborékok miatt nem jut át, hanem a tüdőben elbomlik. A Levovist (SU4508A) átjut a tüdőn az állatkísérletek tanulsága alapján (1) és a humán vizsgálatok során a bal kamra opacificációja kimutatható (2). Az American College of Cardiology 1993 tavaszi kongresszusán a színes és folyamatos Doppler jel erősítését írták le a bal szívfélben (3, 4). Nem okozott mellékhatást és a szívfrekvenciát, vérnyomást nem befolyásolta. A myocardium szignál erősödését észlelték speciálisan módosított színes Doppler-analízis segítségével 11 beteg közül 5 esetben (5).

IRODALOM

1. Smith et al. Left heart opacification with peripheral venous injection of a new saccharide echo contrast agent in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1622-1628.
2. Schliet et al. Successful opacification of the left heart chambers on echographic examination after intravenous injection of a new, saccharide-based contrast agent. *Echocardiography* 1990; 7:1-4.
3. Becher H, von Bibra H, Nihoyannopoulos P et al. Transthoracic display of pulmonary venous flow is improved by the I. V. Injection of SHU 508A. Initial results of an European Multicenter Study. *JACC* 1993; 21:335A.
4. Stewart M, von Bibra H, Nihoyannopoulos P et al. Efficacy and safety of SHU 508A for Doppler contrast enhancement in the left heart. Initial results of an European Multicenter Study. *JACC* 1993; 21:335A.
5. Stewart MJ, Moran CM, Groundstroem KWE et al. Colour Doppler mapping of the myocardium following intra-venous injection of a transpulmonary echo contrast agent (SHU 508A) - a new technique to evaluate regional myocardial perfusion? *JACC* 1993; 21:335A.

Dr. Temesvári András
Országos Kardiológiai Intézet
1450 Budapest, Haller u. 29.