

# Proteintabende enteropati – ny mulighed for diagnostik og behandlingskontrol

Jane Angel Simonsen

## Resumé

Ved proteintabende gastroenteropati (PE) pågår excessivt proteintab til mave-tarm-kanalen. Tilstanden forekommer ikke kun i forbindelse med gastrointestinale sygdomme, men også ved hjertelidelser, kollagenoser og en række andre systemsygdomme. Symptomerne er mangeartede og ikke nødvendigvis gastrointestinale. Behandlingen kan være kausal eller symptomatisk, og i mange tilfælde kan proteintabet mindskes. Patogenesen formodes at være multifaktoriel, men vor viden om PE, herunder forekomst og klinisk betydning, er begrænset, blandt andet på grund af mangel på gode målemetoder. De hidtil anvendte teknikker er omstændelige og mangelfulde. Undersøgelse med <sup>111</sup>In-transferrin frembyder fordele i form af kvantificering og samtidig scintigrafisk lokalisering af proteintabet uden behov for fæcesopsamling. Metoden er lovende, men bør evalueres yderligere, før den bringes i almindelig klinisk anvendelse.

Gastrointestinalkanalen spiller en vigtig rolle i den fysiologiske omsætning af kroppens proteiner. I tarmlumen bliver proteiner kataboliseret til aminosyrer, som normalt resorberes for at indgå i fornyet proteinsyntese. Hypoproteinæmi udvikles, når proteintab og -katabolisme overstiger syntesekapaciteten [1].

Excessivt gastrointestinalt proteintab, proteintabende gastroenteropati eller blot proteintabende enteropati (PE), ses i forbindelse med en lang række sygdomme, såvel lidelser begrænset til mave-tarm-kanalen som systemsygdomme med sekundær involvering af denne (Tabel 1).

PE omfatter, i modsætning til hypoproteinæmi af andre årsager, proteiner med forskellig oprindelse og molekylestørrelse. Som kompensation øges syntesen heraf, og plasmakoncentrationen falder mest for proteiner, der normalt har lang levetid og produceres med lav hastighed [1].

## Symptomer og fund

PE kan være invaliderende, i værste fald livstruende. Mulige symptomer og fund er bl.a. diaré, steatoré, perifere ødemer, dyspnø, træthed, tetani samt pleurale, peritoneale og perikardiale chyluseffusioner [2, 3]. Selv om PE afficerer mave-tarmkanalen, er der ikke nødvendigvis gastrointestinale symptomer, og ved ekstraintestinale sygdomme ledsaget af PE kan symptomerne være ukarakteristiske og svære at skelne fra det øvrige sygdomsbillede.

Paraklinisk kan der ses hypoalbuminæmi, reduceret serum-

IgG, IgA og IgM, lymfopeni, nedsat total kolesterol, hypokalkæmi, hypersedimentatio og jernmangelanæmi [4]. Radiologisk tyndtarmsundersøgelse kan vise mucosødem [5], og lymfekar anomalies (ved f.eks. primær intestinal lymfangiektasi, Whipples sygdom, hjerteinsufficiens) kan i nogle tilfælde påvises i tarmbiopsier [4, 6]. Trods både humorale og cellulære immundefekter er der ikke øget infektionstendens [7, 8].

## Klinisk betydning

I mave-tarm-kanalen kan næsten enhver sygdomsproces give anledning til PE; både inflammatoriske, ulcerøse og nonulcerøse mucosalidelser og sygdomme med abnormt lymfflow [9]. Muligheden for PE bør derfor overvejes, når der er hypoproteinæmi i forbindelse med gastrointestinal sygdom.

PE er ofte beskrevet i forbindelse med hjertelidelser, hyppigst restriktiv perikardit, men også trikuspidalinsufficiens, atriaseptumdefekt, pulmonalstenose og kardiomyopati [6, 8, 10-12]. Selv om de fleste tilfælde af hjertesygdom ikke er ledsaget af abnormt gastrointestinalt proteintab [7, 13, 14], kan hyppigheden af PE hos disse patienter være underrapporteret.

Tabel 1. Oversigt over årsager til og sygdomme ledsaget af PE.

Formodet årsag	Sygdomme
Gastrointestinal mucosaulceration	Colitis ulcerosa Crohns sygdom Gastrointestinalt carcinom Ulcus pepticum Infektion ( <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> )
Gastrointestinal mucosa med ændret permeabilitet	Cøliaki Ménétriets sygdom Infektion ( <i>Varicella</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Campylobacter</i> , orm) Kollagen colit Eosinofil gastroenterit
Lymfatisk dysfunktion	Primær intestinal lymfangiektasi Sekundært til lymfeobstruktion pga. infektion, neoplas, retroperitoneal fibrose eller hjertesygdom Whipples sygdom Portal hypertension
Andre årsager	Hjertesygdom, specielt højresidig klapsygdom og kronisk perikardit Nefrotisk syndrom Cystisk fibrose Dermatitis herpetiformis Wiskott-Aldrichs syndrom Systemisk lupus erythematosus Sjögrens syndrom

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Proteintabende enteropati (PE)**

- ses ved en lang række sygdomme, også ikkeintestinale
- bevirker nonselektivt proteintab
- giver mangeartede symptomer og fund
- kan være invaliderende
- har ofte uklar patogenese
- kan være svær at diagnosticere
- behandles med diæt, medicin eller kirurgi

PE er en veldokumenteret komplikation til Fontans operation (cavopulmonal, atrioventrikulær eller atriopulmonal anastomose) for kongenit morbus cordis, hvor der opstår øget mesenterial karmodstand [2, 15-18].

Endvidere er PE en sjælden manifestation af kollagenoser inklusive lupus erythematosus og Sjögrens syndrom, og proteintabet kan endda debutere, før bindevævssygdommen er åbenbar [19-21]. PE kan også ses ved nefrose, amyloidose, cystisk fibrose, *graft versus host*-reaktion, Wiskott-Aldrichs syndrom og en række andre sygdomme [1, 22]. Kort sagt bør diagnosen PE overvejes hos alle patienter med hypoproteinæmi og ødemer [9], og når PE påvises, er det vigtigt at søge årsagen med henblik på behandling [12].

**Behandling**

Det er ofte muligt at lindre eller kurere PE. Behandlingen bør om muligt rettes mod den underliggende sygdom og kan omfatte kirurgi (resektion af afficeret tarmsegment, korrektion af hæmodynamisk forstyrrelse), medicin (kortikosteroid, tarmantiinflammatorika, heparin, mannose, octreotid, antibiotika, kemoterapeutika) samt diætrestriktion og -substitution [9, 12, 15, 21, 23-25]. Resultatet af en forudgående proteintabsundersøgelse kan være afgørende for valg af behandling.

**Patogenese**

Patogenesen ved PE er ikke klarlagt. Forhøjet centralt venetryk, der resulterer i lymfestase og intestinal lymfangiektasi, er beskrevet som en mulig årsag [3, 7, 12]. Mekanismen skulle dels være retrogradt lymfeflow med udsiven af proteiner og lymfocytter, eventuelt ruptur af de dilaterede lymfekar, dels øget hydrostatisk tryk med eksudation fra kapillærene i tarmvilli og deraf følgende interstitielt ødem med et højt proteinindhold. Ved abnorm funktion af de mesenteriale lymfekar kan proteinet passere gennem det intakte epitel ind i tarmlumen. Inflammation af mucosa eller abnorm villusstruktur (som ved coliak) faciliterer yderligere proteiners diffusion mellem cellerne.

Da der langtfra er hypoproteinæmi i alle tilfælde af venøs insufficiens, og eftersom korrektion af ugunstig hæmodynamik ikke nødvendigvis standser et abnormt proteintab, kan

ovennævnte forhold ikke alene forklare udvikling af PE [2]. I nyere litteratur [15, 25-27] anføres mangel på sulfaterede glykosaminoglykaner (heparansulfat) i enterocytternes basalmembran som mulig ætiologisk faktor. Glykosaminoglykaner har betydning for vævsintegriteten, og der er kasuistisk beskrevet gunstig virkning på proteintabet af substitutionsbehandling med heparin. Genetiske defekter kan have betydning for glykoproteinsyntesen: Ved mangel på en fosfomannose-isomerase opstår der en form for *carbohydrate-deficient glykoproteinsyndrom* (CDGS type Ib), der fænotypisk viser sig ved blandt andet PE [24, 26, 28]. I nogle tilfælde har man set effekt af steroidbehandling, hvilket kunne tyde på, at inflammatoriske processer var medvirkende. Det er muligt, at kronisk kongestion forårsager et inflammatorisk respons og/eller interfererer med produktion og distribution af heparansulfat. Andre potentielle mekanismer er endoteldysfunktion i lymfekar eller kapillærer, f.eks. hyperpermeabilitet forårsaget af aflejring af immunkomplekser eller aktiveret komplement [2, 19].

Mange har foreslået en kombination af ugunstige forhold som årsag til PE. Således kan en ellers uvæsentlig stase i ductus thoracicus tænkes at få betydning i tilfælde af øget flow induceret af f.eks. fedtholdig kost, og interkurrent systemsygdom eller tarminfektion er nævnt som udløsende faktorer [2, 29].

**Diagnosticering og monitorering**

PE kan være vanskelig at diagnosticere, dels fordi der hos mange af patienterne ikke er symptomer fra gastrointestinalkanalen, dels fordi der mangler velegnede undersøgelsesmetoder. Påvisning og kvantificering af gastrointestinalt proteintab kompliceres af den hurtige proteolyse i tarmlumen og efterfølgende resorption af aminosyrerne. Det er muligt at analysere fæces eller aspireret tarmsaft ved hjælp af immunokemiske metoder, men ud over at være møjsommelige og tidskrævende er disse kun kvalitative eller i bedste fald semikvantitative [1, 30]. Ved anvendelse af radioaktivt mærkede proteiner, kolloider eller andre makromolekyler udnytter man, at intestinal udskillelse af det pågældende stof kan påvises ved radioaktivitet i fæces [1]. Fordi proteintabet ved PE er nonselektivt, er det tilstrækkeligt at påvise øget intestinal udskillelse af ét bestemt plasmaprotein eller molekyle, der opfører sig tilsvarende. Hovedparten af de anvendte radiofarmaka har imidlertid væsentlige ulemper, og mange af dem er ikke længere tilgængelige.  $^{51}\text{CrCl}_3$ -testen, som er baseret på, at  $^{51}\text{Cr}$ , der er injiceret intravenøst, først og fremmest binder sig til albumin og transferrin, er den nuværende standard.

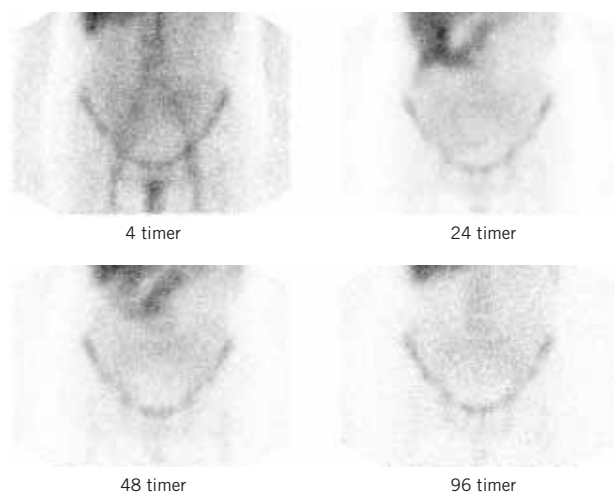
En anden mulighed er beregning af plasma-clearance af alfa-1-antitrypsin ( $\alpha 1$ -AT) via tarmen.  $\alpha 1$ -AT er et endogent protein med resistens over for intestinal proteolyse, og det komplette protein genfindes i fæces [31]. Men ligesom med  $^{51}\text{CrCl}_3$  kræves der fuldstændig fæcesopsamling over flere døgn, og proteintabet kan ikke lokaliseres. Diaré per se kan øge  $\alpha 1$ -AT-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

udskillelsen, hvilket kan være problematisk for tolkningen af et abnormt fund. Proteintab proksimalt for pylorus kan ikke påvises, da  $\alpha 1$ -AT nedbrydes ved pH-værdier under 3, og intestinal blødning giver falsk forhøjet clearance [31, 32].

Til påvisning af proteintabets lokalisering i mave-tarmkanalen har man i de senere år brugt  $^{99m}\text{Tc}$ -albumin- eller  $^{99m}\text{Tc}$ -dextranscintigrafi. Disse metoder giver imidlertid ingen information om tabets størrelse [33, 34].

En lovende teknik er  $^{111}\text{In}$ -transferrinundersøgelsen, som giver mulighed for såvel lokalisering som kvantificering af proteintabet ved PE i én procedure, der er enkel og fri for fæcesopsamling [35-37]. Lokaliseringen sker ved scintigrafi af abdomen (Fig. 1). Kvantificeringen foregår ved beregning af plasmahalveringstider og helkropsaktivitetsudskillelse. Forbindelsen er stabil, og scintigrafisk opladning i tarmen er ensbetydende med tab af protein til tarmlumen, idet transferrin ikke udskilles ekstraintestinalt. Desværre er metoden ikke valideret over for veletablerede proteintabsundersøgelser, og størrelsen af det fysiologiske intestinale transferrintab kendes ikke. Det kan antages, at tabet ligesom ved  $^{51}\text{CrCl}_3$ -undersøgelsen normalt er  $<1\%$  over fire døgn, idet  $^{51}\text{CrCl}_3$  indgivet intravenøst også bindes til transferrin. Ved tilfredsstillende evaluering af metoden kunne den formentlig med fordel bruges rutinemæssigt til diagnosticering og monitorering af PE, der derved kunne undersøges nærmere og måske oftere behandles sufficient.



**Fig. 1.** Gastrointestinale proteintab. Patienten har to år tidligere fået reseceret en øsofagus-cancer og har siden haft vedvarende hypoproteinæmi og underekstremitetsødemer. Scintigrafi af abdomen (set forfra) fire, 24, 48 og 96 timer efter intravenøs injektion af 15 MBq  $^{111}\text{In}$ -transferrin: øverst i venstre side af hvert scintigram ses leverranden, og under midtlinjen er der opladning i cristae iliaca. Efter fire timer er aktiviteten i øvrigt overvejende lokaliseret til columna og karstrukturer og kun svagt til bløddele. Efter 24 timer ses aktivitetsansamling i øvre højre kvadrant, mens opladning i øvrige strukturer er aftaget. Ansamlingen er efter 48 timer passeret længere distalt. Efter 96 timer findes ingen abnorm aktivitetsakkumulering. At dømme ud fra scintigrammerne tabes  $^{111}\text{In}$ -transferrin til området omkring højre colonflexur, hvorfra det bringes distalt med det øvrige tarmindhold. Dette støttes af, at det pågældende segment har et stort lumen, og at det ikke flytter sig imellem 24 timer og 48 timer efter injektionen.

**Konklusion**

Ved PE er der ikke nødvendigvis gastrointestinale symptomer, men nedsat plasmakoncentration af flere forskellige proteiner på én gang skal rejse mistanken. Diagnosen bør overvejes såvel ved mave-tarm-lidelser som ved systemsygdomme og visse andre ikkeintestinale lidelser. Påvisning af tilstanden er vigtig, da PE kan være invaliderende, mens behandling i mange tilfælde kan minimere eller standse proteintabet.

Diagnosticering har hidtil været forsøgt med en række forskellige teknikker, der ofte ikke har kunnet kvantificere tabet eller lokalisere tabstedet. Nuværende standarder er  $^{51}\text{CrCl}_3$ -testen og  $\alpha 1$ -AT-clearance-bestemmelse, som begge kræver opsamling og analyse af fæces.  $^{111}\text{In}$ -transferrinundersøgelsen er en nyere metode, som ikke har denne ulempe og i tilgift muliggør scintigrafisk påvisning af tabstedets lokalisering i mave-tarmkanalen. Evidensen for metodens værdi er imidlertid begrænset. Vi finder, at den fortjener at blive klinisk evalueret, blandt andet for at vise, om PE er en hyppigere og mere betydende lidelse end hidtil antaget.

**Summary**

Jane Angel Simonsen:

**Protein-losing enteropathy – a new alternative of diagnosing and monitoring.**

Ugeskr Læger 2003;165:2650-3.

Protein-losing gastroenteropathy (PE) is characterised by excessive loss of protein into the gastrointestinal tract. This condition associates not only with gastrointestinal disorders, but also with heart diseases, collagenoses, and several other generalized disorders. The symptoms are multiform and not necessarily abdominal. The treatment may be causal or symptomatic, and quite frequently it is possible to reduce the protein loss. The pathogenesis is considered multifactorial, but our knowledge of PE, including prevalence and clinical significance, is sparse, partly due to lack of appropriate examination procedures. Previous techniques were cumbersome and hampered by shortcomings. With  $^{111}\text{In}$ -transferrin, quantification and scintigraphic localization of the protein loss are obtained in one process and faeces collection is no longer needed. The method is promising, but further evaluation is necessary before it is brought into common clinical use.

Reprints: Jane Angel Simonsen, Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense. E-mail: angel@dadlnet.dk

Antaget den 8. maj 2003.  
Odense Universitetshospital, Nuklearmedicinsk Afdeling.

Poul Flemming Højlund-Carlson, Jens Marving, Ove B. Schaffalitzky de Muckadell og cand.scient. Annegrete Veje takkes for hjælp og vejledning.

**Litteratur**

1. Waldmann TA. Protein-losing enteropathy and kinetic studies of plasma protein metabolism. *Semin Nucl Med* 1972;2:251-63.
2. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U et al. Protein-losing enteropathy after the Fon-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- tan operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1063-73.
3. Mistilis SP. Intestinal lymphangiectasia. *Lancet* 1965;1:77-9.
  4. Strober W, Wochner RD, Carbone PP et al. Intestinal lymphangiectasia: a protein-losing enteropathy with hypogammaglobulinemia, lymphocytopenia and impaired homograft rejection. *J Clin Invest* 1967;46:1643-56.
  5. Marshak RH, Khilnani M, Eliasoph J et al. Intestinal edema. *Am J Roentgenol Radiol Ther Nucl Med* 1967;101:379-87.
  6. Valberg LS, Corbett WE, McCorrison JR et al. Excessive loss of plasma protein into the gastrointestinal tract associated with primary myocardial disease. *Am J Med* 1965;39:668-73.
  7. Strober W, Cohen LS, Waldmann TA et al. Tricuspid regurgitation. *Am J Med* 1968;44:842-50.
  8. Gleich GJ. Cardiomyopathy, heart failure and protein-losing enteropathy. *Chest* 1973;64:417-8.
  9. Landzberg BR, Pochapin MB. Protein-losing enteropathy and gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4:39-49.
  10. Sekine S, Abe T, Seki K et al. Hypoproteinemia caused by tricuspid regurgitation: report of a case. *Surg Today* 1998;28:1287-9.
  11. Protein-losing gastroenteropathy in cardiac disease. *BMJ* 1977;2:1176.
  12. Wilkinson P, Pinto B, Senior JR. Reversible protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic constrictive pericarditis. *N Engl J Med* 1965;273:1178-81.
  13. Berkowitz I, Segal I. Protein-losing enteropathy in congestive cardiac failure: an entity of minor clinical significance. *Am J Gastroenterol* 1990;85:154-6.
  14. King D, Smith ML, Lye M. Gastro-intestinal protein loss in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996;25:221-3.
  15. Bendayan I, Casaldaliga J, Castello F et al. Heparin therapy and reversal of protein-losing enteropathy in a case with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2000;21:267-8. Opdatering: Bendayan I, Casaldaliga J. Protein-losing enteropathy. *Pediatr Cardiol* 2002;23:249.
  16. Rychik J, Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *Am J Cardiol* 2002;90:672-4.
  17. Powell AJ, Gauvreau K, Jenkins KJ et al. Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure. *Am J Cardiol* 2001;88:1206-9.
  18. Koch A, Hofbeck M, Feistel H et al. Circumscribed intestinal protein loss with deficiency in CD4<sup>+</sup> lymphocytes after the Fontan procedure. *Eur J Pediatr* 1999;158:847-50.
  19. Nakajima A, Ohnishi S, Mimura T et al. Protein-losing enteropathy associated with hypocomplementemia and anti-nuclear antibodies. *J Gastroenterol* 2000;35:627-30.
  20. Yazici Y, Erkan D, Levine DM et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: report of a severe, persistent case and review of pathophysiology. *Lupus* 2002;11:119-23.
  21. Wang SJ, Tsai SC, Lan JL. Tc-99m albumin scintigraphy to monitor the effect of treatment in protein-losing gastroenteropathy. *Clin Nucl Med* 2000;25:197-9.
  22. Weisdorf SA, Salati LM, Longsdorf JA et al. Graft-versus-host disease of the intestine: a protein losing enteropathy characterized by fecal alpha 1-antitrypsin. *Gastroenterology* 1983;85:1076-81.
  23. Kuroiwa G, Takayama T, Sato Y et al. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated with octreotide. *J Gastroenterol* 2001;36:129-2.
  24. Harms HK, Zimmer KP, Kurnik K et al. Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency. *Acta Paediatr* 2002;91:1065-72.
  25. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP et al. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997;130:474-8.
  26. Murch SH. Toward a molecular understanding of complex childhood enteropathies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(suppl 1):S4-10.
  27. Westphal V, Murch S, Kim S et al. Reduced heparan sulfate accumulation in enterocytes contributes to protein-losing enteropathy in a congenital disorder of glycosylation. *Am J Pathol* 2000;157:1917-25.
  28. Freeze HH, Aebi M. Molecular basis of carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes type I with normal phosphomannomutase activity. *Biochim Biophys Acta* 1999;1455:167-78.
  29. Muller C, Globits S, Glogar D et al. Constrictive pericarditis without typical haemodynamic changes as a cause of oedema formation due to protein-losing enteropathy. *Eur Heart J* 1991;12:1140-3.
  30. Nadkarni GD. Quantitation of gastrointestinal protein loss. *Indian J Gastroenterol* 1989;8:271-4.
  31. Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC et al. Alpha 1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1990;99:1380-7.
  32. Florent C, L'Hirondel C, Desmazures C et al. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. *Gastroenterology* 1981;81:777-80.
  33. Bhatnagar A, Singh AK, Lahoti D et al. Technetium-99m dextran: a promising new protein-losing enteropathy imaging agent. *Eur J Nucl Med* 1996;23:575-8.
  34. Chiu NT, Lee BF, Hwang SJ et al. Protein-losing enteropathy: diagnosis with (99m)Tc-labeled human serum albumin scintigraphy. *Radiology* 2001;219:86-90.
  35. De-Kaski MC, Peters AM, Bradley D et al. Detection and quantification of protein-losing enteropathy with indium-111 transferrin. *Eur J Nucl Med* 1996;23:530-3.
  36. Aburano T, Yokoyama K, Kinuya S et al. Indium-111 transferrin imaging for the diagnosis of protein-losing enteropathy. *Clin Nucl Med* 1989;14:681-5.
  37. Saverymuttu SH, Peters AM, Lavender JP et al. Detection of protein-losing enteropathy by 111In-Transferrin scanning. *Eur J Nucl Med* 1983;8:40-1.