

ASPECTES DIAGNÒSTIC I TERAPÈUTIC DELS ENZIMS EN LES MALALTIES DE L'APARELL DIGESTIU

pel doctor A. GALLART-ESQUERDO

Director de l'Escola de Patologia Digestiva Gallart-Monés i del Servei
de Patologia Digestiva de l'Hospital del Sagrat Cor de Barcelona

AMILASA EN LA SALIVA

L'únic enzim que conté la saliva és la ptialina o amilasa salival, el qual hidrolitza el midó i el converteix en dextrina i en maltosa. El midó procedent de l'alimentació només queda exposat a l'acció enzimàtica de la saliva durant breus moments puix que, quan l'aliment arriba a l'estómac, l'amilasa salival és inactivada per l'àcid clorhídric.

Sovint, l'amilasa serosa i la urinària es troben en quantitat elevada en la litiasi de les glàndules salivals i en les parotiditis agudes. Rarament són objecte d'investigació per a corroborar el diagnòstic d'aquestes afecions, perquè aquest no sol oferir dificultats en la pràctica.

PEPSINA EN LA SECRECIÓ GÀSTRICA

El pepsinogen, secretat per les cèl·lules principals o zimògenes de les glàndules fúndiques, és activat per l'àcid clorhídric i esdevé pepsina. Aquesta, en medi àcid (pH: 1,2-2,4), hidrolitza les proteïnes a proteoses i peptones, com a fase preparatòria de la degradació més completa d'aquelles a l'intestí prim.

Aproximadament el 99 % dels grànuls de pepsinogen són alliberats a la cavitat gàstrica (*secreció exocrina*); la resta (1 %) penetra a la sang (*secreció endocrina*) i és eliminada pel ronyó (uropepsina).

Rarament hom observa en la clínica deficiències o absència de pepsina en el suc gàstric, encara que es tracti de casos d'hipoclorhídria intensa o d'aclorhídria. Aquests dèficits són fàcilment compensats pels enzims pro-

teolífics intestinals. La dosificació de la pepsina gàstrica té escàs valor pràctic.

PEPSINOGEN PLASMÀTIC I URINARI

Hom desconeix el mecanisme exacte pel qual el pepsinogen passa de les cèl·lules principals de les glàndules fúndiques a la sang. Per a uns, l'enzim es difon a través de la part de la cèl·lula principal en contacte amb un capil·lar; per a altres, la cèl·lula principal, en desintegrar-se, allibera el seu contingut en el líquid intercel·lular.

En l'úlçera duodenal les concentracions mitjanes de pepsinogen plasmàtic són d'1,5 a 2 vegades més altes que en els individus normals. En l'úlçera gàstrica, són lleugerament elevades. En el càncer gàstric són normals o un xic baixes. En l'anèmia perniciosa, la concentració del pepsinogen plasmàtic és escassa. En la urèmia es troba augmentada proporcionalment a l'acumulació del nitrogen no proteic.

En l'úlçera duodenal l'excreció d'uropepsina és d'1,5 a 4 vegades superior a la del subjecte normal. En l'úlçera gàstrica es troba molt poc augmentada o és normal. En alguns casos de càncer gàstric es troba molt disminuïda o és nul·la.

La histamina i els altres estimulants de la secreció gàstrica, l'atropina i els seus similars, i la vaguectomia bilateral, no tenen cap acció sobre l'excreció del pepsinogen urinari, malgrat que els anticolinèrgics i la vaguectomia bilateral redueixen notablement la secreció gàstrica de pepsina. En canvi, l'excreció d'uropepsina augmenta després d'administrar ACTH o corticosteroides.

Per ara, ni les dosificacions del pepsinogen plàsmic ni les de l'urinari poden substituir els mètodes d'exploració directa de la secreció gàstrica (sovint no hi ha paral·lisme entre la secreció del pepsinogen gàstric i la seva excreció per l'orina).

LIPASA EN EL SUC DUODENAL

Els mètodes que posseeixen valor diagnòstic són els que estimulen directament la secreció pancreàtica externa, i, d'aquests, les proves de la secretina i especialment la de la secretina-pancreozimina.

La lipasa és el ferment pancreàtic que pot ésser dosificat amb més garanties, ja que la seva acció només pot ésser substituïda per la de la lipasa intestinal, però aquesta és molt poc activa en el suc duodenal obtingut per sondatge en dejú.

En les pancreopaties cròniques i en el càncer del cap del pàncreas sovint hi ha disminució o absència de lipasa en el suc duodenal. En canvi, en el càncer corporocaudal, l'excreció de lipasa sol ésser normal. En la litiasi pancreàtica l'excreció de lipasa pot quedar reduïda a zero quan hi ha un càlcul enclavat a la porció terminal del conducte de Wirsung, i en els casos de litiasi generalitzada a tota la glàndula.

AMILASA SEROSA

L'amilasèmia està augmentada en el començament de les pancreopaties agudes, però ràpidament davalla a valors normals. Les xifres més altes es troben entre les 5 i les 12 hores de la iniciació de l'atac agut. Cal recalcar que en la necrosi pancreàtica amb destrucció massiva del parènquima l'amilasèmia pot ésser baixa.

En les afeccions renals que van acompanyades de retenció ureica, l'amilasèmia pot estar augmentada, però no l'amilasúria. Per tant, la hiperamilasèmia només parla a favor d'una afecció pancreàtica quan el funcionament renal és normal.

Cal tenir en compte que l'amilasa serosa també pot estar augmentada en l'úlcer a duodenal que penetra en el pàncreas, en la peritonitis aguda, en l'obstrucció intestinal aguda, en la litiasi coledocal, en les malalties de les glàndules salivals (litiasi i parotiditis agudes, com ja hem fet constar en ocupar-nos de l'amilasa salival), en la intoxicació per metanol (alcohol metílic o de fusta), després de la ingestió d'etanol (alcohol etílic) i després d'administrar morfina per via parenteral. Per tant no injectarem mai morfina o similars a cap malalt al qual hom vulgui dosificar l'amilasa serosa.

AMILASA URINÀRIA

Tot el que hem dit referent a l'amilasa serosa podríem repetir-ho aquí. La determinació de l'amilasa urinària és un mètode més groller per a l'estudi de la funció pancreàtica que la investigació de l'amilasa serosa. En termes generals els nivells de l'amilasa urinària són paral·lels als de l'amilasa serosa, i, quan la funció renal és normal, els valors d'aquella clarament superiors als normals parlen a favor d'una pancreopatia aguda.

Cal recalcar que les xifres màximes d'amilasa en l'orina tendeixen a presentar-se un xic més tard que les de la sang. Per tant, la determinació de l'amilasa urinària pot tenir valor diagnòstic quan la sang no ha pogut ésser examinada en el moment més favorable.

LIPASA SEROSA

És més difícil de dosificar que l'amilasa, i com que en general hom accepta que ambdós enzims presenten activitats paral·leles en les afeccions agudes del pàncreas, en la clínica només se sol dosificar l'amilasa a la sang. No obstant això, aquest criteri no és correcte, puix que sembla que en les pancreopaties agudes l'augment de la lipasa serosa és més persistent que el de l'amilasa; quan aquesta última ja ha recuperat el seu valor normal, la investigació de la lipasa pot ésser útil per a confirmar el diagnòstic de procés pancreàtic agut.

FOSFATASA ALCALINA SEROSA

(valor normal: 1,5-4 u. Bodansky/100 ml. o 3-13 u. King-Armstrong)

La fosfatasa alcalina serosa està augmentada especialment en les obstruccions biliars, i, en més petita escala, en les afeccions del parènquima hepàtic.

Hom desconeix el mecanisme pel qual augmenta aquest enzim en les malalties hepatobiliars, però és probable que depengui dels factors següents: *a)* Que estigui dificultada la seva excreció per la bilis (normalment hi és eliminat); *b)* Que estigui augmentada la seva producció pel fetge.

La fosfatasa alcalina del sèrum augmenta en: *a)* L'obstrucció biliar extrahepàtica completa o incompleta, no complicada; *b)* La cirrosi biliar primitiva; *c)* La colangitis; *d)* La icterícia hepatocel·lular; *e)* Alguns casos de cirrosi portal, d'abscess hepàtic i de quist hidatídic del fetge; *f)* El càncer primitiu i el metastàtic del fetge; *g)* Quan la sarcoïdosi, la malaltia d'Hodgkin, la tuberculosi, etc., afecten el fetge.

La fosfatasa alcalina serosa és normal en l'atrèsia congènita de les vies biliars i en la icterícia hemolítica.

En la icterícia obstructiva el seu valor sol ultrapassar les 10 u. Bodansky/100 ml. o les 30 u. King-Armstrong. En la icterícia hepatocel·lular hom observa també valors elevats, però quasi sempre inferiors als esmentats per a la icterícia obstructiva. Aquestes dades tenen valor clínic, però no categoria de regla per a establir el diagnòstic diferencial entre les icterícies obstructives i les hepatocel·lulars. En les icterícies obstructives són poc freqüents els valors baixos. En termes generals hom pot acceptar que l'augment de la fosfatasa alcalina serosa és una dada més fidedigna d'estasi biliar que l'augment de la bilirubinèmia. L'obstrucció biliar incompleta (estenosi de l'hepatocolèdoc o cirrosi biliar primitiva) provoca augment

considerable de la fosfatasa alcalina, augment que no guarda relació amb el de la bilirubinèmia, a vegades, poc alta.

En els tumors hepàtics malignes, primitius o metastàtics, la fosfatasa alcalina pot estar augmentada, malgrat que no vagin acompanyats d'icterícia ni de metastasis òssies. Davant un càncer de l'estómac, del còlon o del recte, la fosfatasa alcalina normal, no descarta la presència de metastasis hepàtiques; per tant la seva dosificació no es pot utilitzar com a índex de l'operabilitat del tumor primitiu.

Els valors de la fosfatasa alcalina serosa no reflecteixen el dany hepatocel·lular; són normals en moltes cirrosis hepàtiques que evolucionen sense icterícia o que es troben en fase de compensació clínica.

TRANSAMINASES SEROSES GLUTÀMICO-OXALACÈTICA I GLUTÀMICO-PIRÚVICA
(valors normals: inferiors a 40 u./ml. per a la glutàmico-oxalacètica
i a 30 u./ml. per a la glutàmico-pirúvica)

Normalment ambdós enzims gairebé en la seva totalitat són intracel·lulars. L'ur nivell serós augmenta quan els teixits que els contenen són destruïts en forma aguda, probablement perquè les cèl·lules lesionades alliberen els enzims al torrent circulatori.

La transaminasa glutàmico-oxalacètica (GOT) es troba en gran quantitat al cor, al fetge, als músculs esquelètics i al ronyó. La transaminasa glutàmico-pirúvica (GPT) es troba també al fetge, però en quantitat absoluta més petita si es compara amb la GOT que conté. No obstant això, la GPT està en una més gran proporció en el fetge que en el cor i en els músculs esquelètics. Per aquest motiu l'elevació de la GPT serosa és més específica de lesió hepàtica que la de la GOT, i el nivell de la primera augmenta més en la necrosi hepatocel·lular que en l'infart de miocardi.

La determinació de les transaminases és útil sobretot per a confirmar el diagnòstic precoç de l'hepatitis vírica durant les epidèmies i per a descobrir les formes anictèriques. La investigació cal fer-la en iniciar-se la malaltia, car passats 8-10-15 dies ja es poden obtenir resultats normals.

Valors de la GOT serosa superiors a les 800 u./ml., gairebé sempre indiquen hepatitis vírica o mononucleosi infecciosa (pràcticament el diagnòstic diferencial entre aquestes dues afeccions i amb l'infart de miocardi no ofereix cap dificultat).

En l'hepatitis vírica l'augment de la GPT és relativament més alt que el de la GOT.

L'elevació sostinguda de les transaminases induïx a creure que l'afecció hepàtica és en plena activitat. Per a valorar aquest dubte, cal tenir

present el quadre clínic del malalt i el nivell de la bilirubinèmia (quan el pacient és icteric).

La determinació de les transaminases també és útil per a conèixer les lesions hepàtiques provocades pel tetraclorur de carboni, la iproniazida, etc. En canvi, hom troba valors normals en la icterícia que hom atribuïa, creiem que erròniament, a la clorpromacina (largactil).

La cirrosi recidivant del fetge i la cirrosi juvenil activa solen provocar augments marcats de les transaminases, les quals es normalitzen després de l'administració de corticosteroides.

Hom troba augments moderats en les icterícies obstructives i en els tumors malignes del fetge, primitius o secundaris.

La GOT també pot estar augmentada en la trombosi mesentèrica aguda i en les pancreopaties agudes o subagudes.

És important de recalcar que la sang hemolitzada no serveix per a investigar les transaminases, ja que conté deu vegades més enzims que el sèrum sanguini no hemolitzat.

El quocient GOT/GPT disminueix en l'hepatitis vírica, augmenta considerablement en l'infart de miocardi i està lleugerament augmentat en la cirrosi recidivant del fetge.

ALTRES ENZIMS

Molt menys valor diagnòstic que les dosificacions de la fosfatasa alcalina i de les transaminases tenen les determinacions del enzims que citem a continuació:

a) *5-nucleotidasa serosa*. — És una fosfomonoesterasa alcalina. El seu nivell normal és de 0,3 a 3,2 u.Reis/100 ml. de sèrum. Està augmentada especialment en la icterícia obstructiva. Segons dades de la literatura, el 90 % de les icterícies hepatoceHulars presenten valors inferiors a 10 u., mentre que en el 95 % de les icterícies obstructives són superiors a aquesta xifra.

b) *Glucosa-6-fosfatasa serosa*. — És pràcticament absent en l'emmagatzematge de glicogen pel fetge (malaltia de von Gierke). En canvi, augmenta a vegades considerablement en la majoria d'afeccions hepatocel·lulars de l'adult.

c) *Deshidrogenases seroses làctica i isocítrica*. — La deshidrogenasa làctica està augmentada en l'hepatitis aguda, però no en la icterícia obstructiva ni en la cirrosi hepàtica. També pot estar elevada en el càncer metastàtic del fetge i en les pancreopaties agudes. La deshidrogenasa isocítrica està augmentada en la majoria de lesions hepatoceHulars (hepatitis

vírica, mononucleosi infecciosa, càncer hepàtic, obstrucció biliar, cirrosi hepàtica). Com que no està elevada en l'infart de miocardi, per a alguns autors és més específica de lesió hepàtica que la GOT.

d) *Pseudocolinesterasa serosa*. — Està augmentada en la cirrosi hepàtica que tendeix a compensar-se i durant la recuperació de l'hepatitis aguda. En canvi, es troba disminuïda en la cirrosi hepàtica descompensada, en l'hepatitis aguda activa, en el càncer metastàtic del fetge i en totes les hepatopaties en què el pacient està mal nodrit. En l'obstrucció biliar no complicada és normal.

e) *Leucino-aminopeptidasa serosa*. — En general està augmentada en el càncer del cap del pàncreas que evoluciona amb icterícia; aquesta dada no permet establir el diagnòstic diferencial amb altres tipus d'icterícia obstructiva ni altres malalties hepàtiques (cirrosi, hepatitis vírica, colecistitis). Davant un càncer de qualsevol localització, l'augment de la leucino-aminopeptidasa induïx a pensar en metastasis hepàtiques (sempre que el tumor primitiu no radiqui en el cap del pàncreas).

TERAPÈUTICA PELS ENZIMS DIGESTIUS

Des del punt de vista teòric la terapèutica substitutiva pels enzims digestius és lògica i satisfà l'esperit del clínic, però en la pràctica proporciona resultats descoratjadors en la majoria dels casos.

Això és degut principalment a factors d'ordre tècnic, com és ara la dificultat d'obtenir productes farmacològics d'eficàcia i estables; al fet que la via d'administració, necessàriament oral en la majoria dels casos, exposa el medicament a processos de degradació, i que es requereixen condicions especials de pH i de contacte dels fàrmacs amb els aliments perquè la seva eficàcia sigui real i no alterada especialment per l'acidesa gàstrica.

D'altra banda, la resposta de l'organisme pot ésser —i de fet ho és sovint— contradictòria i paradoxal. Hi ha molts malalts amb trastorns funcionals de l'aparell digestiu en els quals no es troba cap dèficit secretori enzimàtic, i malgrat això guareixen o, almenys, els desapareixen els símptomes clínics en administrar-los enzims digestius. Però també succeeix que certes insuficiències glandulars secretòries, com, per exemple, l'aclorhídria, són perfectament tolerades; aquests individus gaudeixen de perfecta salut, llur equilibri nutritiu és normal i no necessiten cap tractament. En canvi, quan l'aclorhídria provoca trastorns digestius, aquests no responen o responen deficientment a la terapèutica substitutiva.

Deixant de banda la insuficiència salival, que és molt poc freqüent i que tampoc no altera el funcionalisme digestiu, i la insuficiència intes-

tinal, que sempre és associada a una síndrome de mala absorció, direm algunes paraules del tractament de la insuficiència enzimàtica de l'estómac i del pàncreas. No ens ocuparem de l'inactivador de la caliceïna-tripsina en el tractament de les pancreopaties agudes perquè ho farà el Dr. Pi-Figueras. No obstant això, volem dir que, segons la nostra experiència, encara és prematur d'emetre un judici definitiu sobre l'eficàcia d'aquest tractament. Tenint en compte la gravetat dels processos pancreàtics aguts i la bona tolerància del producte, és aconsellable la seva administració, però a condició de fer-ho a dosis elevades (450.000 a 900.000 u. o més/dia), per via endovenosa.

a) *Insuficiència enzimàtica gàstrica*

L'estómac té dues funcions: la de reservori i la digestiva. Com és natural passarem per alt la funció de reservori i el paper de l'àcid clorhídric i direm solament que el dèficit de pepsina és de molt rara observació en la pràctica.

La pepsina no ha d'ésser mai administrada barrejada amb àcid clorhídric perquè aquella és destruïda per l'acció d'aquest darrer en un temps relativament curt. Més racional és l'associació de la pepsina amb el clorhidrat de betaïna, producte sòlid que únicament en dissoldre's en aigua allibera àcid clorhídric. La papaïna és un enzim proteolític, obtingut de la planta *Carica papaya*, que pot substituir amb èxit tant la pepsina com la tripsina.

L'administració de pepsina no té cap acció sobre la síndrome del «dumping» ni sobre els trastorns nutritius que sovint presenten els gastrectomitzats. Tampoc la pepsina no millora els trastorns digestius que relativament sovint pateixen els malalts d'anèmia perniciosa (que és del tipus de l'agàstria secretòria); en canvi, aquells desapareixen amb la vitamina B₁₂, malgrat que l'aquília persisteix invariable.

b) *Insuficiència enzimàtica pancreàtica externa*

Per tal de no allargar més la nostra intervenció passarem per alt l'opoteràpia pancreàtica externa (ingestió de pàncreas cru, de suc pancreàtic, de pols de pàncreas i d'extrets pancreàtics comercials). Qui s'interessi per aquest assumpte el trobarà descrit amb detall en el nostre treball *Tratamiento médico de las pancreopatías crónicas* («Progresos de Terapéutica Clínica» 17: 5-31, 1964). Només recordarem que SCHÖN, el 1962, estudià detingudament l'activitat trípica, quimotrípica, lipàsica i amilàsica dels dotze preparats farmacèutics del comerç considerats com els més actius. Llur potència enzimàtica variava d'un preparat a l'altre, però especial-

ment el poder lipolític fou escàs en tots. Segons l'autor citat, amb 5-10 pastilles per dia, que són les dosis que hom aconsella d'aquests específics, els resultats terapèutics són nuls des del punt de vista enzimàtic; hom pot esperar només respostes eficients amb dosis tan considerables com són 100 pastilles per dia.

El *pàncreas liofilitzat* (dessecat al buit a -30°C), recentment introduït en terapèutica, i del qual no tenim experiència personal, constitueix versemblantment un progrés. A més d'ésser agradable al paladar, segurament conserva millor les seves propietats enzimàtiques, probablement perquè les proteïnes pancreàtiques el protegeixen, en part, contra els efectes destructors de la digestió gàstrica. Hom l'administra a la dosi de 10 g. diaris, en dues preses.

Com que els enzims pancreàtics són destruïts en travessar l'estómac (la tripsina per la pepsina a pH inferior a 3,5; la lipasa per l'àcid clorhídric i la pepsina), hom ha intentat protegir-los mitjançant càpsules voltades de gluten, cera, ceratina, etc. Aquests artificis no serveixen per a res: si són poc resistents, són destruïts a l'estómac, i si són massa resistents, necessiten l'acció de la tripsina que està en dèficit per a atacar-los i digerir-los i resulta que el preparat arriba a l'íleon i al cec sense haver actuat a causa de la seva protecció.

Per acabar recordem que els enzims pancreàtics no han d'ésser mai associats a l'àcid clorhídric, a la pepsina, ni als altres ferments proteolítics, com la papaïna, puix que aquells són destruïts per aquests darrers.