BARBARA TAJKA, SPECJALISTA DS. PRODUKTU

IBS czy IBD?

Przełom w diagnostyce dolegliwości jelitowych

TEKST PROMOCYJNY

Zaburzenia funkcjonalne a przewlekłe choroby zapalne jelit

Zespół jelita drażliwego (ang. irritable bowel syndrome, IBS) jest dolegliwością przewlekłą, charakteryzującą się zaburzeniami funkcjonalnymi jelita grubego, polegającymi głównie na jego nieregularnych skurczach. Objawia się to dyskomfortem lub bólem brzucha i rozstrojeniem rytmu wypróżnień, które nie są związane ze zmianami organicznymi czy biochemicznymi. Występuje u 10–20% dorosłych, z czego aż 2/3 to kobiety [1]. Schorzenie ma łagodny przebieg, a jego skutki nie stanowią zagrożenia dla życia chorego. Przyczyny IBS nie są do końca znane, pod uwagę należy wziąć czynniki psychologiczne, nadwrażliwość trzewną, zaburzenia motoryki i przebyte infekcje przewodu pokarmowego. Leczenie opiera się głównie na wprowadzeniu odpowiedniej diety, wyeliminowaniu stresu bądź przyjmowaniu leków.

Groźniejsze dla zdrowia i życia są **choroby zapalne jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD)**. Zaliczamy do nich choroby o podłożu autoimmunologicznym: **chorobę Leśniowskiego-Crohna** (ang. Crohn's disease, **CD**), **wrzodziejące zapalenie jelita grubego** (łac. colitis ulcerosa, **CU**) oraz inne niespecyficzne zapalenia jelit (łac. colitis nonspecifica, CN). Spośród trzech typów IBD najrzadziej występują CN (ok. 15% wszystkich przypadków) [2]. Lokalizacja zmian zapalnych w poszczególnych typach IBD może być różna. W chorobie Leśniowskiego-Crohna zmiany te mogą występować w jelicie grubym lub/i cienkim. W przypadku CU zmiany dotyczą jedynie jelita grubego [3].

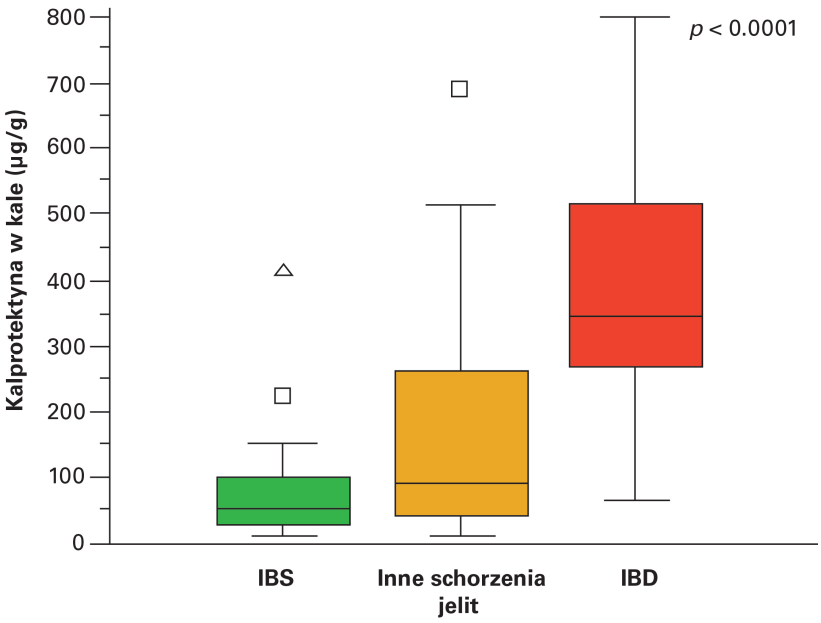
Późno rozpoznane bądź **nieleczone choroby z grupy IBD prowadzą do zagrażających życiu pacjentów nieodwracalnych powikłań**. Mogą występować: wyniszczenie w wyniku zaburzeń wchłaniania, hipoproteinemia z obrzękami, stłuszczenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych, osteoporoza, zapalenia stawów, tęczówki, ropnie okolicy jelit, zwężenie i perforacje jelit, rak jelita grubego. Zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu jelita grubego stwierdzono u pacjentów z CU chorujących przez okres ok. 7 lat, z zajęciem większej części jelita grubego oraz w nieco mniejszym stopniu u pacjentów z CD [3, 4].

IBS i IBD w początkowym okresie charakteryzują się podobnymi objawami (bóle brzucha, nadmierne gazy, wzdęcia, biegunki lub zaparcia, zmiana konsystencji stolca), jednakże mają diametralnie różne skutki, dlatego ich różnicowanie stanowi poważne wyzwanie diagnostyczne.

W poszukiwaniu nieinwazyjnej alternatywy diagnostycznej

W diagnostyce IBD wciąż **„złotym standardem" jest badanie endoskopowe z pobraniem wycinka jelita do oceny histopatologicznej**. Metoda ta jest inwazyjna, droga i charakteryzuje się wieloma ograniczeniami. Kolonoskopia jest badaniem nieprzyjemnym i krępującym. Jeśli nie jest przeprowadzana w znieczuleniu ogólnym, pacjenci muszą liczyć się z bólem. Badanie kolonoskopowe wykonuje się na czczo i wymaga ono dokładnego oczyszczenia jelita, co nie zawsze się udaje. Stres, który towarzyszy kolonoskopii, wiąże się często z koniecznością podawania leków uspokajających [5]. Według Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii znaczącym ograniczeniem do wykonania kolonoskopii w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna jest możliwość występowania zmian zapalnych obejmujących jedynie jelito cienkie. Ten odcinek przewodu pokarmowego znajduje się poza zasięgiem endoskopu. Ponadto kolonoskopia wykonana w aktywnej fazie CD z zajęciem dużej części jelita grubego stwarza ryzyko perforacji jelita [6]. W diagnostyce wykorzystywane są ponadto badania obrazowe (RTG kontrastowe, USG, TK, MR).

Wyniki badań laboratoryjnych w chorobach zapalnych jelit wykazują odchylenia od normy (niedokrwistość, leukocytoza, przyśpieszony OB, wzrost CRP, hipoproteinemia z hipoalbuminemią, hipokaliemia), jednakże nie są one swoiste dla chorób jelit [2]. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego wykrywane są przeciwciała przeciwko granulocytom obojętnochłonnym (ANCA) u ok. 76% pacjentów, a przeciwciała przeciwko komórkom kubkowym jelita u ok. 28%. Z kolei w chorobie Leśniowskiego i Crohna występują przeciwciała przeciwko drożdżom piekarskim *Saccharomyces cervisiae* (ASCA) w klasie IgA i IgG u 67% chorych oraz komórkom zewnątrzwydzielniczym trzustki u 39% pacjentów. Jednakże ww. autoprzeciwciała nie są wysoce swoiste, ich miano zaś nie odzwierciedla nasilenia procesu zapalnego [7]. Od lat poszukiwano nieinwazyjnych metod diagnostycznych, które umożliwiłyby odróżnienie początku poważnej choroby jelit od zaburzeń czynnościowych. Badanie stężenia kalprotektyny może okazać się bardzo przydatne zarówno w diagnostyce różnicowej, jak i monitorowaniu przebiegu choroby zapalnej jelita.



Ryc. 1. Stężenia kalprotektyny w IBS, IBD oraz innych schorzeniach jelit.

Na podstawie: Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders; Caviglia G.P. et al.; Scandinavian Journal of Gastroenterology 2014; 49(12): 1419–1424.

Kalprotektyna jest białkiem heterodimerycznym, produkowanym w największych ilościach w cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (neutrofili). Zdolność do wiązania jonów wapnia i cynku zapewnia jej właściwości antybakteryjne i antyproliferacyjne. W przypadku wystąpienia stanu zapalnego w jelitach neutrofile migrują do światła jelita i uwalniają kalprotektynę, która wydalana jest z kałem [1, 2].

Stężenie kalprotektyny w kale jest miarą ilości granulocytów obojętnochłonnych w świetle jelita, a tym samym pełni rolę wskaźnika intensywności procesu zapalnego w jelicie.

Zastosowanie badania stężenia kalprotektyny w kale

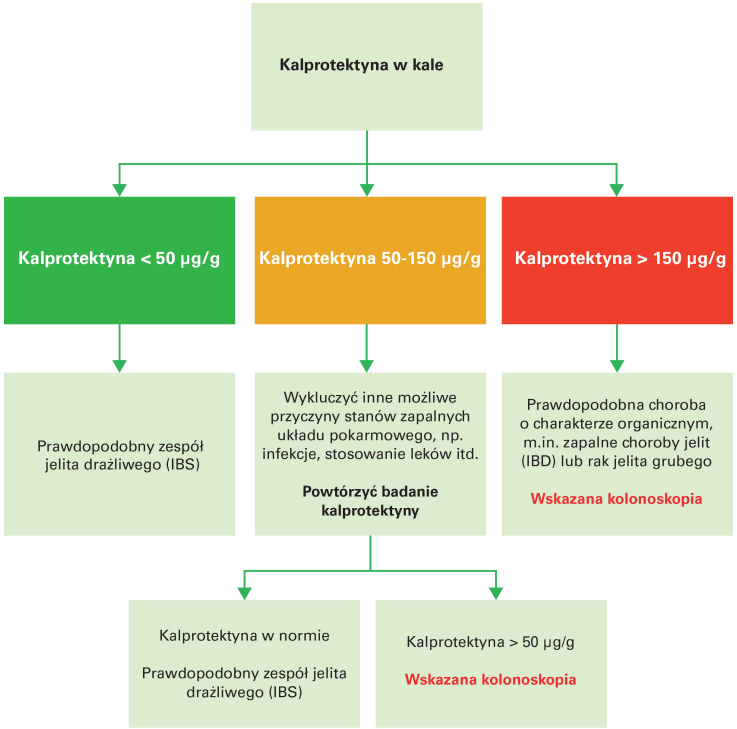
Diagnostyka różnicowa chorób zapalnych jelit (IBD) i zespołu jelita drażliwego (IBS)

Wykrycie kalprotektyny w kale jest pomocne w odróżnianiu zapalnych chorób przewodu pokarmowego i schorzeń o podłożu nowotworowym od zespołu jelita drażliwego. **W IBD i nowotworach jelita stężenia kalprotektyny w kale są znacznie podwyższone.** Średnie wartości stężenia kalprotektyny dla pacjentów chorujących na IBS oraz IBD wynosiły odpowiednio 49 µg/g i 349 µg/g (Ryc. 1).

W przeprowadzonym badaniu ustalono, iż stężenie kalprotektyny na poziomie 150 µg/g uznaje się za wartość cut-off przy różnicowaniu pacjentów z lub bez obecnego stanu zapalnego w jelicie [8].

Badanie stężenia kalprotektyny jest rekomendowane przez NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) w diagnostyce różnicowej IBD i IBS u dorosłych i dzieci z pierwszą manifestacją objawów ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Przy występowaniu objawów powinno być wykonane w pierwszej kolejności jako badanie przesiewowe [9]. Zastosowanie kalprotektyny jako badania pierwszego wyboru pozwala na podjęcie decyzji co do dalszego postępowania: wynik w zakresie normy (poniżej 50 µg/g) wyklucza proces zapalny w jelicie – wówczas przyczyną dolegliwości prawdopodobnie jest IBS. Lekarz może zrezygnować z badań inwazyjnych, jeśli objawy i wywiad są typowe i nie budzą dużego niepokoju. Wyższe stężenia kalprotektyny w kale wymagają szybkiego rozszerzenia diagnostyki (np. kolonoskopii).

W 2012 roku American Society of Clinical Pathology opublikowało zakresy norm stężenia kalprotektyny, pozwalają-



Ryc. 2. Algorytm diagnostyczny.

Na podstawie: Faecal Markers of Gastrointestinal Inflammation; Sherwood R.A.; J Clin Pathol 2012; 65(11): 981–985.

ce na ustalenie ewentualnej dalszej ścieżki diagnostycznej [10] (Ryc. 2).

W niektórych przypadkach klinicznych badanie stężenia kalprotektyny oszczędza pacjentowi skomplikowanych, inwazyjnych i czasochłonnych procedur: badań obrazowych, kolonoskopii i biopsji jelita oraz badań z zastosowaniem pierwiastków promieniotwórczych.

Monitorowanie aktywności choroby

Stężenie kalprotektyny w kale dobrze **koreluje z wynikami badania endoskopowego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego**. Badanie stężenia kalprotektyny jest zarówno bardziej czułe, jak i bardziej swoiste niż ogólne markery stanu zapalnego (CRP, OB, leukocytoza). Pozwala to na nieinwazyjne monitorowanie aktywności choroby bez konieczności wykonywania kolejnej kolonoskopii [11].

Monitorowanie skuteczności leczenia IBD

Po wprowadzeniu leczenia steroidowego lub biologicznego zarówno u pacjentów z CD, jak i z CU zaobserwowano wyraźny spadek stężenia kalprotektyny w kale [10]. Kalprotektyna jest dobrym wskaźnikiem skuteczności terapii i gojenia śluzówki u dorosłych i u dzieci – idealnie nadaje się do monitorowania leczenia!

Ocena prawdopodobieństwa nawrotu choroby

Kalprotektyna jest także użyteczna w ocenie prawdopodobieństwa nawrotu IBD. Zaostrzenie stanu zapalnego w jelicie początkowo przebiega bezobjawowo. Pomiar stężenia kalprotektyny pozwala na wczesne wykrycie nawrotu choroby, a tym samym na szybkie zmodyfikowanie terapii przed ujawnieniem objawów klinicznych [1]. Dlatego kalprotektyna jest **cennym wskaźnikiem predykcyjnym** zarówno w odniesieniu do wrzodziejącego zapalenia jelita, jak i choroby Leśniowskiego i Crohna.

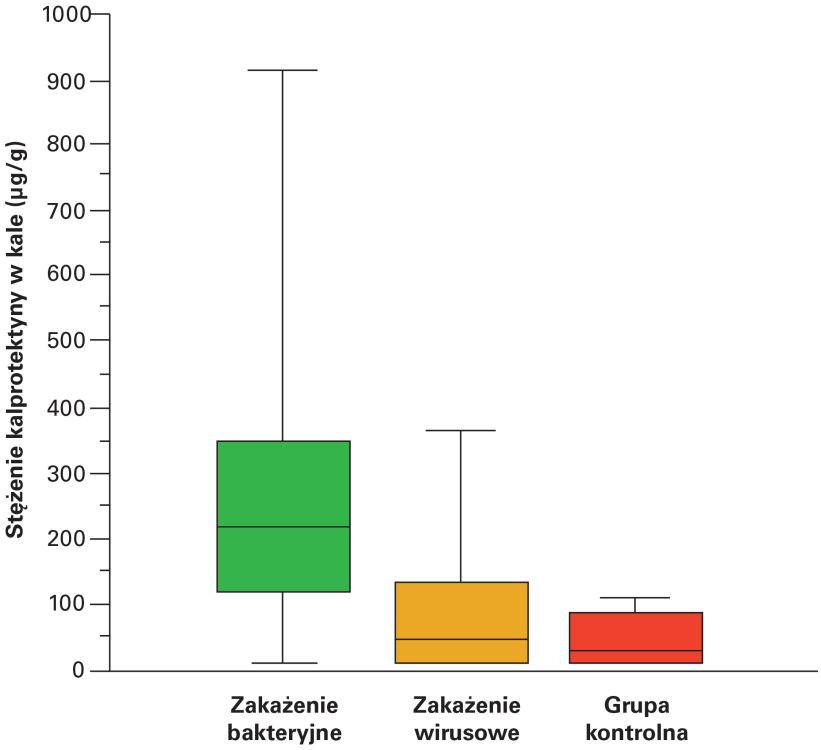
Marker nowotworowy

W diagnostyce nowotworów jelita grubego badania stężenia kalprotektyny są bardziej miarodajne niż badania krwi utajonej w kale. W przypadku obniżonych poziomów kalprotektyny w stolcu (< 50 µg/g) u dorosłych i dzieci w wieku od lat 4 choroba organiczna jelita może zostać wykluczona z dużym prawdopodobieństwem. W przypadku wyższych poziomów kalprotektyny konieczne są dalsze badania diagnostyczne jelita.

Różnicowanie bakteryjnych i wirusowych biegunek u dzieci

Na ostre biegunki choruje większość dzieci, zwłaszcza w ciągu pierwszych 3 lat życia. Badania wykazały, iż poziom kalprotektyny w kale w przebiegu ostrych biegunek bakteryjnych u dzieci jest znacznie wyższy (215 µg/g) niż w przypadku biegunek wywołanych zakażeniem wirusowym (47,8 µg/g) (Ryc. 3) [12]. Określenie poziomu stężenia kalprotektyny w kale wykonane równolegle z badaniem CRP zwiększa dokładność diagnostyczną identyfikacji bakteryjnego nieżytu żołądkowo-jelitowego nawet do 94% [13].

Dodatkową zaletą kalprotektyny jest jej **wyjątkowa stabilność**. Pobraną próbkę kału można przechowywać od 3 do 7 dni w temperaturze pokojowej, bez utraty właściwości kalprotektyny [1, 8, 10].



Ryc. 3. Poziom stężenia kalprotektyny w kale u dzieci z ostrą biegunką o podłożu bakteryjnym, wirusowym oraz w grupie kontrolnej.

Na podstawie: Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguish gut pathogens in young children with acute gastroenteritis; Sýkora J. et al.; Acta Paediatr 2010: 99(9): 1389–1395.

Podsumowanie

Ustalenie, czy pacjent cierpi na IBS czy IBD, jest niezmiernie ważne. Objawy obu chorób w początkowym okresie są bardzo podobne, przez co ich różnicowanie stanowi poważny problem diagnostyczny. Nadal metodą pierwszego wyboru pomocną w stawianiu diagnozy jest inwazyjne i kosztowne badanie endoskopowe, połączone z pobraniem wycinka błony śluzowej jelita do oceny histopatologicznej oraz badania radiologiczne z wlewem kontrastowym. Jednak w niektórych sytuacjach lekarz może zdecydować o alternatywnym postępowaniu. Przed podjęciem decyzji o konieczności kolonoskopii można zbadać stężenie kalprotektyny w próbce kału. **To nieskomplikowane, bezbolesne badanie może znacznie przyśpieszyć wybranie właściwej drogi diagnostycznej.** W przypadku prawidłowych wyników badań lekarz może zdecydować o odstąpieniu od kolonoskopii, oszczędzając pacjentowi bólu i skrępowania. Jeśli wyniki są podwyższone, wówczas wdrożone zostaną dalsze procedury diagnostyczne, które zwiększają szanse na szybkie podjęcie właściwego leczenia. Ponadto badanie stężenia

kalprotektyny w kale przy zdiagnozowanej zapalnej chorobie jelit umożliwia **monitorowanie aktywności choroby, ocenę skuteczności leczenia oraz pozwala przewidzieć jej ewentualny nawrót**. Badanie poziomu kalprotektyny w kale jest także użyteczne przy **wstępnym różnicowaniu etiologii biegunki** (wirusowej lub bakteryjnej) u dzieci poniżej 3. roku życia, co pozwala na szybsze podjęcie decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii.

TEKST PROMOCYJNY

LITERATURA:

1. Kalprotektyna w kale jako marker zapalny w nieswoistych zapaleniach jelit; Olender K., Bergmann K., Odrowąż-Sypniewska G.; Diagnostyka Laboratoryjna 2012; 48(4): 433–439.
2. Nieinwazyjne markery zapalne w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit; Szachta P., Roszak D., Gałęcka M., Ignyś I., Niestrata Z., Cichy W.; Gastroenterologia Polska 2009; 16(5): 399–401.
3. Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer; Mattar M.C., Lough D., Pishvaian M.J., Charabaty A.; Gastrointestinal Cancer Research 2011; 4(2): 53–61.
4. Diagnostic Problems and Advances in Inflammatory Bowel Disease; Odze R.; Mod Pathol 2003; 16(4): 347–358.
5. The Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin During the Investigation of Suspected Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis; Henderson P., Anderson N.H., Wilson D.C.; The American Journal of Gastroenterology 2014; 109(5): 637–645.
6. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna; Łodyga M., Eder P., Bartnik W., Gonciarz M., Kłopocka M., Linke K., Małecka-Panas E., Radwan P., Reguła J., Rydzewska G.; Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7(6): 317–338.
7. Autoantibodies to granulocytes in chronic inflammatory bowel disease are not correlated with antibodies to intestinal goblet cells in ulcerative colitis and to pancreatic juice in Crohn's disease; Stöcker W., Olbrich S., Schlumberger W., Brühmann A., Müller-Kunert E., Scriba P.C.; Immunobiol 1992; 186: 96.
8. Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders; Caviglia G.P., Pantaleoni S., Touscoz G.A., Adriani A., Rosso C., Smedile A., Pellicano R., Astegiano M., Bresso F.; Scandinavian Journal of Gastroenterology 2014; 49(12): 1419–1424.
9. Biomarkers of Inflammatory Bowel Disease; Fengming Y., Jianbing W.; Disease Markers; Hindawi Publishing Corporation 2014; 109(5): 1–11.
10. Faecal Markers of Gastrointestinal Inflammation; Sherwood R.A.; J Clin Pathol 2012; 65(11): 981–985.
11. Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Patient with Ulcerative Colitis; Zamani H., Barzin G., Yousefinia M., Mohammadkhani A., Ostovaneh M.R., Sharifi A.H., Tayebi S., Malekzadeh R., Ansari R.; Middle East J Dig Dis 2013; 5(2): 76–80.
12. Evaluation of faecal calprotectin as valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogenes in young children with acute gastroenteritis; Sýkora J., Siala K., Huml M., Varvařovská J., Schwarz J., Pomahačová R.; Acta Paediatr 2010; 99(9): 1389–1395.
13. Evidence-Based Guidelines for Management of Gastroenteritis; Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H.; JPGN 2014; 59(1): 132–152.

Test EUROIMMUN Kalprotektyna ELISA

- **precyzyjny wynik ilościowy** w µg/g i ng/ml
- **dokładność w szerokim zakresie pomiaru** (0-2100 µg/ml) dzięki krzywej wzorcowej opartej o 6 kalibratorów
- **proste przygotowanie próbki kału bez konieczności odważania** dzięki probówkom z buforem ekstrakcyjnym do pobrania odpowiedniej ilości materiału
- **wynik w 75 minut** (inkubacja 30 / 30 / 15 min)
- **pełna automatyzacja testu**

EUROIMMUN POLSKA Sp. z o.o.