

Praca poglądowa • Review Article

Kalprotektyna w kale jako marker zapalny w nieswoistych zapaleniach jelit

Faecal calprotectin as an inflammatory marker in inflammatory bowel diseases

Kamil Olender¹, Katarzyna Bergmann², Grażyna Odrowąż-Sypniewska^{1,2}

¹ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy,

² Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy

Streszczenie

Nieswoiste zapalenia jelit (ang. *inflammatory bowel diseases, IBD*) to grupa przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego, głównie jelita grubego lub cienkiego. Zalicza się do nich chorobę Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease, CD*) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. *colitis ulcerosa, CU*). Charakteryzują się one występującymi na przemian okresami zaostrzeń i remisji. Etiologia tych chorób nie jest w pełni poznana, odgrywają w niej rolę zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne jak i środowiskowe. Nieswoiste zapalenia jelit stanowią duży problem diagnostyczny i terapeutyczny, co jest związane z koniecznością przeprowadzenia wielu skomplikowanych i kosztownych badań. Z tego powodu zaczęto poszukiwanie nowych metod ułatwiających proces laboratoryjnego diagnozowania tych chorób. Nadal „złotym standardem” w rozpoznawaniu tych zaburzeń jelitowych jest badanie endoskopowe i histopatologiczne. Jak dotąd nie udało się opracować takich parametrów laboratoryjnych, które charakteryzowałyby się wystarczającą czułością i swoistością. Jednak z danych literatury światowej wynika, że oznaczanie stężenia kalprotektyny w kale może być obiecującą, nieinwazyjną metodą diagnostyczną dla skriningu pacjentów z dolegliwościami bólowymi brzucha i biegunką.

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory diseases of the digestive tract, mainly the large or small intestine, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). They are characterized by periods of exacerbations and remissions. Although the etiology of these diseases is not fully known, both genetic, immunological and environmental factors play a role in their development. Inflammatory bowel diseases are major diagnostic and therapeutic problem that required many advanced and expensive tests, hence it is necessary to search for new laboratory methods to facilitate the process of diagnosis. Intestinal endoscopy and histopathology are still the "gold standard" in their diagnosis. So far, laboratory parameters with sufficient sensitivity and specificity have not been discovered. However, data from recent studies show that determination of faecal calprotectin may be a promising, noninvasive diagnostic method for screening purposes in patients with abdominal pain and diarrhea.

Słowa kluczowe: kalprotektyna w kale, nieswoiste zapalenia jelit

Key words: faecal calprotectin, inflammatory bowel diseases

Wstęp

Nieswoiste zapalenia jelit stanowią duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Standardowo wykorzystywane metody diagnostyczne, takie jak badania endoskopowe, histopatologiczne oraz radiologiczne, należą do badań inwazyjnych jak i kosztownych [9, 18]. Z tego też względu zaczęto poszukiwanie nowych metod ułatwiających proces diagnozowania. Metody te powinny charakteryzować się mniejszą inwazyjnością, skracać czas potrzebny do ustale-

nia diagnozy oraz zmniejszyć koszty diagnostyki [9].

W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na zalety markerów biochemicznych wykorzystywanych w rozpoznawaniu i monitorowaniu chorób zapalnych jelit. Odpowiednio dobrane markery laboratoryjne mogą zastąpić inwazyjne i trudne do wielokrotnych powtórzeń techniki endoskopowe [13]. W licznych doniesieniach naukowych wykazano bardzo istotną rolę, jaką w diagnostyce nieswoistych zapaleń jelit mogą odgrywać parametry biochemiczne stanu zapalnego

oznaczane w kale. Są one niezwykle czułe, ponieważ ich wahania odzwierciedlają dynamikę toczącego się procesu zapalnego jedynie w obrębie jelita.

Z danych literatury światowej wynika, że oznaczanie stężenia kalprotektyny w kale może być obiecującą, nieinwazyjną metodą diagnostyczną dla skriningu pacjentów z dolegliwościami bólowymi brzucha i biegunką, czyli typowymi dla nieswoistych chorób zapalnych jelit [9].

Nieswoiste choroby zapalne jelit

Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej jest jedną z najczęstszych dolegliwości, jaką zgłaszają pacjenci w trakcie wizyty u lekarza specjalisty. Może on być objawem zarówno chorób organicznych przewodu pokarmowego, np. nieswoistych zapaleń jelit (ang. *inflammatory bowel diseases*, IBD), jak również schorzeń nieorganicznych, np. zaburzeń czynnościowych, do których zalicza się zespół jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*, IBS) [2]. Gastroenterolodzy zgodnie twierdzą, że zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego należą do najczęstszych problemów zdrowotnych zgłaszanych przez pacjentów (do 50% leczonych osób). IBS występuje u ok. 10–20% dorosłych, w tym aż 2/3 dotyczy kobiet. Co ważne, objawy IBS nie są charakterystyczne wyłącznie dla tej jednostki chorobowej i mogą pokrywać się z objawami IBD, co stanowi poważny problem diagnostyczny. Podejrzenie IBD powinno być brane pod uwagę szczególnie wtedy, gdy pacjenci zgłaszają się z przewlekłymi, obecnymi lub nawracającymi bólami brzucha i biegunkami, a zwłaszcza, gdy występują takie objawy jak krwawienie z odbytu, brak apetytu czy znaczna anemia [2, 19].

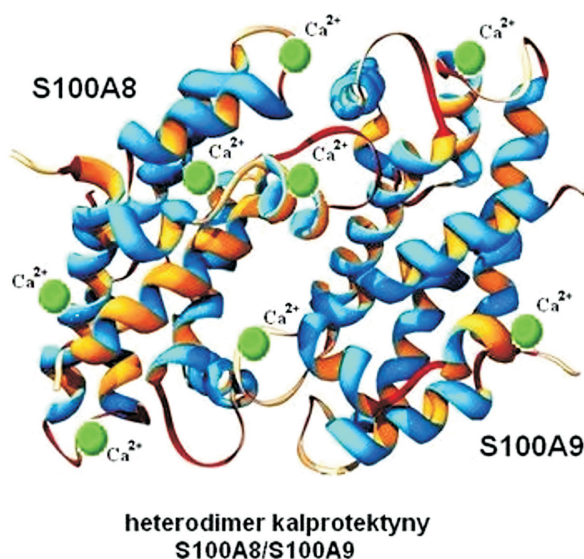
Dwie główne postaci nieswoistych chorób zapalnych jelit to: choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease*, CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. *colitis ulcerosa*, CU). Schorzenia te charakteryzują się wieloletnim przebiegiem, z występującymi na przemian okresami zaostrzeń i remisji [2, 6, 12, 18]. Szybka diagnoza IBD jest niezwykle ważna, ponieważ blisko 15% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w momencie jej rozpoznania wykazuje bardzo zaawansowane zmiany w obrębie przewodu pokarmowego, takie jak: przetoki, ropnie czy zapalenie wyrostka robaczkowego. Niekiedy czas, jaki upływa do momentu postawienia ostatecznej diagnozy, wynosi powyżej 12 miesięcy, zwłaszcza u pacjentów z CD. Trafna i szybka diagnoza IBD ma szczególne znaczenie u dzieci, ze względu na wpływ choroby na wzrost i dojrzewanie płciowe [2]. Etiologia tych chorób nie jest w pełni poznana - odgrywają w niej rolę zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne, jak i środowiskowe. Zakres objawów klinicznych jest bardzo szeroki, w związku z tym niejednokrotnie ustalenie ostatecznego rozpoznania nie jest proste [12, 18].

Diagnostyka nieswoistych zapaleń jelit obejmuje: wywiad, badanie fizykalne oraz liczne badania dodatkowe, do których zaliczamy badania endoskopowe, radiologiczne, histopatologiczne i serologiczne. Ich celem jest ustalenie rozpoznania, lokalizacji, rozległości i stopnia nasilenia zmian, obecno-

ści powikłań oraz dobór najkorzystniejszej metody leczenia. Do podstawowych badań laboratoryjnych należą: morfologia krwi obwodowej, odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) oraz stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi. Są to jednak parametry wysoce nieswoiste i z tego względu ich przydatność w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu nieswoistych zapaleń jelit jest ograniczona [6, 13, 18, 19]. W chwili obecnej nadal „złotym standardem” w ustaleniu rozpoznania nieswoistych chorób zapalnych jelit jest badanie kolonoskopowe, z pobraniem biopsjatów błony śluzowej jelita w celu oceny histopatologicznej. Ze względu na przewlekły charakter choroby, konieczne jest stałe monitorowanie nasilenia procesu zapalnego [2, 9, 13]. Dlatego stratyfikacja ryzyka i ocena pacjentów przy użyciu prostego, nieinwazyjnego i taniego badania laboratoryjnego byłaby wysoce pożądana. Idealny marker powinien charakteryzować się wysoką czułością diagnostyczną, aby skutecznie wykrywać chorobę oraz wysoką swoistością, dzięki której pacjenci nie będą narażeni na dodatkowe inwazyjne badania. Wykorzystanie w diagnostyce laboratoryjnej biochemicznych markerów oznaczanych w kale może ograniczyć konieczność wykonywania inwazyjnych badań diagnostycznych u pacjentów zgłaszających się z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego. Z danych literatury światowej wynika, że pomiar stężenia kalprotektyny w kale może spełniać pewne kryteria takiego markera.

Mechanizm działania kalprotektyny

Kalprotektyna należy do rodziny białek S100 i składa się z dwóch podjednostek tworzących kompleks heterodimeru: S100A8 i S100A9 (MRP8/MRP14) (rycina 1). Zalicza się ją do białek ostrej fazy. Jako ludzkie białko leukocytarne L1 została po raz pierwszy opisana w 1980 roku. W odróżnieniu od innych białek rodziny S100, poza jonami Ca^{2+} , kalprotektyna wiąże również jony Zn^{2+} , co wywołuje działanie apoptotyczne, szczególnie istotne w regulacji procesu nowotworzenia



Rycina 1.
Budowa kalprotektyny

[6, 9, 11, 18]. Kalprotektyna występuje głównie w ziarnistościach oraz cytoplazmie neutrofilii i stanowi około połowę cytoplazmatycznych białek (30-60%). W mniejszych ilościach obecna jest w monocytach i makrofagach [2, 11, 13]. Pobudzone neutrofile wydzielają kalprotektynę do przestrzeni pozakomórkowej. Pełni ona regulatorową rolę w reakcjach zapalnych, jako czynnik antibakteryjny i antyproliferacyjny [6, 11, 19]. Ogranicza wzrost i przyleganie patogennych bakterii do komórek śluzówki jelit. Właściwości bakteriobójcze kalprotektyny wynikają z hamowania zależnych od cynku bakteryjnych metaloproteinaz. Ponadto zapoczątkowuje ona proces migracji neutrofilii do miejsca stanu zapalnego oraz zwiększa ich zdolność do fagocytowania [9, 11, 12, 19]. Kalprotektyna indukuje także proces apoptozy w prawidłowych i nowotworowych komórkach, a przez posiadanie właściwości chemokinopodobnych stymuluje neutrofile oraz syntezę interleukiny 8 (IL-8) [11].

Pomimo iż kalprotektyna jest syntetyzowana w największych ilościach przez neutrofile, jest ona obecna we wszystkich komórkach organizmu. Dzięki temu pełni doskonałą rolę markera służącego do różnicowania stanów fizjologicznych i patologicznych [11, 18]. W reakcji na bodziec aktywowane leukocyty uwalniają znaczne ilości kalprotektyny, co powoduje zwiększenie jej stężenia w płynach ciała (surowicy, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie maziowym, moczu) oraz w kale, dając jednocześnie obraz zmian chorobowych w otaczających tkankach i narządach [9, 11, 12, 13].

Stężenie kalprotektyny w kale u osób zdrowych jest kilkakrotnie wyższe niż w surowicy [9, 11]. U pacjentów z IBD dochodzi do rozszczelnienia bariery jelitowej i nasilonego przenikania leukocytów przez ścianę jelita, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego uwalniania kalprotektyny do kału [11, 12, 18]. Wzrost jej stężenia u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit sugeruje, że może ona stać się markerem służącym diagnozowaniu i monitorowaniu chorób przewodu pokarmowego.

Należy jednak pamiętać, że kalprotektyna w kale nie jest

markerem specyficznym tylko dla nieswoistych zapaleń jelit. Jej stężenie wzrasta także w: nowotworach jelita grubego, aktywnych schorzeniach reumatycznych, ostrym zapaleniu trzustki, marskości wątroby, zapaleniu płuc, po znacznym wysiłku i w trakcie przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Z kolei po intensywnym leczeniu hormonami kory nadnerczy jej stężenie obniża się [8, 11, 12, 13].

Dzięki zdolności wiązania jonów wapnia kalprotektyna jest bardzo odporna na degradację proteolityczną, jest stabilna w kale przez ponad 7 dni w różnych temperaturach bez utraty swoich właściwości. W tym czasie próbka kału może być przechowywana lub transportowana bez konieczności zamrażania, co jest niezwykle wygodne i pozwala na zmniejszenie kosztów badania [1, 11, 12]. W chwili obecnej parametr ten jest oznaczany w kale głównie przy pomocy testów immunoenzymatycznych typu ELISA, w których wykorzystuje się przeciwciała skierowane przeciwko kalprotektynie.

Wartość diagnostyczna kalprotektyny w kale w rozpoznaniu nieswoistych zapaleń jelit

W stanach zapalnych jelit bariera śluzówkowa jest zmieniona, co pozwala białym krwinkom na przekroczenie ściany jelita. Pobudzone leukocyty infiltrują błonę śluzową i mogą być wykrywane w kale z powodu przenikania do światła jelita. Aktywne, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna, charakteryzują się 10-krotnie lub więcej, zwiększoną migracją neutrofilii z krążenia ogólnego do zmienionego zapalnie jelita. Potwierdza to hipotezę, że kalprotektyna w kale może być swoistym markerem stanu zapalnego jelit [11, 12]. Stężenie kalprotektyny ściśle koreluje z wydalaniem z kałem granulocytów znakowanych indem (¹¹¹I) oraz histologicznymi cechami zapalenia. Dzięki wysokiej zawartości w cytozolu granulocytów, stężenie tego parametru w kale jest bezpośrednio uzależnione od liczby granulocytów migrujących do światła jelita [4]. Ocena wydalania z kałem granulocytów znakowanych indem stała się

Tabela 1.

Wartość diagnostyczna kalprotektyny w kale w rozpoznawaniu chorób zapalnych jelit oraz w różnicowaniu z zaburzeniami funkcjonalnymi (IBS) i nowotworami przewodu pokarmowego

Autor	Liczba pacjentów	Populacje pacjentów	Czułość [%]	Swoistość [%]
Gisbert [8]	754	IBD, IBS	80	76
von Roon [23]	5983	IBD	95	91
Bunn [1]	37	UC, CD	65	100
Fageberg [7]	36	IBD	95	93
Tibble [21]	602	IBD, IBS	89	79
D'Inca [5]	77	UC, CD	79	74
Tibble [22]	220	CD, IBS	100	97
Meucci [14]	870	IBD, IBS, CRC	89	62
Carrocio [3]	120	IBD, IBS	66	84

Czułość i swoistość diagnostyczna przedstawiona w tabeli dotyczy rozpoznania chorób zapalnych jelit

CD – choroba Leśniowskiego-Crohna; CRC – nowotwory jelita grubego; IBD – nieswoiste zapalenia jelit; IBS – zespół jelita drażliwego; UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

„złotym standardem” w badaniu przebiegu aktywności choroby, ale złożoność tej metody, wysokie koszty oraz narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące spowodowało, że metoda ta ma ograniczone zastosowanie [17].

Liczne badania naukowe potwierdziły, że stężenie kalprotektyny w kale u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit jest wyższe w porównaniu do pacjentów z chorobami czynnościowymi jelit i osób zdrowych. W tabeli I przedstawiono wartość diagnostyczną kalprotektyny w diagnostyce chorób organicznego przewodu pokarmowego. Gisbert i wsp. w swoich badaniach na grupie 754 pacjentów stwierdzili, że czułość i swoistość diagnostyczna dla rozpoznania nieswoistych chorób zapalnych jelit wynosi odpowiednio 80% i 76% [8]. Z analizy danych wywnioskowano ponadto, że dokładność diagnostyczna jest nieco wyższa dla rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna (czułość 83%, swoistość 85%), niż dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (czułość 72%, swoistość 74%). Na uwagę zasługuje również metaanaliza przeprowadzona przez von Roona i wsp. [23]. Na podstawie danych zebranych z 30 badań, które objęły łącznie 5983 pacjentów wywnioskowano, że stężenie kalprotektyny w kale u osób z chorobami zapalnymi jelit jest wyższe o 219,2 µg/g niż u osób zdrowych ($p < 0,001$). Czułość i swoistość diagnostyczna dla rozpoznania IBD wynosiła odpowiednio 95% i 91%. Zaobserwowano również, że stężenie kalprotektyny w kale wykazuje wyższą dokładność diagnostyczną przy rozpoznawaniu chorób zapalnych jelit u dzieci niż u dorosłych, przy punkcie odcięcia 100 µg/g niż 50 µg/g.

Wielu badaczy starało się wykazać korelację stężenia kalprotektyny w kale z aktywnością chorób zapalnych jelit. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna, w większości badań nie wykazano zależności między stężeniem kalprotektyny a aktywnością choroby, określaną na podstawie badań histologicznych, endoskopowych lub skali CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) [11]. Udowodniono natomiast, że stężenie kalprotektyny w kale ściśle koreluje z aktywnością wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, określaną na podstawie wyników badań endoskopowych lub histopatologicznych [11, 19]. D'Inca i wsp. wykazali, że stężenie kalprotektyny w kale znacząco koreluje z nasileniem stanu zapalnego w jelitach, określanego na podstawie badań endoskopowych i histologicznych, u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [5]. Nie stwierdzili zaś takiej zależności u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Natomiast Roseth i wsp. udowodnili, że stężenie kalprotektyny w kale wykazuje silniejszą korelację ze stopniem aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, określanym na podstawie badania histologicznego, niż badania kolonoskopowego, co sugeruje, że jest to bardziej czuły test w chorobach zapalnych jelit niż badanie endoskopowe [16].

Istnieją również dowody na przydatność oznaczania kalprotektyny w kale w szacowaniu ryzyka wystąpienia zaostrzenia nieswoistych zapaleń jelita. Wynika to z tego, że stan zapalny w ścianie jelita nasila się zazwyczaj stopniowo, powoli, bez klinicznej manifestacji, aż do osiągnięcia krytycznego

poziomu z ujawnieniem symptomów zaostrzenia [20]. Ocena stężenia kalprotektyny w kale pozwala zatem uchwycić moment bezobjawowego narastania zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym i zastosować odpowiednio wcześniej, bardziej agresywną terapię, by zapobiec ostremu rzutowi choroby [19]. U pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, którzy osiągnęli remisję, stężenie kalprotektyny w kale obniża się [15]. W aktywnych postaciach choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczonych glikokortykoidami, stężenie kalprotektyny w kale stopniowo obniża się, ale rzadko osiąga wartości prawidłowe, co sugeruje, że parametr ten odzwierciedla także stan zapalny jelit w okresie klinicznie bezobjawowej choroby [10].

Ocena stężenia kalprotektyny w kale w praktyce może być wykorzystywana zarówno do określenia aktywności zapalenia jelit, jak i przewidywania nawrotów choroby w okresie jej utajenia [4]. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w okresie remisji, stwierdza się niższe stężenie kalprotektyny w kale niż u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna [14]. Tibble i wsp. zaobserwowali, że w grupie pacjentów z utajonym przebiegiem procesu zapalnego lub pozostających w okresie remisji, zwiększone stężenie kalprotektyny w kale może zapowiadać wystąpienie zaostrzenia [19]. W tych przypadkach zarówno czułość jak i swoistość testu, według autora, przekracza 85%. Świadczy to o tym, że zaostrzenie procesu chorobowego silnie koreluje z nasileniem zmian zapalnych w jelicie. Z kolei Costa i wsp. wykazali, że w grupie 38 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 41 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie remisji, czułość w przewidywaniu nawrotów choroby w ciągu następnego roku wynosiła odpowiednio 87% i 89% [4].

Przydatność oznaczania kalprotektyny w kale została opisana także w diagnostyce nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci. Pierwsze z badań dotyczących oznaczania stężenia tego białka u dzieci opublikowali w 2001 roku Bunn i wsp. [1]. Do grupy badanej włączono 21 dzieci z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna i 16 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wartości uzyskane u chorych dzieci były znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej. Średnie stężenie kalprotektyny w kale w grupie badanej wynosiło 11,8 mg/l, a w grupie kontrolnej 2,1 mg/l ($p < 0,001$). Ponadto uzyskane wartości korelowały ze stopniem aktywności klinicznej choroby. Następne lata przyniosły kolejne doniesienia świadczące o przydatności oznaczania kalprotektyny w kale, w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci. Warte podkreślenia są wyniki badań Walkiewicz i wsp., którzy porównali wyniki uzyskane u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit, uwzględniając stopień aktywności klinicznej choroby [24]. Stwierdzono w nich istotną korelację między stężeniem kalprotektyny w kale ze stopniem zaawansowania choroby oraz wykazano, że nawrót choroby poprzedzony był wzrostem jej stężenia w kale. Interesujące wyniki uzyskali także Fagerberg i wsp. u dziesięciorga dzieci z rozpoznaną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zaobserwowano u tych pacjentów wysokie stężenia

kalprotektyny w kale, mimo braku zmian makroskopowych w badaniu kolonoskopowym [7]. Poszerzona diagnostyka endoskopowa wykazała obecność zmian zapalnych w jelicie cienkim, których nie można było uwidocznić w badaniu rutynowym. Badanie stężenia kalprotektyny w kale charakteryzowało się 95% czułością i 93% swoistością, a wysokie jej stężenie korelowało silnie dodatnio z obecnością zmian zapalnych w jelicie grubym. Według autorów test ten mógłby być wykonywany w celu wstępnego wyselekcjonowania pacjentów do badania endoskopowego. Należy uwzględnić również obserwacje Kobielskiej-Dubiel i wsp. w grupie 42 pacjentów, które również potwierdziły korelacje ze stopniem aktywności choroby w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, natomiast nie wykazały zależności z chorobą Leśniowskiego-Crohna [9].

Różnicowanie chorób organicznych i zaburzeń funkcjonalnych

Osobnym problemem w diagnostyce nieswoistych chorób zapalnych jelit jest różnicowanie pacjentów z zespołem jelita drażliwego (IBS) od pacjentów, u których zaburzenia przewodu pokarmowego mają podłoże organiczne, w szczególności IBD. Wiele objawów jest wspólnych dla obu jednostek chorobowych, w tym: bóle brzucha, wzdęcia, gazy, nadmierne napięcie, podczas gdy objawy kliniczne takie jak: biegunka lub krwawienie z odbytu zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania choroby o podłożu organicznym.

Jak wspomniano wcześniej, obecnie najbardziej wiarygodną metodą diagnostyczną, w rozpoznawaniu nieswoistych chorób zapalnych jelit, jest endoskopia z pobraniem bioptatów do badania histopatologicznego. Jednak jest to badanie bardzo inwazyjne i sprawiające niekiedy znaczne problemy metodyczne, np. w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna obserwacja zmian może być ograniczona zasięgiem endoskopu [4]. Badania laboratoryjne są mało przydatne w rozpoznawaniu podgrup IBD, ale bywają pomocne w ich różnicowaniu z zaburzeniami czynnościowymi. Białka ostrej fazy, m.in. CRP, choć nie są swoiste dla IBD, odzwierciedlają stopień nasilenia procesu zapalnego i pomagają w monitorowaniu stanu pacjenta. Inne rutynowe badania laboratoryjne, jak leukocytoza, stężenie hemoglobiny, odczyn Biernackiego (OB) i stężenie albuminy, również nie różnicują podgrup nieswoistych chorób zapalnych jelit. Markerem zmian subklinicznych w jelitach w tym przypadku może być podwyższone stężenie kalprotektyny w kale [4, 9].

Roesth i wsp., jako pierwsi zaobserwowali podwyższone stężenie kalprotektyny w kale u pacjentów z zapaleniem okrężnicy i nowotworem jelita grubego prawie 20 lat temu [16]. Od tego czasu jej zwiększone stężenie było opisywane w różnych chorobach przewodu pokarmowego, tj. w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego, biegunce zakaźnej, uszkodzeniu trawiennym górnego odcinka przewodu pokarmowego, raku żołądka, a także po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych [2]. U pacjentów leczonych z powodu zaburzeń pozajelitowych, np. w chorobach reuma-

tycznych, przy stosowaniu kortykosteroidów lub inhibitorów anty-TNF-alfa, obserwuje się zmiany stężenia kalprotektyny w kale w wyniku wpływu tych leków na błonę śluzową jelita. Wykazano, że u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit stężenie kalprotektyny w kale znacznie obniża się po zastosowaniu terapii glikokortykoidami [2, 11].

W ostatnich latach w wielu badaniach próbowano ocenić przydatność diagnostyczną stężenia kalprotektyny w kale, w celu odróżnienia organicznych i nieorganicznych chorób układu pokarmowego, u pacjentów zgłaszających się z bólami w okolicy podbrzusza (tabela I). Tibble i wsp. przeprowadzili swoje badania w grupie 602 pacjentów z objawami sugerującymi występowanie IBS lub organicznych chorób jelit [21]. U wszystkich osób badanych przeprowadzono niezbędne badania dodatkowe, m.in. endoskopię i oznaczenia parametrów stanu zapalnego (OB, CRP). U 263 pacjentów rozpoznano chorobę organiczną jelit, a u 339 IBS. Stężenie kalprotektyny w kale u pacjentów z IBD było istotnie wyższe niż u pacjentów z zaburzeniami nieorganicznymi (50 mg/l wobec 4 mg/l; $p < 0,001$). Czułość i swoistość diagnostyczna testu w rozpoznawaniu chorób zapalnych jelit wynosiła odpowiednio 89% i 79%. W kolejnych badaniach tego samego autora stwierdzono, że u pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna stężenie kalprotektyny w kale jest istotnie wyższe niż u pacjentów z zespołem jelita drażliwego. Przy punkcie odcięcia 30 mg/l różnicowanie tych dwóch jednostek chorobowych charakteryzowało się niemal 100% czułością i 97% swoistością [22]. Natomiast Gisbert i wsp. w swoich badaniach wykazali, że ze średnią czułością wynoszącą 83% i średnią swoistością na poziomie 84%, stężenie kalprotektyny jest efektywnym parametrem różnicującym pacjentów z IBD od IBS [8].

Przeprowadzone niedawno wielośrodkowe badania Meucci i wsp. potwierdziły doniesienia poprzednich badaczy [14]. W grupie 870 pacjentów średnie stężenie kalprotektyny w kale było istotnie wyższe u chorych z nowotworami i chorobami zapalnymi jelit w porównaniu do osób z prawidłowymi wynikami badania kolonoskopowego. Podwyższone stężenie kalprotektyny (> 50 mg/l) stwierdzono u 85% pacjentów z rakiem jelita grubego, 81% z zapaleniami jelit, ale również u 37% pacjentów z prawidłowym wynikiem badania endoskopowego. Średnia czułość diagnostyczna w rozpoznawaniu chorób o podłożu organicznym nadal pozostawała na wysokim poziomie (89%), ale specyficzność (62%) była nieco obniżona. Jednak, jeśli analizie poddano poszczególne podgrupy pacjentów, czułość i swoistość różniły się znacznie. W podejrzeniu choroby organicznej u pacjentów z przewlekłą biegunką ($n=43$) – czułość i swoistość wynosiły 100% i 79%, w wykrywaniu zaburzeń organicznych u osób z krwawieniem z przewodu pokarmowego ($n=156$) – 81% i 60%, a w przypadku rozpoznania raka jelita grubego u osób z zaburzeniami rytmu wypróżnień ($n=135$) – 100% i 57%.

Oznaczenie stężenia kalprotektyny w kale znacząco ułatwia rozróżnienie organicznych przyczyn biegunki przewlekłej od zespołu jelita drażliwego. Z tego powodu może

być obiecującą, nieinwazyjną i tanią metodą diagnostyczną w skriningu chorób organicznych jelit, co zostało potwierdzone w badaniach Carroccio i wsp. [3]. Do grupy badanej włączono 70 dorosłych pacjentów i 50 dzieci z przewlekłą biegunką o nieustalonej etiologii. Uzyskane wyniki potwierdziły, że oznaczenie stężenia kalprotektyny w kale u osób dorosłych, jak i dzieci, jest przydatnym testem różnicującym IBD i IBS. Wyniki fałszywie dodatnie u dorosłych (7 na 40 pacjentów) były związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego (3 przypadki), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (1 pacjent) lub występowaniem marskości wątroby (3 pacjentów). Wyniki fałszywie ujemne zaobserwowano w obu grupach i byli to pacjenci z rozpoznaną celiakią (łącznie 11 przypadków). Dokładność diagnostyczna dla rozpoznania IBD była wyższa u dzieci (czułość 70%, swoistość 93%) niż u dorosłych (czułość 64%, swoistość 80%).

Podsumowanie

Nieswoiste zapalenia jelit stanowią duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Różnicowanie pomiędzy nieswoistymi zapaleniami jelit, a chorobami czynnościowymi, jak np. zespół jelita drażliwego, wymaga przeprowadzenia inwazyjnych i drogich procedur diagnostycznych, przede wszystkim badania endoskopowego i histopatologicznego. Z tego powodu niezbędne jest poszukiwanie nowych metod ułatwiających proces diagnozowania.

Nie ulega wątpliwości, że wprowadzenie do diagnostyki laboratoryjnej kalprotektyny jako nowego markera, oznaczanego w tak dostępnym materiale biologicznym, jakim jest kał i umożliwiającego zarówno rozpoznanie i monitorowanie przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, jak również ich różnicowanie z innymi chorobami, będzie niezwykle cenne.

Potrzebne są jednak dalsze badania, aby dokładnie określić wartość diagnostyczną kalprotektyny w kale w różnych sytuacjach klinicznych, np. u pacjentów bez lub z już istniejącymi symptomami toczącego się zapalenia w przewodzie pokarmowym. Porównując dane z różnych badań, w których próbowano wykorzystać stężenie kalprotektyny w kale w diagnostyce nieswoistych zapaleń jelit pojawia się również problem ujednoczenia punktu odcięcia dla wyników „negatywnych” i „pozytywnych”. Wśród dostępnej literatury punkty odcięcia dla wyników pozytywnych wahają się od 18,8 do 250 $\mu\text{g/g}$ [20]. Obecnie zalecany „cut-off” przez wielu producentów testów do oznaczania kalprotektyny w kale jako wynik nie prawidłowy to 50 μg kalprotektyny na gram kału. Zaleca się także aby stosować różne punkty odcięcia w zależności od objawów klinicznych danego pacjenta. Powinny one być wyższe u pacjentów, u których już zdiagnozowano inne choroby o podłożu zapalnym, a niższe w celu wykluczenia chorób jelit o podłożu funkcjonalnym [5].

Przy obecnym stanie wiedzy wydaje się, że oznaczanie w kale markerów zapalnych jelit znajdzie ważne miejsce w panelu podstawowych badań laboratoryjnych, wykonywanych u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit.

Piśmiennictwo:

1. Bunn SK, Bisset M, Main MJC, et. al. Faecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 171-177.
2. Burri E, Beglinger Ch. Faecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Biochemia Medica* 2011; 21: 245-253.
3. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, et. al. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: A prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003; 49: 861-867.
4. Costa F, Mumolo M, Ceccarelli L, et. al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-368.
5. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et. al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 429-437.
6. Eder P, Stawczyk K, Krela-Kaźmierczak I, i wsp. Wybrane markery stanu zapalnego w nieswoistych zapaleniach jelit. *Gastroenterol Pol* 2007; 14: 429-431.
7. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, et. al. Colorectal inflammation is well predicted by faecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 450-455.
8. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 56-66.
9. Kobelska-Dubiel N, Ignyś I, Krauss H, i wsp. Kalprotektyna w kale jako marker zapalny w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żywnie Dziecka* 2007; 9: 172-175.
10. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, et. al. Faecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 720-725.
11. Kosiara M, Paradowski L. Kalprotektyna. *Gastroenterol Pol* 2008; 15: 333-335.
12. Krzesiek E, Iwańczak B. Ocena stężenia kalprotektyny w kale jako markera stanu zapalnego w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci – doniesienie wstępne. *Pol Merk Lek* 2010; XXIX: 241-246.
13. Lisowska-Myjak B, Walo M, Pachecka J. Białka endogenne w kale jako markery laboratoryjne dla rozpoznania, różnicowania i oceny intensywności nieswoistych zapaleń jelit. *Gastroenterol Pol* 2007; 14: 357-361.
14. Meucci G, D'Inca R, Maieron R, et. al. Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 191-195.
15. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1017-1020.
16. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, et. al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798.
17. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50-54.
18. Szachta P, Roszak D, Gałęcka M, i wsp. Nieinwazyjne markery zapalne w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Gastroenterol Pol* 2009; 16: 399-401.
19. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 460-465.
20. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et. al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients

with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.

21. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et. al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 450-460.
22. Tibble JA, Teahon K, Thjodleifsson B, et. al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506-513.
23. Von Roon A, Karamountzos L, Purkayastha S, et. al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 803-813.
24. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, et. al. Faecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 669-673.

Adres do korespondencji:

Mgr Kamil Olender
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
85-094 Bydgoszcz, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9
tel. 52 5854490; fax 52 5853603
e-mail: kamilolender@wp.pl

Zaakceptowano do publikacji: 30.10.2012