

Kalprotektyna w kale

Kałowy marker stanu zapalnego ściany jelita - nieinwazyjna alternatywa w diagnostyce chorób zapalnych jelit



Znaczenie kliniczne pomiarów stężenia kalprotektyny w kale

- Różnicowanie chorób jelit - **nieswoistych zapalnych (NChZJ, MZJ, IBD, ang. inflammatory bowel disease)**: choroby Leśniowskiego-Crohna (**ChLC, CD, ang. Crohn's disease**), wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (**WZJG, UC, ang. ulcerative colitis**) i nieokreślonego zapalenia jelita grubego (**IC, ang. indeterminate colitis**) **od zaburzeń funkcjonalnych** - zespołu jelita drażliwego, **IBS (ang. irritable bowel syndrome)**
- Monitoring aktywności **NChZJ** oraz efektywności leczenia i stopnia remisji silnie korelujący z oceną histologiczną i endoskopową
- Nieosiągalna metodami endoskopowymi możliwość prognozowania zaostrzenia po remisji **NChZJ**
- Selekcja chorych do badań endoskopowych

Ograniczenie stosowania pomiarów stężenia kalprotektyny w kale

Mimo wzrostu stężenia kalprotektyny u chorych z objawowym rakiem okrężnicy (mediana 350 μg kalprotektyny w 1g kału, $\mu\text{g/g}$), niska swoistość wzrostu dyskwalifikuje kalprotektynę jako parametr w badaniach przesiewowych w kierunku raka okrężnicy¹.

Kalprotektyna jest niskocząsteczkowym białkiem wiążącym wapń z rodziny białek wiążących cynk - S100, heterodimerem S100A8/A9, o aktywności przeciwbakteryjnej, dominującym ilościowo składnikiem cytozolu neutrofilii. Uznawana jest za białko charakterystyczne dla neutrofilii, mimo że w nie wielkich ilościach wytwarzana jest przez inne komórki fagocytujące. Ze względu na udział neutrofilii jako komórek efektorowych w zapaleniu ściany jelita (ich liczba wzrasta w ognisku zapalnym ponad 10 krotnie), kalprotektyna przenikająca do kału z degranulujących neutrofilii stanowi marker zapalenia jelita o specyficzności większej niż stężenie CRP w surowicy i OB. Ilość kalprotektyny w kale jest proporcjonalna do liczby neutrofilii infiltrujących ognisko zapalne ściany jelita, stanowiąc parametr nasilenia stanu zapalnego. Pomiar kalprotektyny w kale stanowi **funkcjonalną, nieinwazyjną, wygodną, laboratoryjną** metodę oceny nasilenia stanu zapalnego ściany jelita, niezależnie od jego patomechanizmu. Do roli wskaźnika stanów zapalnych jelita predysponuje kalprotektynę: równomierne rozprowadzenie w kale, odporność na działanie enzymów trzustkowych i jelitowych oraz degradację bakteryjną i długą stabilność w kale w temperaturze pokojowej (3 dni bez zmian stężenia, 28% spadku po 7 dniach). W przeciwieństwie do metod endoskopowych, pomiar stężenia kalprotektyny w kale nie wymaga przygotowania pacjenta.^{2,3,4}

Zasady interpretacji klinicznej stężenia kalprotektyny w kale

- Najczęściej cytowane w piśmiennictwie progi decyzyjne dla stężenia kalprotektyny w kale to: 50, 100, 250 $\mu\text{g/g}$. Wielkość 50 $\mu\text{g/g}$ stanowi górną granicę stężeń prawidłowych, a 150 $\mu\text{g/g}$ stanowi punkt orientacyjny w monitorowaniu terapii. W krajach rozwiniętych stężenia 50-60 $\mu\text{g/g}$ uważane są za podniesione, podczas gdy w krajach rozwijających się, z powodu złych warunków sanitarnych i częstych infekcji jelitowych, za prawidłowe uważane są stężenia znacznie wyższe. Nieznaczne, podniesienie stężenia kalprotektyny sugeruje infekcję bakteryjną lub pasożytniczą przewodu pokarmowego, nietolerancję pokarmową lub działania niepożądane niesteroidowych leków przeciwzapalnych, (**NLPZ, NSAID, ang. non-steroidal anti-inflammatory drugs**), alkoholu i.in. Wzrost powyżej 150 $\mu\text{g/g}$ wskazuje na aktywny proces zapalny i wymaga rozszerzenia diagnostyki o dalsze badania laboratoryjne, endoskopowe lub obrazowanie. U dorosłych, stężenia powyżej 200 $\mu\text{g/g}$ mają dużą moc predykcyjną, a stężenia powyżej 500 do 600 $\mu\text{g/g}$ w zasadzie przesądzają o patologii, głównie **NChZJ**. W przypadku dzieci diagnostyczna dokładność testu wzrasta po przekroczeniu progu 250 $\mu\text{g/g}$.^{1,2,3,4}

Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania:

I. z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego - WZJG, 2013 (wybór, skróty)⁵.

- Pomiar stężenia kalprotektyny w kale łącznie ze stężeniem białka C-reaktywnego w surowicy, pomiarem elektrolitów,

morfologią krwi obwodowej, parametrami oceniającymi gospodarkę żelazem i parametrami cholestazy ... powinien być wykonany u każdej osoby z podejrzeniem **WZJG**.

- Stężenie kalprotektyny w kale stanowi najlepiej zbadany marker oceny aktywności stanu zapalnego w obrębie śluzówki jelita. Jest nie tylko doskonałym nieinwazyjnym parametrem oceny aktywności zapalenia w obrębie jelita grubego, lecz także może służyć do oceny odpowiedzi na leczenie – remisji klinicznej, definiowanej jako brak objawów klinicznych i wygojenie się zmian zapalnych. Ocena stężenia kalprotektyny w stolcu jest zwłaszcza istotna u chorych na **WZJG**, u których badanie to wykonywano wcześniej w fazie zaostrzenia i następnie po osiągnięciu remisji.

2. z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna – ChLC, 2012 (wybór, skróty)⁶.

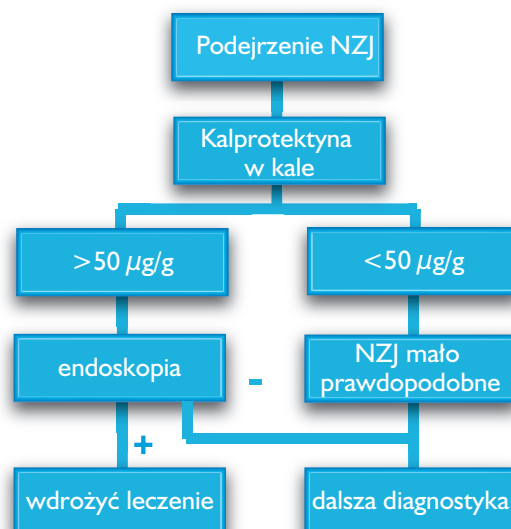
- Pomiar stężenia kalprotektyny w kale łącznie z morfologią krwi obwodowej, stężeniem białka C-reaktywnego w surowicy, parametrami stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania (jak stężenie białka całkowitego, albumin i żelaza), należy do podstawowych badań laboratoryjnych w rozpoznaniu **ChLC**.
- Kalprotektyna, lepiej niż CRP koreluje z aktywnością zmian zapalnych w jelicie, zwłaszcza w przypadku lokalizacji zmian w jelicie grubym i jest przydatna w monitorowaniu przebiegu **ChLC**.
- Stężenie kalprotektyny w kale, obok badania endoskopowego, stanowi wskaźnik gojenia śluzówkowego, które obok oceny klinicznej, jest istotnym kryterium oceny skuteczności leczenia i remisji **ChLC**. Ze względu na dobrą korelację stężenia kalprotektyny w kale i gojenia śluzówkowego, seryjne pomiary stężenia mogą być nieinwazyjną alternatywą dla kolonoskopii, zwłaszcza w monitorowaniu przebiegu **ChLC**.
- Pomiar stężenia kalprotektyny w kale, jako markera stanu zapalnego jelita, jest zalecany obok endoskopii przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w przypadkach nawrotu lub zaostrzenia objawów klinicznych spowodowanych progresją lub powikłaniami **ChLC**.

Różnicowanie nieswoistych chorób zapalnych i zaburzeń funkcjonalnych jelit

- Istotny wzrost stężenia kalprotektyny w kale stwierdzany jest u 99% chorych na **NChZJ (IBD)**, podczas gdy u przeważającej części chorych na **IBS** stężenia są prawidłowe, a nieznaczny wzrost obserwowany jest u 15-20% chorych.
- W przypadku **ChLC (CD)**, nasilenie wzrostu stężenia kalprotektyny wskazuje również na lokalizację choroby. W **ChLC** z zapaleniem jelita cienkiego stężenie kalprotektyny jest niższe niż w **ChLC** z zapaleniem okrężnicy, ze względu na mniejsze obciążenie jelita cienkiego bakteriami, stanowiącymi czynnik chemotaktyczny dla neutrofilii.^{2,3,4}

Monitorowanie terapii, ocena aktywności i zaostrzenia NChZJ

- Cykliczne pomiary kalprotektyny pozwalają na korektę terapii w oparciu o rzeczywiste postępy w ograniczaniu zapalenia. Remisja choroby oznaczana jest z czułością 93-95% i swoistością 91-96%.
- U 80% chorych na ustalone, względnie bezobjawowe **WZJG** lub **ChLC**, wzrost stężenia kalprotektyny wyprzedza nawrót kliniczny choroby (ostry rzut) nawet o 6 mies.
- W przypadku leczenia operacyjnego regularne, w odstępach 4-6 miesięcznych, pomiary kalprotektyny umożliwiają wykrycie kolejnego ostrego rzutu choroby.^{2,3,4}



Rys. 1. Postępowanie diagnostyczne uwzględniające oznaczenie stężenia kalprotektyny w kale, w przypadku podejrzenia nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ, NChZJ).

Piśmiennictwo

1. Campbell K. ed. *Sonic Pathology Handbook. A guide to the interpretation of pathology tests.* 2014, 157-158.; 2. Albrecht, P.: Znaczenie kalprotektyny w diagnostyce i ocenie wyników terapii w NChZJ. *Kwartalnik J-Elita* nr 2/2013 (j-Elita.org.pl); 3. Banerjee A. i wsp.: Faecal calprotectin for differentiating between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: a useful screen in daily gastroenterology practice. *Frontline Gastroenterology*; 6, 20-26, 2015.; 4. Walsham, N. E., Sherwood, R. A.: Faecal calprotectin in inflammatory bowel disease *Clin Exp Gastroenterol.* 2016; 9: 21-29; published online 2016 Jan 28. 5. Eder P. i wsp.: Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Prz Gastroenterol* 8, 1-20, 2013.; 6. Lodyga M. i wsp.: Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Prz Gastroenterol.* 7: 317-338, 2012