

Rola kalprotektyny w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease

Michał Szczepański, Edyta Szymańska, Maciej Dądański, Jarosław Kierkuś

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

STRESZCZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit (ang. *inflammatory bowel disease* - IBD) obejmujące przede wszystkim chorobę Crohna (ang. *Crohn's disease* - CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis* - UC) to przewlekłe schorzenia charakteryzujące się stanem zapalnym i zwiększoną przepuszczalnością jelit. Do tej pory uważano, iż badanie endoskopowe z oceną histopatologiczną jest niezbędnym narzędziem w diagnostyce IBD. Jednak najnowsze badania naukowe wskazują na bardzo istotną rolę nieinwazyjnych testów służących zarówno do diagnostyki, jak i monitorowania przebiegu choroby. Do takich markerów należy kalprotektyna (ang. *calprotectin* - CLP), białko wiążące wapń wykrywane w cytoplazmie neutrofilów i makrofagów. Zwiększone stężenie CLP w kale obserwuje się u pacjentów z CD i UC, natomiast nie u zdrowych osób i chorych z zespołem jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome* - IBS). Wzrost CLP świadczy o zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej i jest tym wyższy, im większa jest aktywność choroby (głębokość nacieku śluzówki i powierzchnia zapalenia), a tym samym koreluje z zaostreniem choroby.

Standardy Medyczne/Pediatrics ■ 2013 ■ T. 10 ■ 733-736

SŁOWA KLUCZOWE: ■ KALPROTEKTyna ■ NIESWOISTE CHOROBY ZAPALNE JELIT ■ DIAGNOSTYKA NIEINWAZYJNA

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) is a chronic condition of the intestine characterized by intestinal inflammation and increased intestinal permeability. Until now, endoscopic evaluation with histopathological sampling has been considered indispensable in the investigation of patients with suspected IBD. However, latest studies indicate a very important role of non-invasive diagnostic tools for both diagnostic and monitoring of patients with IBD. Calprotectin (CLP), a calcium-binding protein found in the cytosol of neutrophils is one of such markers. Its increased level is found in patients with both CD and UC, whereas normal values are found in healthy subjects and in patients with irritable bowel syndrome (IBS). Increase in CLP level is a marker of increased intestinal permeability and is higher in active disease, thus correlates with clinical deterioration. **Standardy Medyczne/Pediatrics** ■ 2013 ■ T. 10 ■ 733-736

KEY WORDS: ■ CALPROTECTION ■ INFLAMMATORY BOWEL DISEASE ■ NON-INVASIVE DIAGNOSTICS

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease* - CD) jest chorobą zapalną jelita o niewyjaśnionej etiologii, zaliczaną wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*colitis ulcerosa*, ang. *ulcerative colitis UC*) do grupy nieswoistych zapaleń jelit (ang. *inflammatory bowel disease* - IBD)¹. Typowymi objawami IBD u dzieci są: ból brzucha, spadek masy ciała i przewlekłe biegunki trwające najczęściej ponad 6 tygodni². Według kryteriów z Porto, rozpoznanie nieswoistego zapalenia jelit oparte jest zarówno na objawach klinicznych, jak i charakterystycznym obrazie w badaniu endoskopowym, radiologicznym oraz histopatologicznym³. Dlatego też uważa się, iż badanie endoskopowe z oceną histopatologiczną jest niezbędnym narzędziem w diagnostyce IBD. Jednak ze względu na inwazyjny charakter badania oraz stosunkowo duży odsetek wyników fałszywie ujemnych, podejście do diagnostyki nieswoistych



GŁÓWNE TEZY

1. Nieswoiste choroby zapalne jelit wymagają stałego monitorowania i modyfikacji terapii.
2. Referencyjną metodą kontroli skuteczności leczenia jest endoskopia z oceną histopatologiczną wycinków.
3. Uciążliwość oraz czaso- i kosztochłonność endoskopii spowodowała konieczność poszukiwania mniej inwazyjnych metod diagnostycznych.

chorób zapalnych jelit zmienia się. Najnowsze badania naukowe wskazują na bardzo istotną rolę nieinwazyjnych testów, których czułość i swoistość jest porównywalna z endoskopia, służących zarówno do diagnostyki, jak i monitorowania choroby^{4,5,6}. Współczesne doniesienia w publikacjach sugerują, iż kalprotektyna (ang. *calprotectin* - CLP), białko wiążące wapń wykrywane w cytozolu neutrofilów, może służyć za marker zapalenia w IBD.

Kalprotektyna - charakterystyka i mechanizm działania

Kalprotektyna jest białkiem ostrej fazy należącym do rodziny S100 i mającym budowę heterodimeru⁷. Występuje ona głównie w ziarnistościach oraz cytoplazmie neutrofilów, a w mniejszych ilościach także w monocytach i makrofagach⁸. CLP wiąże jony Ca i Zn co wywołuje działanie apoptotyczne, szczególnie istotne w procesie nowotworzenia⁹. Zaktywowane neutrofile wydzielają CLP do przestrzeni pozakomórkowej, gdzie pełni ona rolę regulatorową w procesach zapalnych. Ma również funkcję antyproliferacyjną oraz antybakteryjną poprzez hamowanie wzrostu i przylegania patogennych bakterii do komórek śluzówki jelit, a także blokowania zależnych od cynku bakteryjnych metaloprotein^{10,11,12}. Dodatkowo CLP zapoczątkowuje migrację neutrofilów do miejsca stanu zapalnego oraz zwiększa ich zdolność fagocytarną¹³. Chociaż białko to występuje w największych ilościach w neutrofilach, to wykrywa się je także praktycznie we wszystkich komórkach organizmu, dzięki czemu może służyć ono jako marker różnicujący stan fizjologiczny od patologii. Zaktywowane leukocyty uwalniają CLP, powodując wzrost jej poziomu w surowicy i w moczu, co świadczy o zapaleniu toczącym się w tkankach i narządach¹⁴. W wyniku zapalenia jelit u pacjentów z IBD mamy do czynienia ze wzrostem przepuszczalności bariery jelitowej, w wyniku czego w efekcie czego dochodzi do nasilonego przenikania przez ścianę jelita leukocytów uwalniających CLP, a w konsekwencji - do wzrostu jej poziomu także w kale. W czasie remisji choroby stężenie kalprotektyny w kale obniża się. W chwili obecnej parametr ten jest oznaczany w kale głównie przy pomocy testów immunoenzymatycznych typu ELISA, w których wykorzystuje się przeciwciała skierowane przeciwko kalprotektynie.

Zastosowanie kalprotektyny w IBD

Współczesne doniesienia sugerują, iż kalprotektyna może służyć jako marker zapalenia w IBD^{15,16,17}. Zwiększone stężenie tego białka w kale obserwuje się u pacjentów z aktywną postacią zarówno CD, jak i UC¹⁸, u których poziomy CLP sięgają wartości rzędu 200 mg/kg do 2000 mg/kg¹⁹. Natomiast u zdrowych osób i chorych z zespołem jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome* - IBS)²⁰ stężenie CLP w kale jest prawidłowe. Co więcej, badania pokazują, iż białko to wykazuje większą czułość i swoistość (ogólnie 89% ; czułość - 83%, swoistość - 100%) w różnicowaniu między IBD a IBS niż inne nieinwazyjne markery zapalenia, takie jak białko C-reaktywne (CRP)^{21,22}. Wydaje się, iż CLP lepiej obrazuje aktywność UC niż CD²³, jednak nie wykazano jej przydatności w różnicowaniu między tymi dwoma postaciami IBD²⁴.

Prowadzono także badania nad rolą kalprotektyny w diagnostyce patologii jelita cienkiego, jednak wyniki nie są jednoznaczne. Dolwani i wsp. w swojej pracy wskazywali na wysoką ujemną wartość predykcyjną CLP w różnicowaniu stanów organicznych i czynnościowych jelita cienkiego²⁵, podczas gdy Sipponen i wsp. obserwowali jej niską czułość, w porównaniu z Endo-kapsułką, w rozpoznawaniu CD o lokalizacji w jelicie cienkim²⁶. Generalnie, kalprotektyna lepiej koreluje z lokalizacją w jelicie grubym oraz fenotypem zapalnym niż penetrującym, czy ze zwężeniami^{27,28}. Wzrost CLP świadczy o zwiększonej przepuszczalności bariery jelitowej i jest tym większy, im bardziej aktywna jest postać choroby²⁹. Tym samym koreluje on z zaostrzeniem IBD, co umożliwia wykorzystanie kalprotektyny nie tylko w diagnostyce, ale także monitorowaniu przebiegu choroby u pacjentów z IBD^{30,31}. Badania pokazują, iż wzrost CLP w kale następuje na długo przed pojawieniem się objawów choroby i na jego podstawie można przewidywać nawrót IBD nawet do roku przed manifestacją kliniczną^{32,33}. Podobnie jest w przypadku remisji. Spadek stężenia kalprotektyny w kale wyprzedza ustępowanie objawów przedmiotowych choroby. Przy czym wykazano większą zależność między stężeniem CLP, a obrazem endoskopowym niż obrazem klinicznym³⁴. Spadek i normalizacja jej stężenia w kale bardzo dobrze koreluje z gojeniem śluzówkowym i może w związku z tym służyć jako marker remisji endoskopowej^{35,36}. Wykazano 95% czułość i 91% swoistość stężenia kalprotektyny w stolcu w odniesieniu do rozpoznania histopatologicznych, przy czym większą dokładność obserwuje się u dzieci³⁷. Ponadto, CLP może być wykorzystywana do przewidywania konieczności przeprowadzenia kolektomii u pacjentów z ciężką postacią UC. Badania Ho i wsp. pokazują, że poziom CLP w kale był znacznie podwyższony (> 500 µg/g; mediana 1020 µg/g) u 86% chorych nie odpowiadających na farmakoterapię i wymagających interwencji chirurgicznej³⁸. Poza tym kalprotektyna może służyć do monitorowania odpowiedzi na leczenie. U pacjentów, u których uzyskano remisję przy użyciu steroidów, jej poziom nadal pozostaje podwyższony³⁹, natomiast znacznie obniża się w trakcie leczenia biologicznego. Obniżenie stężenia CLP koreluje u tych pacjentów z gojeniem śluzówkowym, a jej wzrost ≥ 300 µg/g jest czynnikiem utraty odpowiedzi na leki anty-TNF-alfa⁴⁰.

Podsumowanie

Pomiar w kale kalprotektyny, białka wydzielanego przez neutrofile, jest nieinwazyjnym, czułym i swoistym testem mogącym służyć zarówno do diagnostyki wstępnej IBD, różnicując je z innymi czynnościowymi zaburzeniami jelit, jak i do monitorowania przebiegu choroby, oceny odpowiedzi na

leczenie, przewidywania zaostrzenia czy nawrotu objawów. Stężenie kalprotektyny w kale dobrze koreluje z obrazem histopatologicznym. Dlatego też, być może już wkrótce, ten nieinwazyjny marker zapalenia częściowo zastąpi inwazyjne, kosztowne i kłopotliwe dla pacjentów badanie endoskopowe, uważane dotąd za złoty standard w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu IBD. ■

dr hab. n. med. Jarosław Kierkuś

✉ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20

j.kierkus@czd.pl

Autorstwo manuskryptu:

Michał Szczepański - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu,

Edyta Szymańska - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu,

Maciej Dądałski - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu,

Jarosław Kierkuś - opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1996;334:841-8.
- Beattie RM, Croft NM, Fell JM i wsp. Inflammatory bowel disease. *Archives of Disease in Childhood* 2006;91:426-32.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet* 2007;369:1641-57.
- 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.
- Bunn SK, Bisset M, Main MJC i wsp. Faecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:171-177.
- Eder P, Stawczyk K, Krela-Kaźmierczak I i wsp. Wybrane markery stanu zapalnego w nieswoistych zapaleniach jelit. *Gastroenterol Pol* 2007;14:429-431.
- Kosiara M, Paradowski L. Kalprotektyna. *Gastroenterol Pol* 2008;15:333-335.
- 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;241-246.
- Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008;8:279-289.
- Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *Word J Gastroenterol* 2001;7:460-465.
- John B, Fagerhol MK, Lyberg T i wsp. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997;50:113-123.
- Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B i wsp. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506-513.
- D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V i wsp. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:429-437.



DO ZAPAMIĘTANIA

- Stężenie kalprotektyny w stolcu jest wprost proporcjonalne do stopnia zaawansowania zmian zapalnych w śluzówkach jelit.
- Stężenie kalprotektyny w stolcu pozwala na ocenę gojenia śluzówkowego u pacjentów z NZJ oraz na odróżnienie NZJ od chorób czynnościowych przewodu pokarmowego.
- Oznaczenie kalprotektyny w stolcu jest tanie, szybkie i nie wymaga hospitalizacji.

- Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980;16:273-282.
- Costa F, Mumolo MG, Bellini M i wsp. Role of fecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35:642-647.
- Szymańska E, Szymańska S, Rosiak i wsp. The level of fecal calprotectin with reference to disease activity in children with Crohn's disease - preliminary data *Annals of Diagnostic Paediatric Pathology* 2010;14:63-65.
- Summerton CB, Longlands MG, Wiener K i wsp. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:841-845.
- Tibble JA, Sighthorsson G, Bridger S i wsp. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524-534.
- Keohane J, O'Mahoney C, O'Mahoney L i wsp. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1789-94.
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA i wsp. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(Suppl II):43-47.
- Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P i wsp. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:32-39.
- Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L i wsp. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364-8.
- Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE i wsp. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:756-9.
- Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ i wsp. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:615-21.
- Sipponen T, Haapamäki J, Savilahti E i wsp. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:778-84.
- Jones J, Loftus FV, Panaccione R i wsp. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218-1224.
- Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E i wsp. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1221-1229.
- Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T i wsp. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1085-1091.

- ³⁰ Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, Xiao NP. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:53-57
- ³¹ Gaya DR, Mackenzie JF. Faecal Calprotectin: a bright future for assessing disease activity in Crohn's disease. *QJM* 2002;95:557-558.
- ³² Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ i wsp. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2831-2837.
- ³³ Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U i wsp. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450-455.
- ³⁴ Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL i wsp. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:40-6.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Denis MA, Reenaers C, Fontaine F i wsp. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1100-11.
- ³⁷ Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha i wsp. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:803-13.
- ³⁸ Ho GT, Lee HM, Brydon G i wsp. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:673-678.
- ³⁹ Kolho KL, Raivio T, Lindahl H i wsp. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:720-725.
- ⁴⁰ Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G i wsp. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.

STANDARDY MEDYCZNE

Najbardziej aktualne i przydatne źródło informacji niezbędnych w praktyce lekarskiej

- Współpracujemy z największymi autorytetami naukowymi z kraju i ze świata
- Śledzimy najnowsze osiągnięcia w medycynie i standardach postępowania
- Docieramy do jak najszerzej grupy lekarzy i specjalistów

130 zł
ROCZNA
(6 numerów)

240 zł
DWULETNI
(12 numerów)

Więcej informacji:
www.standardy.pl
tel. 22 642 09 40

