

## Stanovení elastázy I ve stolici – využití v diagnostice chronické pankreatitidy

Krechler T., <sup>1</sup>Kocna P., <sup>1</sup>Vaníčková Z., Švestka T., Lukáš M., <sup>2</sup>Doseděl J.,  
<sup>3</sup>Kohout P., Žák A.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Nemocnice U Milosrdných sester sv. Karla Boromejského, Praha

<sup>3</sup>Fakultní Thomayerova nemocnice 1. LF UK, Praha

### ABSTRAKT

**Východisko.** Diagnóza chronické pankreatitidy se opírá v současné době o zobrazovací metody. Tyto metody však popisují morfologické změny v pankreatických vývodech a v parenchymu žlázy, ale nic nevyprávějí o funkčním postižení žlázy. Cílem naší studie bylo stanovení elastázy I ve stolici jako jednoduchého testu zevně sekretorické funkce pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou. Koncentrace elastázy I ve stolici byly korelovány se stupněm postižení parenchymu pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou a dále bylo provedeno srovnání s kontrolní skupinou, kterou tvořili pacienti s jiným onemocněním.

**Metody a výsledky.** Stanovení elastázy I ve stolici je jednoduchý, neinvazivní test, který koreluje s postižením pankreatické tkáně v rámci chronické pankreatitidy a je při diagnostice chronické pankreatitidy rutinně využíván. Klasifikace chronické pankreatitidy spočívá v současné době především na hodnocení morfologických změn v pankreatickém vývodném systému. Chybí klasifikace, která by postihovala současně vztah morfologických změn a ztráty funkce pankreatu. V naší studii jsme využili navrhovanou novou klasifikaci chronické pankreatitidy, která byla přednesena v Bernu v roce 2000 (1). Jedná se o návrh nové klasifikace, která by zahrnovala morfologické a funkční hledisko. Z hlediska stupně postižení jsou pacienti rozděleni do několika skupin. Byla stanovena koncentrace elastázy I ve stolici pomocí monoklonální protilátky. Vyšetření bylo provedeno u 196 pacientů s diagnózou chronické pankreatitidy etylické etiologie. Hodnoty elastázy I ve stolici byly porovnány u jednotlivých skupin ve vztahu k tíži postižení pankreatu. Jako kontrolní skupina byla použita skupina 144 pacientů s jinou diagnózou, než je chronická pankreatitida. Vyšetření elastázy I ve stolici představuje jednoduchý a neinvazivní test exokrinní funkce pankreatu, který velmi dobře koreluje se stupněm postižení pankreatu dle nově navrhované klasifikace chronické pankreatitidy. Pacienti s nejtěžším stupněm postižení mají významně nižší hladiny elastázy I ve stolici ve srovnání s pacienty jak z kontrolní skupiny, tak s pacienty s chronickou pankreatitidou, kteří nemají klinické komplikace nebo vyjádřenou exokrinní či endokrinní poruchu funkce pankreatu.

**Závěry.** Vyšetření elastázy I ve stolici hraje významnou roli jednak v diagnostice těžkých případů chronické pankreatitidy a dále pak ve sledování dynamiky onemocnění u pacientů se středně těžkým poškozením pankreatu.

**Klíčová slova:** chronická pankreatitida, funkční testy, elastáza I ve stolici, klasifikace chronické pankreatitidy.

### ABSTRACT

*Krechler T., Kocna P., Vaníčková Z. et al.: Faecal Elastase I. Assessment – Its Use in Diagnosis of Chronic Pancreatitis*

**Background.** The diagnosis of chronic pancreatitis is based on the imaging methods. These imaging methods show the main morphological changes in the pancreatic ducts and its parenchyma, but they do not define the function of the pancreas. The aim of our study was Faecal Elastase I. determination in patients with chronic pancreatitis. The test is a simple, non-invasive method of the investigation of the pancreatic exocrine insufficiency. The Faecal Elastase I occurring in the stool was correlated with the level of the damage of pancreatic tissue together with the control group of the patients with different diagnoses.

**Methods and Results.** Faecal Elastase I (mean values in ug/g of stool) detection is a simple, non-invasive method which correlates well with the damage of pancreatic tissue, stemming from chronic pancreatitis. This test is routinely used especially in the diagnosis of chronic pancreatitis. The classification of chronic pancreatitis currently depends on the morphological changes of the pancreatic duct system (the patho-morphological changes). We are currently missing the classification describing simultaneously the morphological changes of the gland and the function of the pancreas. In our studies we have used a newly proposed classification system, which was put together in Bern, 2000 (1). This new system encompasses morphological and functional changes. Faecal Elastase I was determined by a microplate ELISA method using monoclonal antibody to human pancreatic protein. The Faecal Elastase I. was tested in the stool of the 196 patients with chronic pancreatitis stemming from alcoholism. The occurrence of Faecal Elastase I. was classified according to the levels assigned by the classification system. The control group used in this study included 144 patients with different diagnoses. The results demonstrate a very good correlation of Faecal Elastase I. with the grading of the newly proposed classification system of chronic pancreatitis. Patients with the highest levels of the damage of the pancreas had a significantly lower occurrence of Faecal Elastase I. in comparison with the non-pancreatic control group and in patients with chronic pancreatitis who had no clinical complications or damage of endocrine and exocrine functions of the pancreas.

**Conclusions.** Faecal Elastase I performance plays an important role in diagnosing of the severe cases of chronic pancreatitis and in the follow-up of the chronic pancreatitis in the patients with the intermediate damage of the pancreas.

**Key words:** chronic pancreatitis, functional tests, Faecal Elastase I.

Kr.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 480–483.

V posledním desetiletí došlo k výraznému pokroku v diagnostice chronické pankreatitidy (CHP). Je to především díky dynamickému rozvoji moderních zobrazovacích metod. Morfologická diagnostika změn pankreatických vývodů se provádí především při vyšetření ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie) a MRCP (magnetická rezonance). Změny v parenchymu žlázy hodnotíme při vyšetření abdominální ultrasonografií, endoskopickou ultrasonografií, magnetickou rezonancí (MRCP) a počítačovou tomografií (CT). Zobrazovací techniky prakticky však nic nevypovídají o funkci slinivky břišní (2).

Funkční testy v pankreatologii tvoří důležitou skupinu vyšetření, která jsou nutná především k potvrzení diagnózy CHP u sporných případů, dále pak k průkazu pankreatické insuficience a ke sledování pacientů z hlediska funkčního.

Funkční testy v pankreatologii lze rozdělit na 2 základní skupiny:

1) **testy přímé**, které vyžadují intubaci duodena, odběr a analýzu duodenálního obsahu po předchozí stimulaci pankreatické sekrece. Tyto testy patří v diagnostice zevně sekretorické insuficience pankreatu stále ke zlatému standardu. Patří mezi ně především cholecystokin – sekretinový test, po předchozí stimulaci enterohormony. Další přímý testem je tzv. Lundhův test, při kterém je pankreas stimulován příjmem potravy. Tyto testy mají však celou řadu nevýhod: Především jsou invazivní a zatěžují pacienta, dále jsou poměrně časově i finančně náročné a jejich provádění je soustředováno do specializovaných center.

2) **testy nepřímé**. Tyto testy jsou pro svoji neinvazivitu mnohem jednodušší proveditelné, a proto jsou v klinické praxi daleko častěji využívány. Lze je rozdělit do 2 základních skupin.

**A)** testy s nepřímou stimulací, při kterých je testovací substrát podán společně s testovací snídaní. Tento substrát je hydrolyzován v duodenu, uvolněné metabolity jsou resorbovány v tenkém střevě do krevního oběhu a následně měřeny jejich koncentrace krevním sérum, močí či vydechaném vzduchu. Mezi tyto testy patří: pancreolaurylový test, PABA test a dechové testy.

**B)** Stanovení enzymů ve stolici. Tyto testy nezahrnují žádnou stimulaci ani kinetické hodnocení. Zlatým standardem pro diagnózu steatorey je kvantitativní vyšetření stolice. Dalším testem je měření aktivity chymotrypsinu ve stolici. Nevýhodou tohoto testu je, že chymotrypsin je během pasáže zažívacím traktem částečně inaktivován, a proto aktivita chymotrypsinu ve stolici ne zcela přesně odráží skutečnou pankreatickou sekreci tohoto enzymu. Test je spolehlivý především u těžších forem chronické pankreatitidy. Stanovení pankreatické elastázy ve stolici na rozdíl od předchozího testu koreluje, vzhledem ke stabilitě tohoto enzymu, se skutečným množstvím sekrece elastázy exokrinním pankreatem. Tento test není dostatečně senzitivní u pacientů s mírnou chronickou pankreatitidou, naopak u pacientů se středně těžkou a těžkou formou chronické pankreatitidy je jeho senzitivita velmi vysoká a u těžkých forem se blíží 100 % (3).

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V našem souboru bylo vyšetřeno celkem 340 pacientů. U 196 pacientů byla stanovena diagnóza CHP standardním způsobem s využitím zobrazovacích diagnostických metod ERCP, CT, MRCP. Kontrolní skupinu tvořilo 144 pacientů s jiným onemocněním, než je CHP (Non CHP). Základní charakteristika

Tab. 1. Charakteristika souboru

	Celkem	muži/ženy	ženy (věk)	muži (věk)
CHP	196	66/130	57±13,1	49,8±12,2
NON CHP	144	80/64	51,5±15,9	49,3±11,1

Hodnoty představují průměr ±SD.

Tab. 2. Návrh klasifikace CHP (Bern, 2000)

Stupeň postižení pankreatu	klinická charakteristika
Grade A	bolest nebo ataky akutní pankreatitidy
Grade B	klinické komplikace CHP (pseudocysta, absces, stenóza duodena, stenóza choledochu, zánětlivá masa, fistula, ascites, cévní komplikace)
Grade C	manifestace ztráty funkce pankreatu s nebo bez přítomností komplikací CHP
Grade C1	diabetes mellitus nebo steatorea
Grade C2	diabetes mellitus a steatorea
Grade C3	diabetes mellitus a/nebo steatorea + klinické komplikace CHP

**Tab. 3.** Počty pacientů a odpovídající hodnoty FELA v jednotlivých skupinách

Skupina	kontrolní skupina	A	B	C1/C2	C3
počet pacientů	144	69	43	31	53
FELA (g/g)	530,0±17,7	482,5±21,7	290,2±34,2	286,7±42,4	84,3±21,4
senzitivita (%)	5,6	48,8	44,4	84,2	

Klasifikace do skupin A až C3 podle Bernské klasifikace. FELA (koncentrace elastázy 1 ve stolici v µg/g vlhké hmotnosti), hodnoty představují průměr ±SEM.

**Tab. 4.** Specifická a senzitivita nepřímých testů exokrinní funkce pankreatu

Funkční test	počet studií specifická/senzitivita	počet pacientů specifická/senzitivita	specifická v %	senzitivita v %
chymotrypsin ve stolici	4/10	256/361	84	78
PABA test	2/3	284/255	87	87
pancreolaurylový test	11/11	604/604	82	90

našeho souboru je uvedena v tabulce 1. Pacienty jsme rozdělili podle návrhu Bernské klasifikace, jejíž rysy jsou uvedeny v tabulce 2. U všech vyšetřených pacientů byla stanovena koncentrace elastázy I (FELA) ve stolici. Hodnoty FELA jsou udávány v µg/gram stolice. Vyšetření FELA byla stanoveno pomocí monoklonální protilátky proti lidské elastáze. K vyšetření byl použit kit: Schebo Pancreatic Elastase I, Germany. Stolica byla odebrána do plastového kontejneru pacientem. Testy byly analyzovány na ELISA fotometru Spectra.

Hodnoty FELA jsme korelovali se stupněm klasifikace poškození pankreatu, navrženého v roce 2000, které se snaží sjednotit poškození zevně a vnitřně sekretorické funkce pankreatu. Diagnóza CHP na základě této klasifikace je stanovena, pokud je přítomen alespoň jeden klinický symptom, a jsou přítomny známky CHP alespoň jednou zobrazovací metodou. Pacienti s CHP byli rozděleni dle stupně postižení do 3 základních stupňů.

Statistická významnost jednotlivých skupin byla porovnána globálním multifaktoriálním ANOVA testem. Individuální dvojice vybraných souborů byly vzájemně porovnány Studentovým t-testem.

## VÝSLEDKY

V tabulce 3 jsou uvedeny koncentrace elastázy 1 ve stolici u kontrolní skupiny a u pacientů s různým stupněm poškození pankreatu, které bylo podle výše uvedené Bernské klasifikace.

Ze zjištěných výsledků vyplývá, že hodnoty FELA se u kontrolní skupiny pacientů (Non CHP) a skupiny s mírným stupněm CHP (A) prakticky neliší. Pacienti s nejtěžším stupněm postižení (C3) mají významně nižší hladiny FELA ve srovnání s pacienty jak z kontrolní skupiny, tak s pacienty s CHP, kteří nemají klinické komplikace nebo vyjádřenou exokrinní či endokrinní poruchu funkce pankreatu.

ANOVA test byl proveden na souboru 340 hodnot v 5 skupinách (N=4; počet stupňů volnosti). Výsledky ANOVA testu potvrzují statisticky významný rozdíl mezi testovanými skupinami (hodnota P<0,001). Hodnota F testu (ANOVA) s výsledkem F=50,750 potvrzuje zásadní rozdíl testovaných skupin.

Senzitivita se lišila dle stupně postižení pankreatu a byla nejvyšší u pacientů s nejtěžším stupněm postižení ve skupině C3. Specifická FELA byla 93,2 %.

## DISKUZE

Maldigesce patří mezi hlavní příznaky CHP. U nemocných s CHP se rozvíjejí exokrinní insuficience pankreatu v 50–80 %. Manifestuje se za 6 až 17 let v závislosti na typu CHP. Maldigesce

je způsobena deficitem zevně sekretorické funkce pankreatu. Postiženo je vstřebávání tuků, bílkovin a sacharidů, liposolubilních vitaminů, vápníku a vitamínu B12. Maldigesce je příznakem pozdním, který se projevuje až při poklesu zevně sekretorické funkce pankreatu do úrovně 10% normy. Dalšími příčinami mohou být destrukce parenchymu pankreatu, porucha toku sekretu do duodena (z obstrukce stenózou nebo lithiázou), porucha míšení žaludečního chymu s pankreatickým sekretem (resekční a derivační výkony na pankreatu, ale i gastrektomie s duodenojejunoanastomózou) (2).

Funkční testy v pankreatologii jsou stále diskutovaným tématem. Trend z posledních 30 let ukazuje výrazný vzestup klinického využití stanovení elastázy ve stolici a dechových testů. Procentuální zastoupení ve spektru funkčních testů bylo: u FELA 1,1 % v roce 1990 a 15,4 % v roce 2000. U dechových testů to bylo 2,6 % v roce 1990 a 11,6 % v roce 2000 (4). Specifická i senzitivita těchto testů je různá a závisí na celé řadě faktorů, především však na stupni postižení pankreatického sekrečního parenchymu, jak ukazuje tabulka 4 (5).

Falešné pozitivní výsledky se vyskytují u pacientů s průjmy (nízká koncentrace enzymů při diluci obsahu střevního), u pacientů s coeliakií (nedostatek a snížené uvolňování enzymů z endokrinních buněk střevních při difuzním poškození, které stimuluje pankreatickou sekreci), po resekcii žaludku Billroth II (postcibální asynchronie), u kachektických pacientů s omezeným perorálním příjmem potravy (snížená syntéza pankreatických enzymů při malnutričních stavech) a u pacientů s obstrukčním ikterem (snížená stimulace žluči) (5). Výhodou námi uvedeného testu je, že na rozdíl od stanovení chymotrypsinu ve stolici nejsou hodnoty FELA ovlivněny suplementací pankreatickými enzymy.

Důležité je srovnání dalších neinvazivních funkčních testů s FELA testem. Senzitivita pro diagnózu CHP byla u FELA testu 51,9 % a u PABA testu 46,2 %. Specifická FELA testu a chymotrypsinu ve stolici byla 81,3 % a 78,7 %, oproti specifické PABA testu, která byla jen 44,4 %. V diagnóze těžké pankreatitidy, u které byla zevně sekretorická dysfunkce klasifikována dle sekretinového testu, byla senzitivita FELA 86,7 %, chymotrypsinu resp. PABA ve stolici 66,7 resp. 66,7 % (6).

V některých studiích vychází v porovnání se stanovením chymotrypsinu ve stolici vyšetření FELA se statisticky významně lepší senzitivitou a specifitou. U stanovení FELA mělo patologickou hodnotu 77,3 % pacientů ze skupiny pacientů s CHP oproti chymotrypsinu s 56,8 %. Patologické hodnoty FELA mělo 100 %

s těžkou formou CHP, 76,9 % se středně těžkou formou a 22,2 % s mírnou formou. U chymotrypsinu ve stolici mělo patologické hodnoty 77,2 % pacientů s těžkou formou, 53,8 % s středně těžkou formou a 11,1 % s mírnou formou. Specificita byla 95,8 % u vyšetření FELA a 85,4 % u chymotrypsinu ve stolici (7).

Někteří autoři se domnívají, že stanovení FELA je více specifické než stanovení chymotrypsinu ve stolici v odlišení pankreatické maldigesce od intestinální malabsorbce (8).

Stanovení FELA ve stolici představuje jednoduchý, neinvazivní test exokrinní funkce pankreatu s poměrně vysokou senzitivitou i specificitou. Význam v diagnostice CHP roste s tíží postižení pankreatu a ve shodě s literárními údaji je jeho význam v diagnostice CHP nižší u mírné a středně těžké zevně sekretorické funkce pankreatu (9). Test FELA má vysokou senzitivu u těžkých forem zevně sekretorické insuficience pankreatu, korelace s výdejem pankreatických enzymů do duodena při sekretinovém testu není však příliš vysoká. U výdeje amylázy do duodena je korelace s FELA 33 %, u lipázy 55 %, trypsinu 25 % a chymotrypsinu 38 % (10). Byly srovnávány hodnoty FELA s vyšetřením ERCP, které je stále považováno za „zlatý standard“ v oblasti morfologické diagnostiky změn na pankreatickém vývodném systému. Senzitivita FELA byla pouze 45,3 % v případě minimálních změn na pankreatických vývodech při ERCP, naopak u pacientů s těžkým postižením vývodného systému při ERCP byla senzitivita FELA 76,5 % (11).

Zajímavé je srovnání vyšetření FELA s <sup>13</sup>C-MTG dechovým testem, který má u těžkých forem chronické pankreatitidy senzitivitu 70,6 %, specificitu 96,3 % a pozitivní prediktivní hodnotu 92,3 %. Rozdílnost obou testů byla pozorována ve 24 %, nejvyšší (41,2 %) byla u středně těžkých forem CHP. To vypovídá o tom, že FELA je kvantitativním vyšetřením sekreční kapacity pankreatu, zatímco dechové testy posuzují i kinetiku a dynamiku trávicího procesu (12).

Při absenci dalších funkčních vyšetřovacích testů v pankreatologii v našich podmínkách patří vyšetření FELA k základním krokům, které by měly být provedeny v rámci stanovení diagnózy CHP. Máme za to, že nedílnou součástí diagnózy CHP je také hodnocení funkčního postižení, kdy v případě zevně sekretorické insuficience se vyšetření FELA jednoznačně nabízí pro svoji jednoduchost a širokou dostupnost.

#### Zkratky

CHP – chronická pankreatitida  
CT – počítačová tomografie

ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie  
FELA – elastáza ve stolici  
MRCP – magnetická rezonance žlučového a pankreatického vývodného systému  
MTG – triglyceridy se středním řetězcem  
PABA – kyselina paraaminobenzoová

#### LITERATURA

1. Büchler, M. W., Malfertheiner, P.: A proposal for new classification of chronic pancreatitis based on clinical picture, imaging and pancreatic function. And the implications for conservative, interventional or surgical treatment. Chronic pancreatitis 2000, International Meeting EDS/EAGE, Postgraduate Course, Bern, 2000 – ústní sdělení.
2. Dítě, P. et al.: Chronická pankreatitida. Praha, Galén, 2002, 307 s.
3. Dominguez-Munoz, J. E., Hyeronimus, C., Sauerbruch, T. et al.: Fecal elastase test: Evaluation of new non-invasive pancreatic function test. Am. J. Gastroenterol., 1995, 90, s. 1834-1837.
4. Boeck, W. G., Adler, G., Gress, T. M.: Pancreatic function tests: when to choose, what to use. Curr. Gastroenterol. Rep., 2001, 3, s. 95-100.
5. Malfertheiner, P., Ditschuneit, H. (eds.): Prognostic procedures in pancreatic disease. Heidelberg-Berlin-New York-Tokyo, Springer, 1986.
6. Takeda, M., Shiratori, K., Hayashi, N. et al.: Fecal elastase-1 test: clinical evaluation of a new noninvasive pancreatic test. Rinsho Byori, 2002, 50, s. 893-898.
7. Gullo, L., Ventrucci, M., Tomassetti, P. et al.: Fecal elastase-1 determination in chronic pancreatitis. Dig. Dis. Sci., 1999, 44, s. 210-213.
8. Carroccio, A., Verghi, F., Santini, B. et al.: Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. Dig. Dis. Sci., 2001, 46, s. 1335-1342.
9. Lankisch, P. G., Löhr, M., König, H. et al.: Fecal elastase-1: not helpful in diagnosing slight to moderate exocrine insufficiency. Pancreas, 1995, 11, s. 436.
10. Luth, S., Teyssen, S., Forssmann, K. et al.: Fecal elastase-1 determination: „gold standard“ of indirect pancreatic function tests? Scand. J. Gastroenterol., 2001, 36, s. 1092-1099.
11. Hardt, P. D., Marzeion, A. M., Schnell-Kretschmer, H. et al.: Fecal elastase I measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. Pancreas, 2002, 25, s. 6-9.
12. Kocna, P., Vaníčková, Z., Krechler, T. et al.: Test exokrinní funkce pankreatu- <sup>13</sup>C-MTG dechový test. Bull. HPB Chir., 2004, 12, s. 76-77.

### Abnormal natural killer cell function in systemic sclerosis: altered cytokine production and defective killing activity

Dlouho se uvažuje o možné souvislosti mezi abnormalitou NK buněk (přirozený zabijec) a systémovou sklerodermií se zaměřením na cytotoxickou aktivitu NK buněk. V této studii jsou předložena data, která takovou poruchu jas-

ně dokazují. V cirkulaci obou typů sklerodermií jsou nacházeny aktivované fenotypy NK buněk, více v systémové formě. Bylo na nich exprimováno zvýšené množství CD69, kdežto CD25 bylo v mezích normy a oba typy sklerodermie měly alterovanou produkci cytokinů, pokleslou přirozenou cytotoxicitu a menší produkci granzymu B.

Současné studie NK buněk ukazují schopnost NK buněk polarizovat se do dvou skupin, analo-

gických Th1 a Th2 subsetům. NK 1 produkují hlavně INF $\gamma$  a IL-10, kdežto NK2 produkují IL-5 a IL-13. Je nezbytné ještě podrobněji studovat NK buňky u sklerodermií.

#### Literatura:

Horikawa, M. et al.: J. invest. Dermatol., 2005, 125, s. 731-737.

P. Barták