



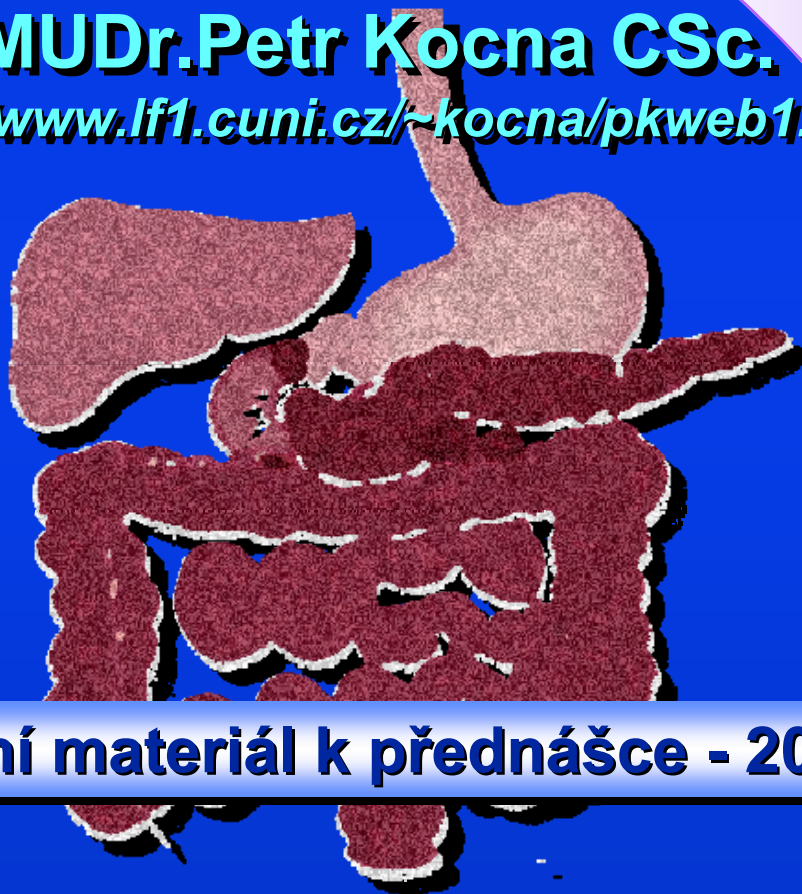
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



GASTROENTEROLOGIE LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA A KAZUISTIKY

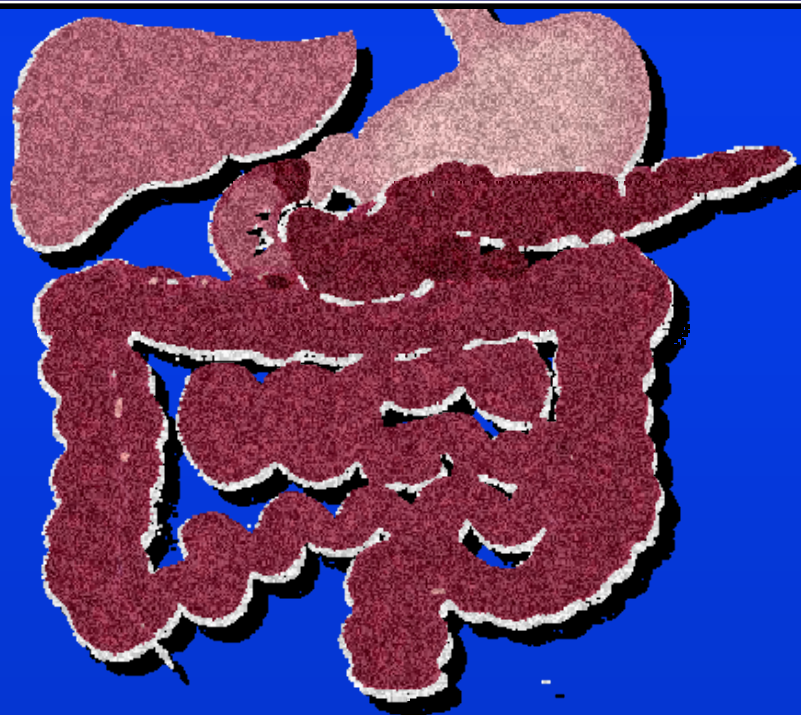
MUDr. Petr Kocna CSc.

<http://www.lf1.cuni.cz/~kocna/pkweb1.htm>

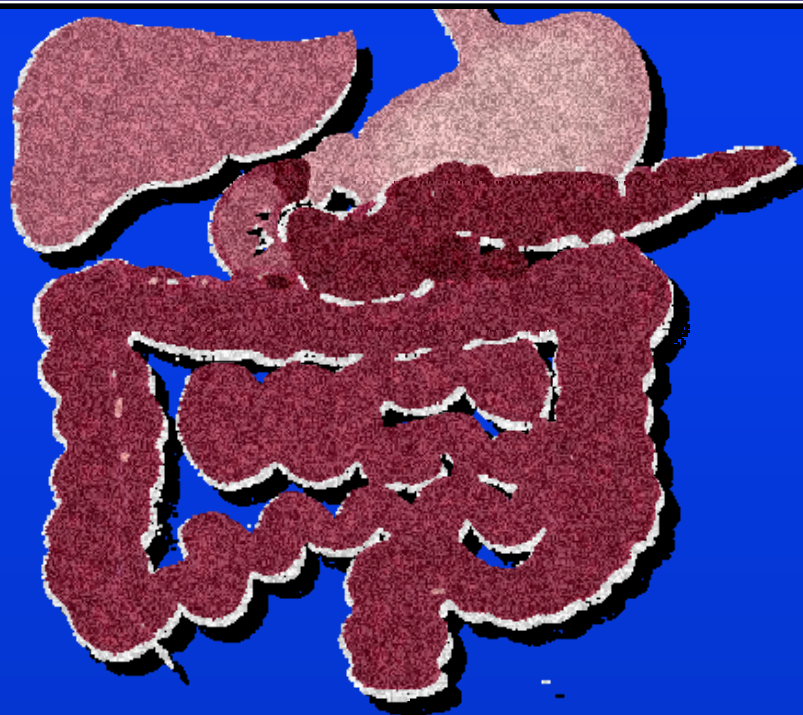


Studijní materiál k přednášce - 2023

**HELICOBACTER PYLORI
PEPSINOGENY, GASTRITÍDA
CELIAKIE, SCREENING A TERAPIE
CHRONICKÁ PANKREATITÍDA
EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU
KVANTITATIVNÍ FIT
SCREENING KOLOREKTÁLNÍCH NÁDORŮ**

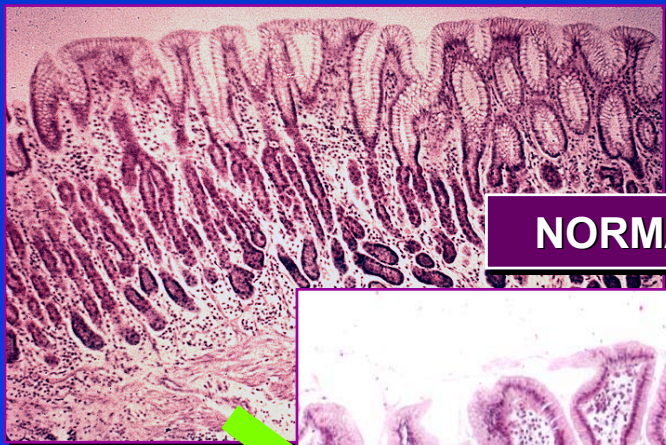


HELICOBACTER PYLORI
PEPSINOGENY, GASTRITÍDA
CELIAKIE, SCREENING A TERAPIE
CHRONICKÁ PANKREATITÍDA
EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU
KVANTITATIVNÍ FIT
SCREENING KOLOREKTÁLNÍCH NÁDORŮ

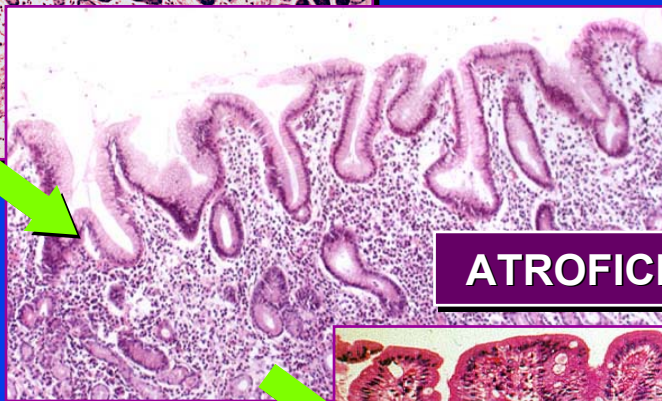


SEKVENCE GASTRITÍDA - KARCINOM

NORMÁLNÍ SLIZNICE



ATROFICKÁ GASTRITÍDA



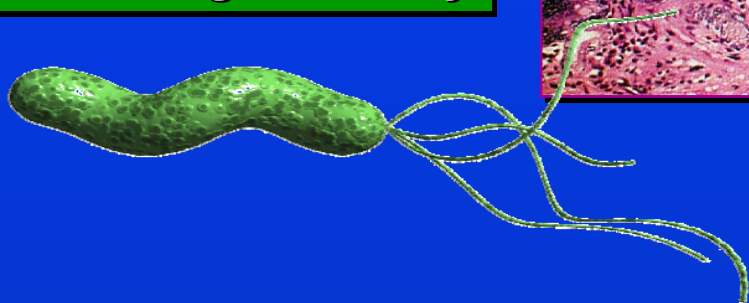
INTESTINÁLNÍ METAPLASIE



KARCINOM ŽALUDKU



Hp - IARC 1994
kancerogen 1.třídy



KAZUISTIKA: 12-01

Muž - J.N. - IT specialista - ročník 1978
v dětství běžné, dětské choroby, nikdy vážněji nestonal,
žádný úraz, žádná hospitalizace, rodiče má zdravé,
o žádných vážnějších onemocněních v rodině neví.
Nyní nemá žádné subjektivní obtíže.

Na internetu našel - Hp je kancerogen 1.třídy

Na internetu našel - LG laboratoř VFN nabízí neinvazivní test na Hp



Přichází do LG laboratoře s požadavkem na HP-test

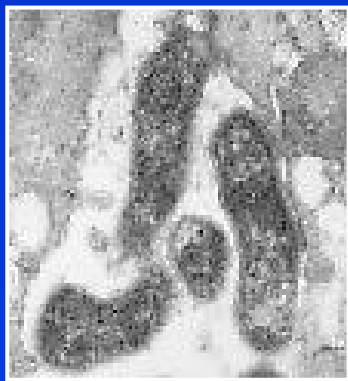
KAZUISTIKA: 12-01 - laboratorní data

Na individuální přání (samoplátce) proveden ^{13}C -UBT
Hodnota ^{13}C DOB – 14.1 ‰, Hp - pozitivní
(Normální hodnoty DOB do 5 ‰)

Na internetu našel - vhodnou eradikační trojkombinaci



Přichází do GE ambulance s požadavkem na
eradikační terapii, kterou si sám zaplatit nemůže

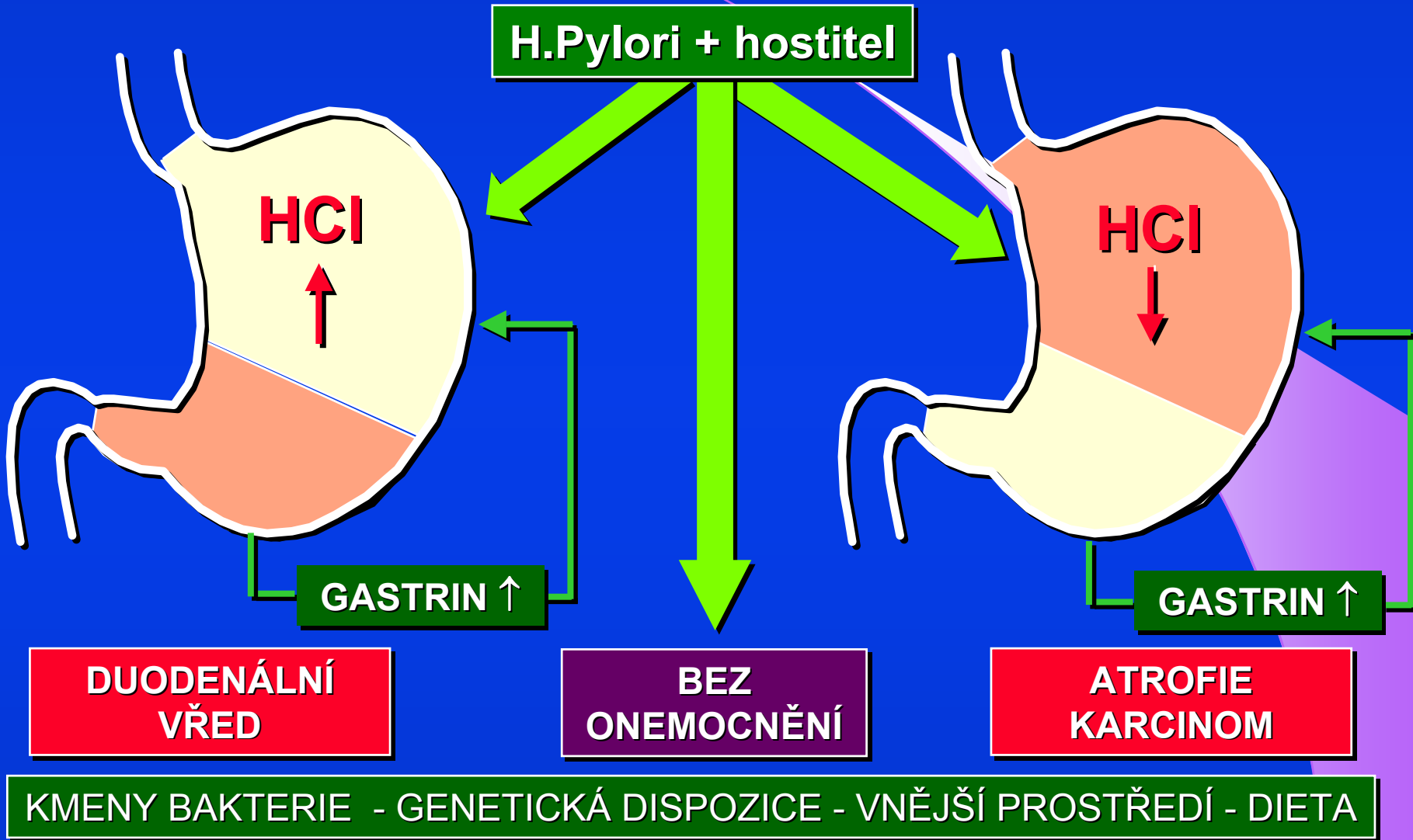


European Helicobacter Pylori Study Group
**Current Concepts in the Management of
Helicobacter pylori Infection**
The Maastricht 2-2000 Consensus Report
September 2000

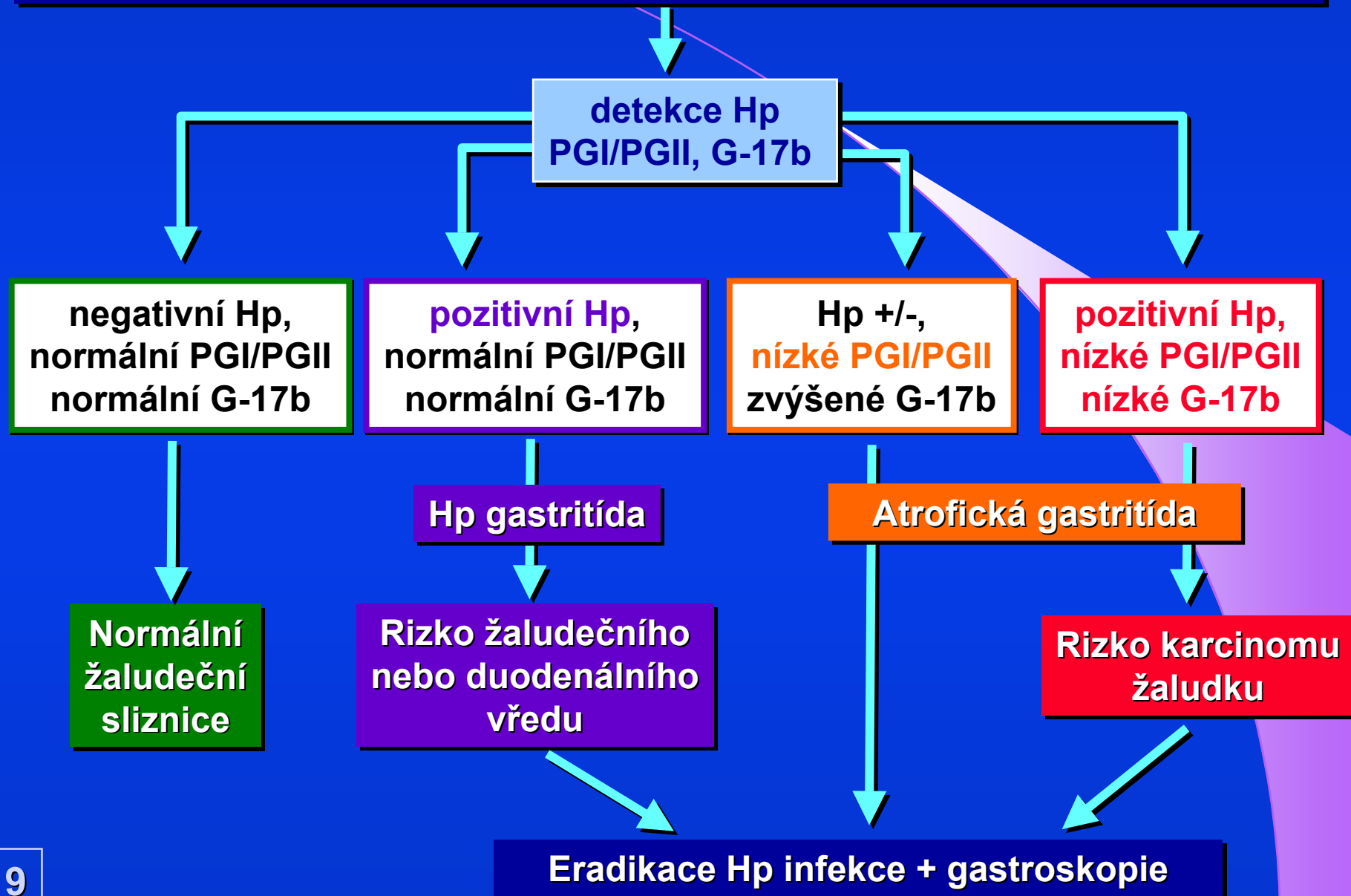
KOHO LÉČIT - EHPSG DOPORUČENÉ INDIKACE

DUODENÁLNÍ, ŽALUDEČNÍ VŘEDY	1
MALT - LYMFOMY	2
ATROFICKÁ GASTRITIDA	2
ST.P. RESEKCI CA ŽALUDKU	3
PŘÍBUZNÍ 1.STUPNĚ PACIENTŮ Z CA ŽALUDKU	3
PŘÁNÍ NEMOCNÉHO PO PODROBNÉ KONZULTACI	4

HELICOBACTER PYLORI INFEKCE



Podezření na gastritidu, Hp infekci, CA žaludku



DIAGNOSTIKA Hp INFEKCE

- ❑ neinvazivní diagnostika, zlatý standard, specificita i senzitivita 95% - 13C UBT, **dechový test s 13C-ureou**
- ❑ neinvazivní variantou je detekce Hp **antigenu ve stolici**
- ❑ **rychlý ureázový test (CLO test)** je-li klinicky indikována gastroskopie, vyžaduje bioptický odběr v duplikátu ze tří rozdílných lokalizací v žaludku
- ❑ **stanovení IgA-IgG protilátek** v séru nemá primárně diagnostický význam, pozitivita Hp-protilátek u osob nad 60 let je 85%



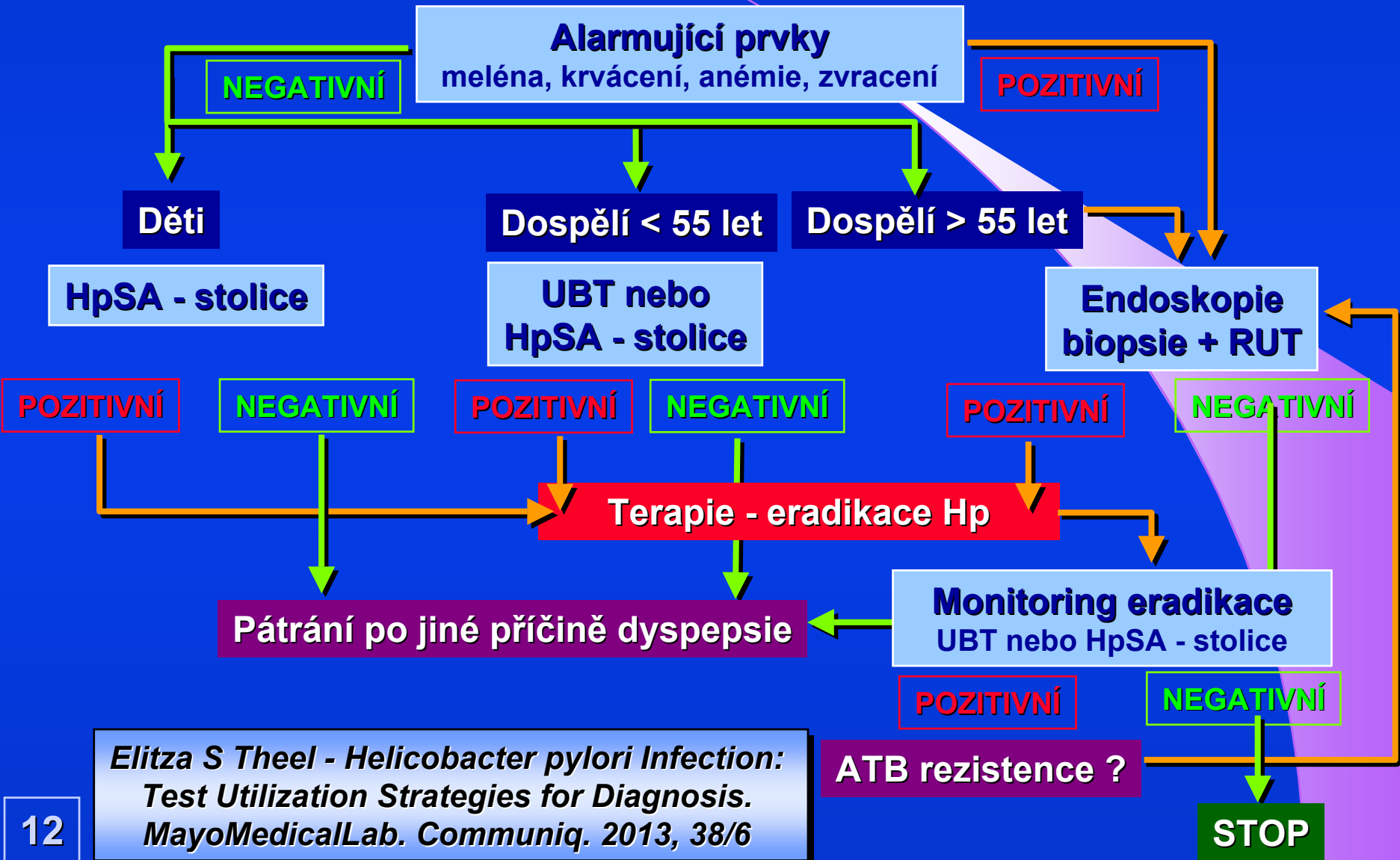
Management of Helicobacter pylori infection - Consensus

Statement 1: **UBT is the most investigated and best recommended** non-invasive test in the context of a 'test-and-treat strategy'. **Monoclonal SAT can also be used.** Serological tests can be used only after validation. Rapid ('office') serology tests using whole blood should be avoided in this regard.
Level of evidence: 2a Grade of recommendation: B

Statement 9: The available data consistently recognise **pepsinogen (Pg)** serology as the **most useful non-invasive test to explore the gastric mucosa status (non-atrophic vs atrophic)**. The Pgl/PgII ratio can never be assumed as a biomarker of gastric neoplasia.
Level of evidence: 2a Grade of recommendation: A

Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report.
Malfertheiner P. et all. - The European Helicobacter Study Group (EHSG).
Gut. 2017 Jan; 66 (1): 6-30

ALGORITMUS PRO HELICOBACTER PYLORI PŘI DYSPEPSII



Elitza S Theel - Helicobacter pylori Infection: Test Utilization Strategies for Diagnosis. MayoMedicalLab. Communiq. 2013, 38/6

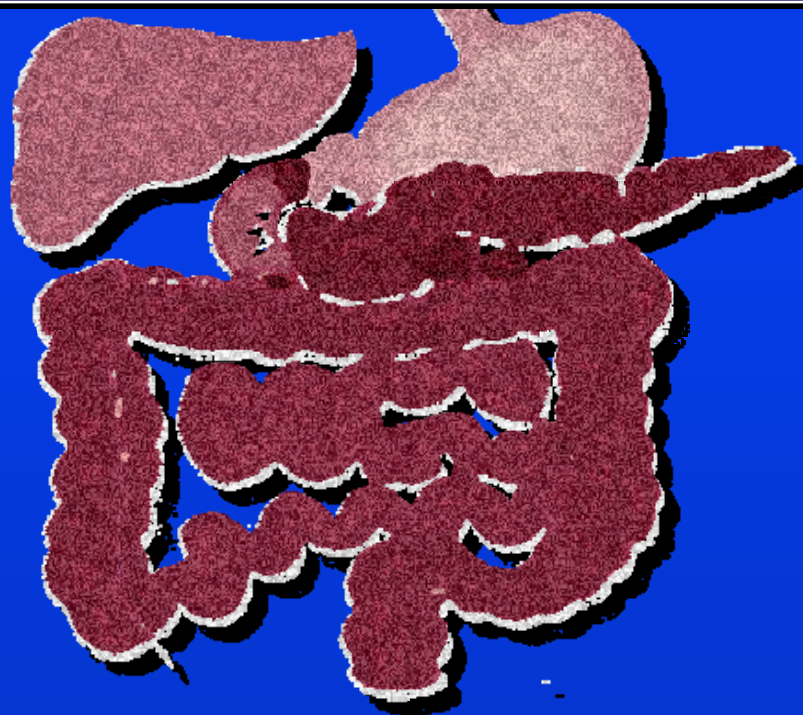
ZVÝŠENÉ RIZIKO & SCREENING ATROFICKÉ GASTRITÍDY

Věk	Počet	ACG	H.pylori
< 39	644	2 - 0.3%	0 - 0%
40 - 49	660	11 - 1.7%	5 - 45%
50 - 59	1091	27 - 2.5%	13 - 48%
60 - 69	1117	48 - 4.3%	19 - 40%
> 70	744	62 - 8.3%	19 - 31%
celkem	4256	150 - 3.5%	56 - 37%

*Telaranta-Keerie A, Kara R, Paloheimo L, Härkönen M, Sipponen P.
Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland:
an observational study among 4,256 volunteers without
specific complaints.*

Scand J Gastroenterol. 2010 Sep;45(9):1036-41.

HELICOBACTER PYLORI
PEPSINOGENY, GASTRITÍDA
CELIAKIE, SCREENING A TERAPIE
CHRONICKÁ PANKREATITÍDA
EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU
KVANTITATIVNÍ FIT
SCREENING KOLOREKTÁLNÍCH NÁDORŮ



KAZUISTIKA: 12-02

Žena - L.J. - ročník 1972

v dětství **anemická, asthenická**, často v ozdravovnách

matka i sestra sledovány pro **thyreopatii**

asthenie, výška je 171 cm, hmotnost je 52 kg

menarché v 15 letech, vdaná

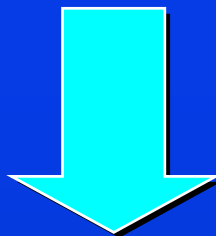
v době stanovení diagnózy (2005) po **1 spont. potratu** 1994

KAZUISTIKA: 12-02

2005 přijata na gastroenterologickou kliniku
s požadavkem koloskopie pro **hypochromní anemii**

Koloskopie - normální nález

Bioptické vzorky z rektu - normální nález



Indikována laboratorní vyšetření

KAZUISTIKA: 12-02 - laboratorní data

hemoglobin 117 g/l, hematokrit 0.352

albumin 46.6 g/l

alkalická fosfatáza 1.54 ukat/l

alanine aminotransferáza 0.52 ukat/l

aspartate aminotransferáza 0.43 ukat/l

gamma-glutamyl transpeptidáza 0.16 ukat/l

kalcium 2.35 mmol/l

fosfáty 1.22 mmol/l

železo 22.9 mmol/l

celkový cholesterol 3.19 mmol/l

triglyceridy 0.65 mmol/l

KAZUISTIKA: 12-02 - laboratorní data

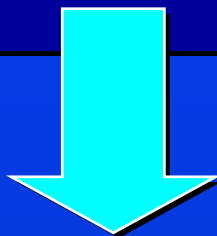
screening celiakie 11/4/05:

IgA antitransglutamináza 132 U/ml

IgA antigliadin 30 U/ml

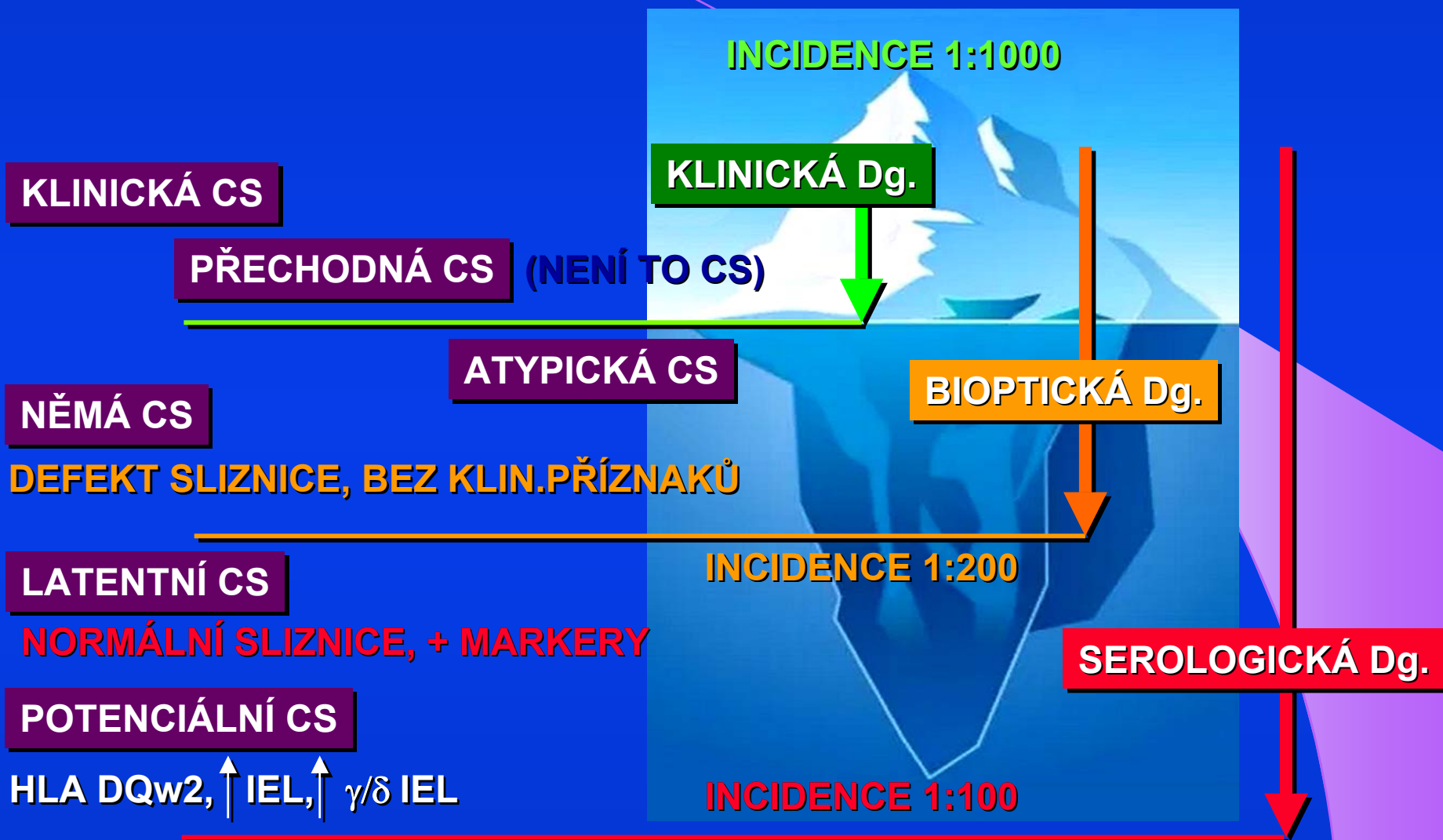
IgG antigliadin 132 U/ml

IgA antiendomysium - pozitivní



**Biopsie tenkého střeva
floridní celiakie, subtotální atrofie,
snížená laktáza, IEL 50/100**

INCIDENCE CELIAKIE - HYPOTÉZA LEDOVCE



CÍLENÝ SCREENING CELIAKIE

- ❑ příbuzní 1. a 2. stupně CS-nemocných
- ❑ Duhringova dermatitida
- ❑ metabolická osteopatie
- ❑ **nejasná anemie**
- ❑ nevysvětlený únavový syndrom
- ❑ th-rezistentní syndrom dráždivého střeva

- ❑ opožděný růst a nevysvětlený ↓THM
- ❑ nízké sérové železo
- ❑ izolované zvýšení S-AST, S-ALT
- ❑ recidivující aftozní stomatitida
- ❑ **infertilita a poruchy reprodukce**

- ❑ diabetes mellitus I. typu
- ❑ autoimunní thyreoiditida
- ❑ autoimunní hepatitida
- ❑ systémový lupus erythematodes
- ❑ Sjögrenův sy a choroby pojiva
- ❑ PBC, PSC

HLAVNÍ RIZIKOVÉ SKUPINY

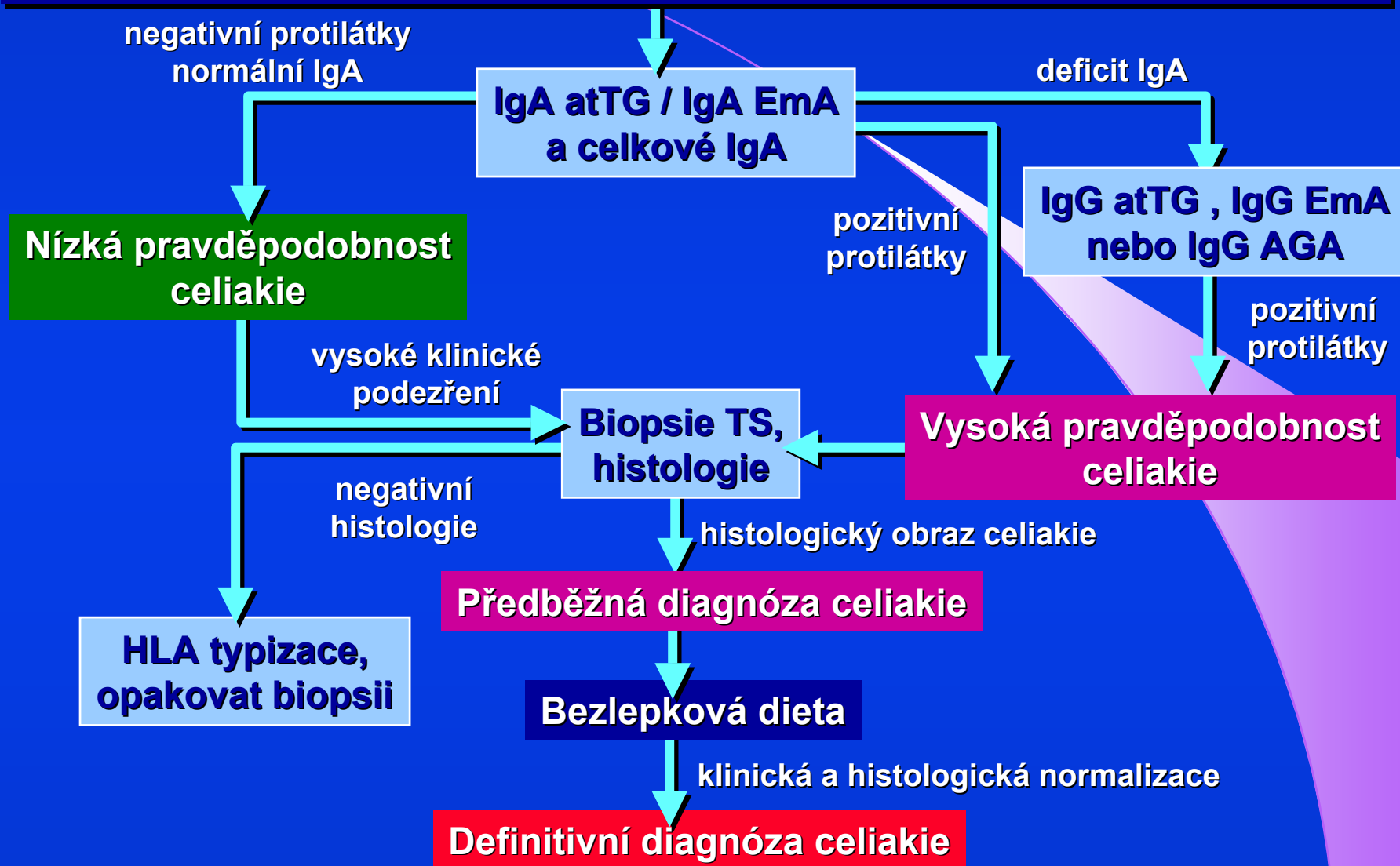
CS PODEZŘELÉ SYMPTOMY

AUTOIMUNNÍ ONEMOCNĚNÍ

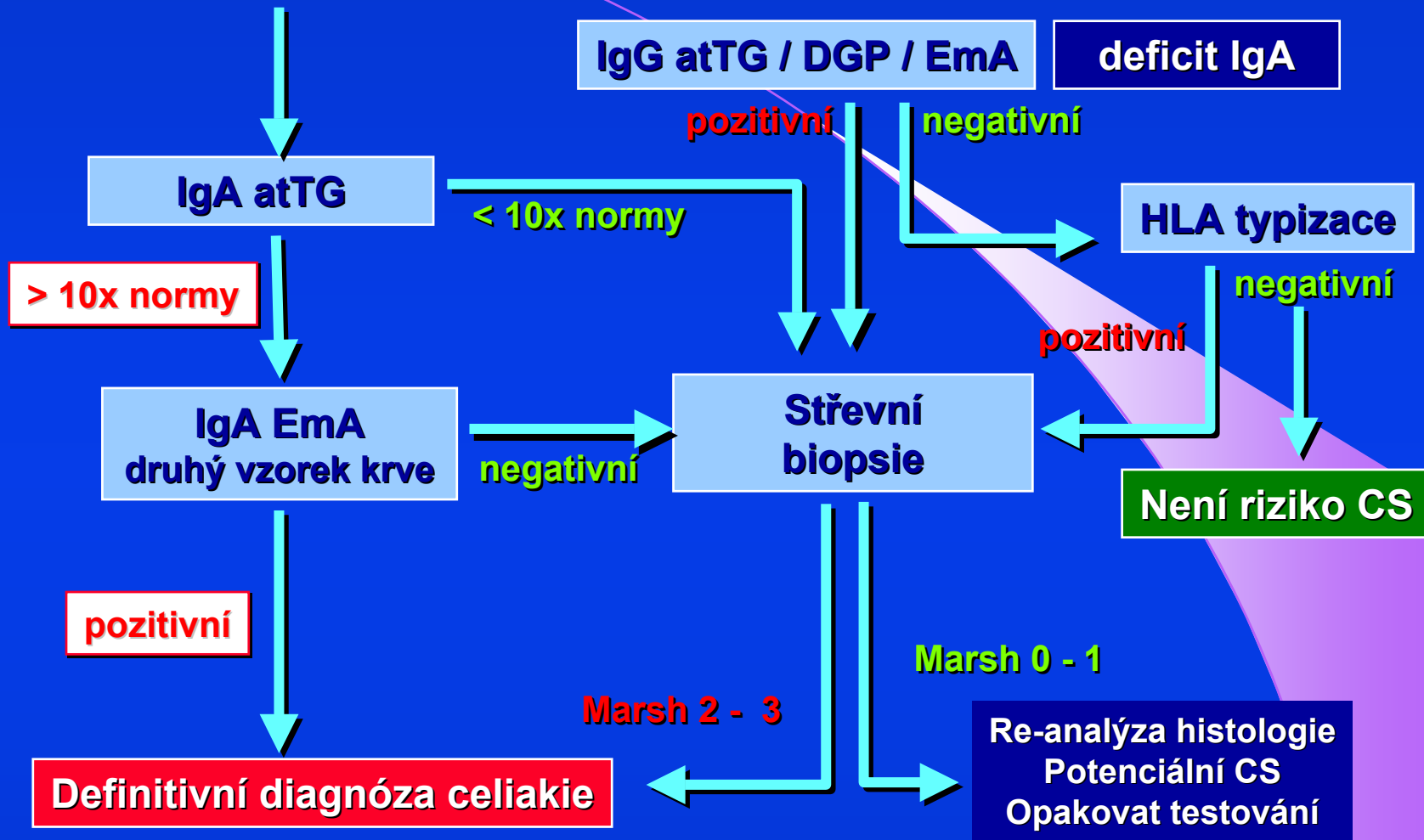
Cílený screening celiakie - Metodický pokyn MZ ČR

Věstník MZ ČR, 2011, částka 3. str. 51-54 - Practicus 2011; 4: 9 - 10

DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS PŘI PODEZŘENÍ NA CS



DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS PŘI PODEZŘENÍ NA CS U DĚTÍ



European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I. et al.: J Ped Gastru Nutr. 2020 Jan;70(1):141-156

**SOUČASNÝ PROTOKOL
STANOVENÍ PROTILÁTEK
(EVIDENCE - BASED)**

**PERSPEKTIVNÍ PROTOKOL
STANOVENÍ PROTILÁTEK
(PRACOVNÍ HYPOTÉZA)**

IgA atTG

+ IgA

IgA atTG

+ IgA EmA

ZVÝŠENÍ SPECIFICITY IgA atTG

+ IgG atTG

DETEKCE CELIAKIE PŘI IgA DEFICITU

+ IgG DGP

**ZVÝŠENÍ SPECIFICITY IgA atTG
DETEKCE CELIAKIE PŘI IgA DEFICITU
DETEKCE CELIAKIE PRO DĚTI DO 2 LET**

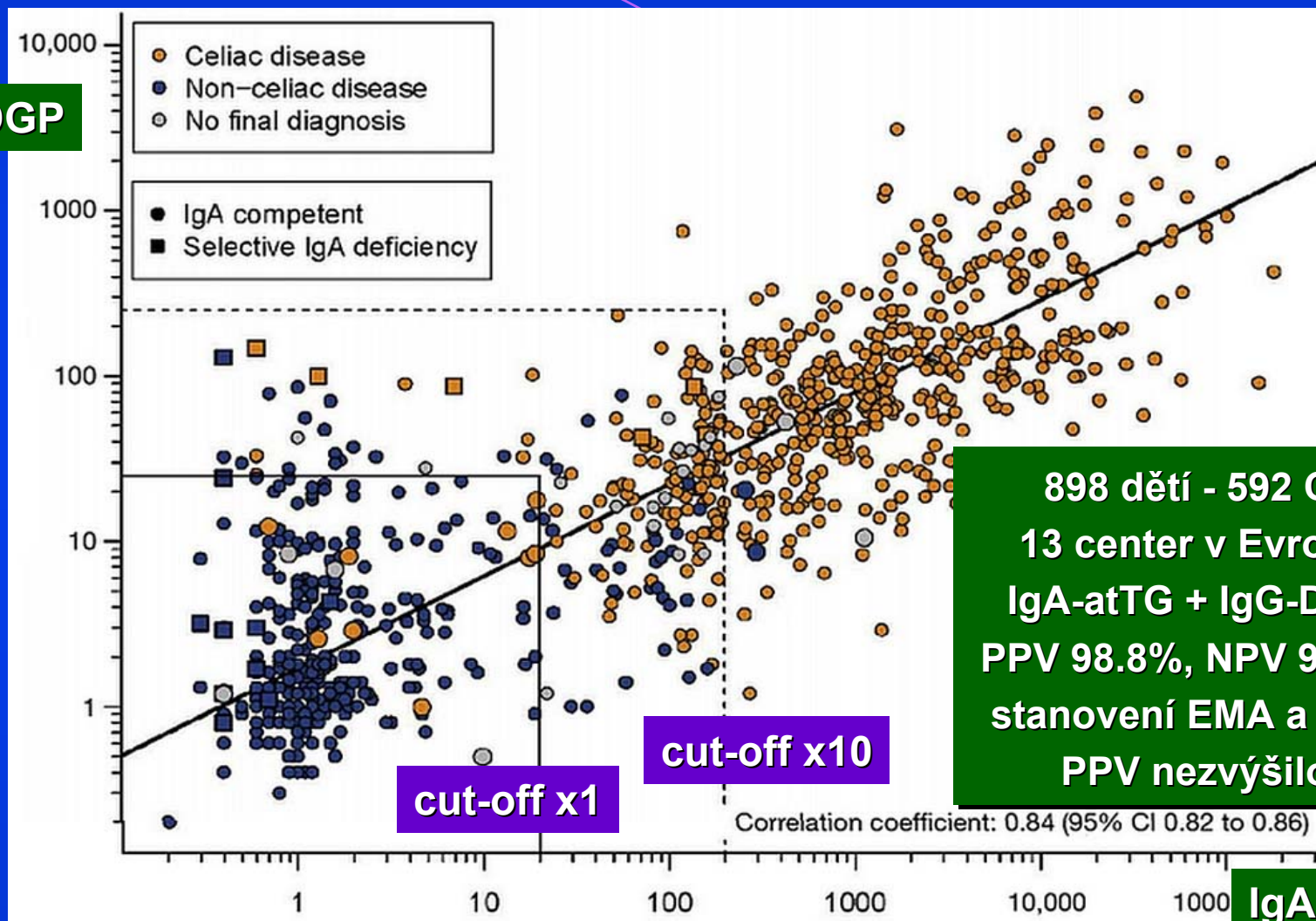
+ IgA AGA

DETEKCE CELIAKIE PRO DĚTI DO 2 LET

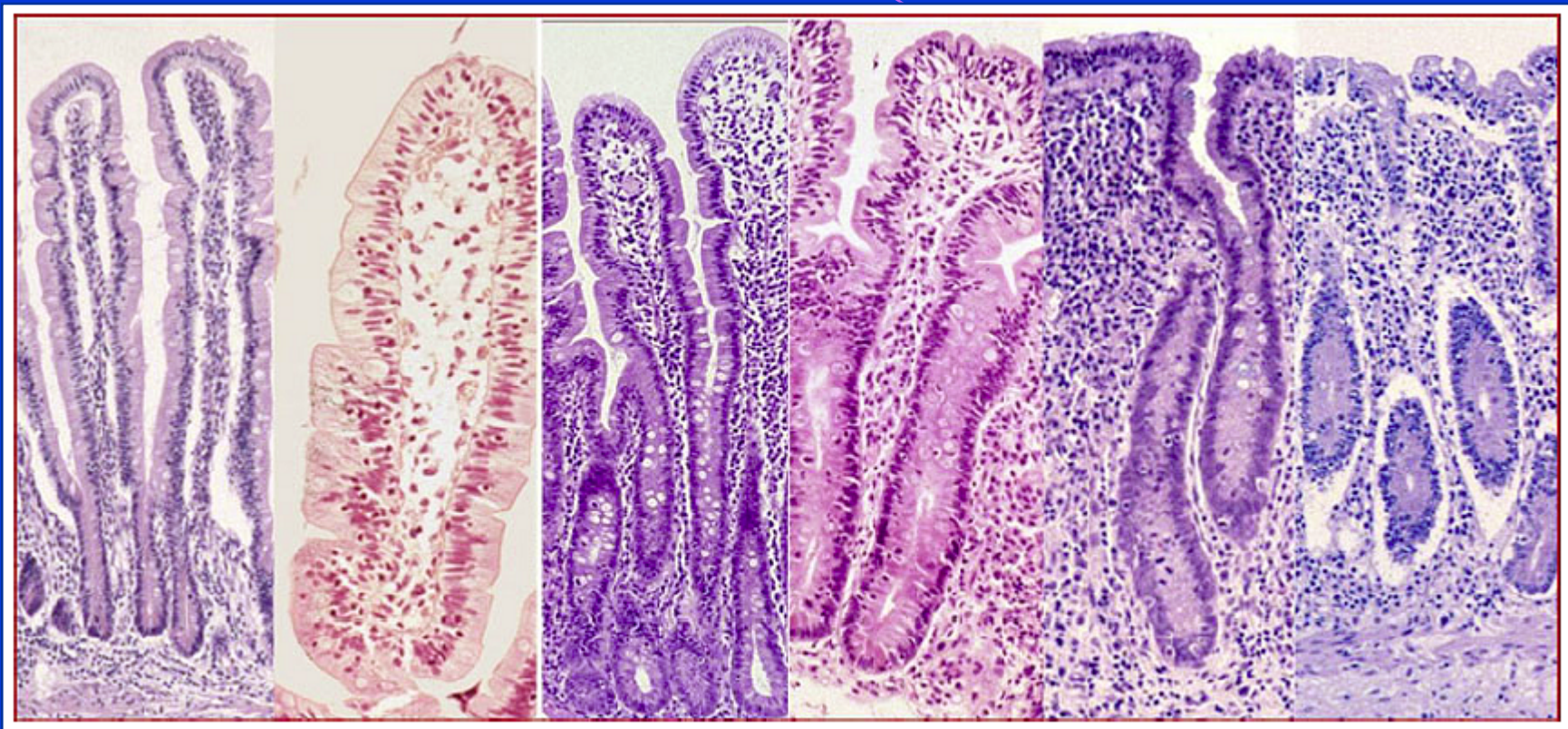
Volta U., Fabbri A., Parisi C. et al. Old and new serological tests for celiac disease screening. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010, 4(1)

MARKERY CS - atTG, DGP - DIAGNÓZA BEZ BIOPSIE

IgG-DGP



BIOPSIE TENKÉHO STŘEVA – KLASIFIKACE CELIAKIE



Marsh 0

Marsh 1

Marsh 2

Marsh 3a

Marsh 3b

Marsh 3c

*Clinical practice - Coeliac disease. Kneepkens C. M., von Blomberg B. M.
Eur J Pediatr. 2012; 171(7) : 1011 - 1021*

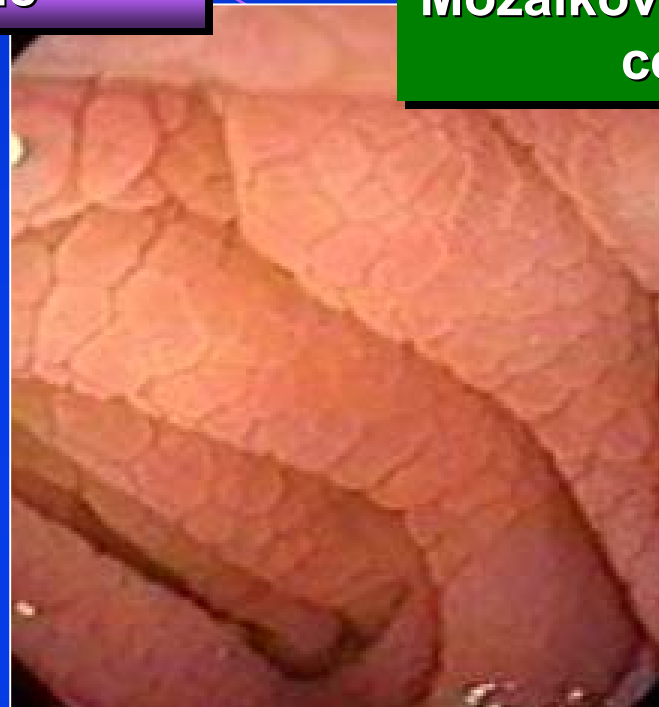
ENDOSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ

Enterskopie

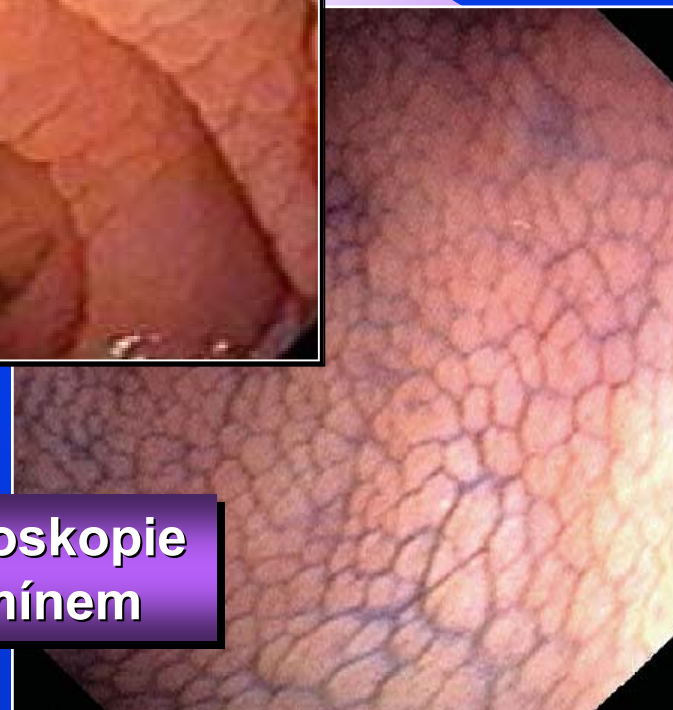
Mozaikový reliéf jejuná, celiakie



Normální sliznice duodena



Chromoendoskopie indigokarmínem



KAPSLOVÁ ENDOSKOPIE

MODERNÍ, NEINVAZIVNÍ
ENDOSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ



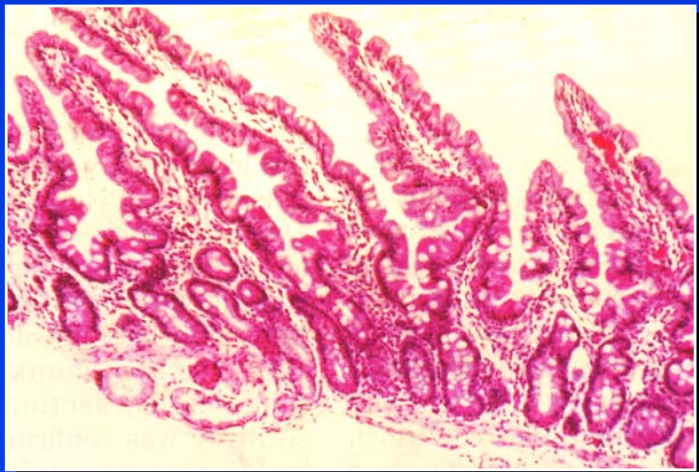
Normální sliznice
jejuna



Mozaikový reliéf jejunu,
celiakie

VLIV BEZLEPKOVÉ DIETY NA SCREENING, DIAGNÓZU

NORMÁLNÍ SLIZNICE

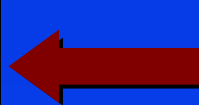


NEGATIVNÍ PROTILÁTKY

ZDRAVÁ OSOBA
CELIAKIE NA DIETĚ



CELIAKIE NA DIETĚ ?
JINÁ AUTOIMUNITA ?



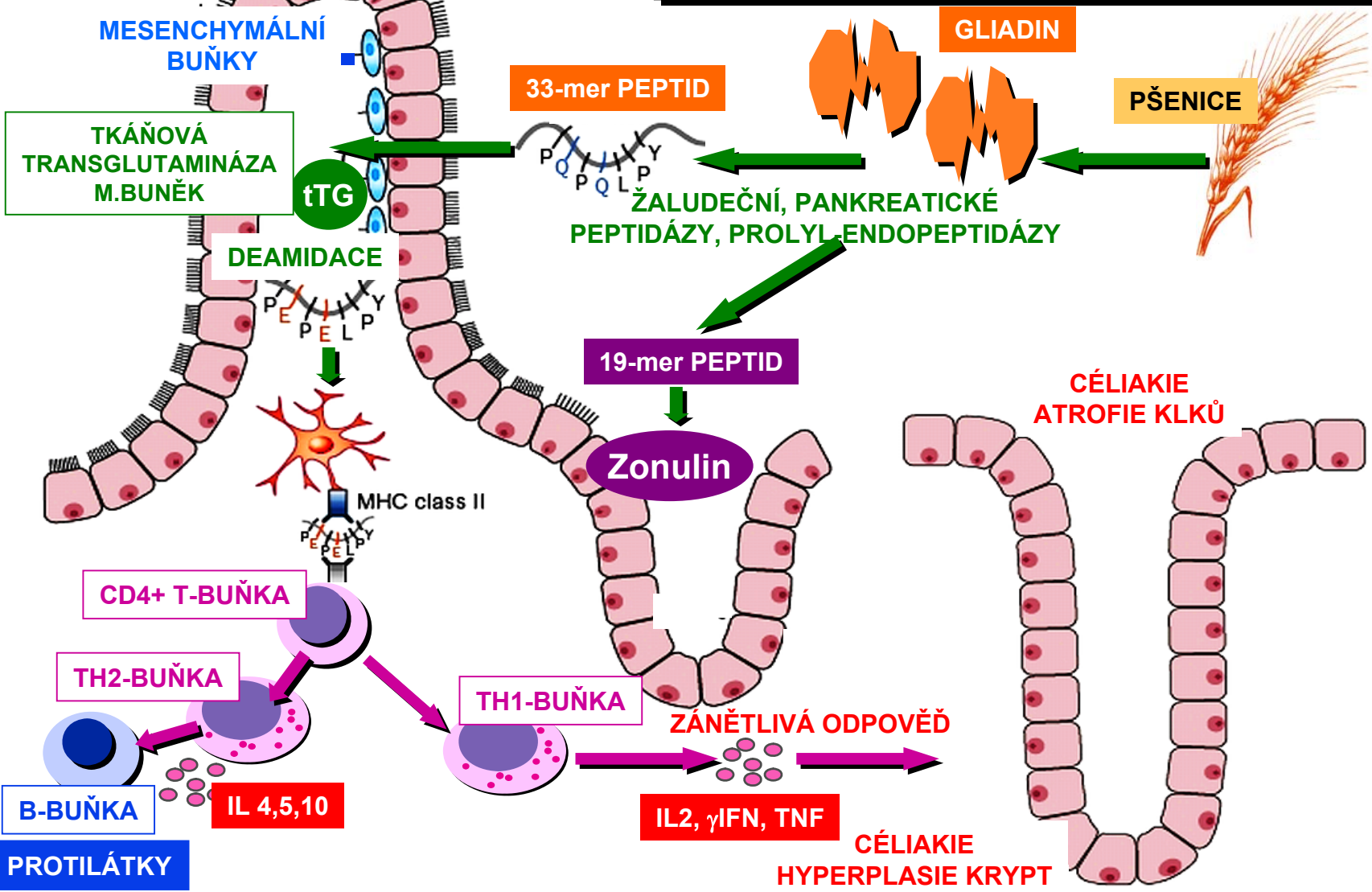
FLORIDNÍ CELIAKIE
BEZ DIETY



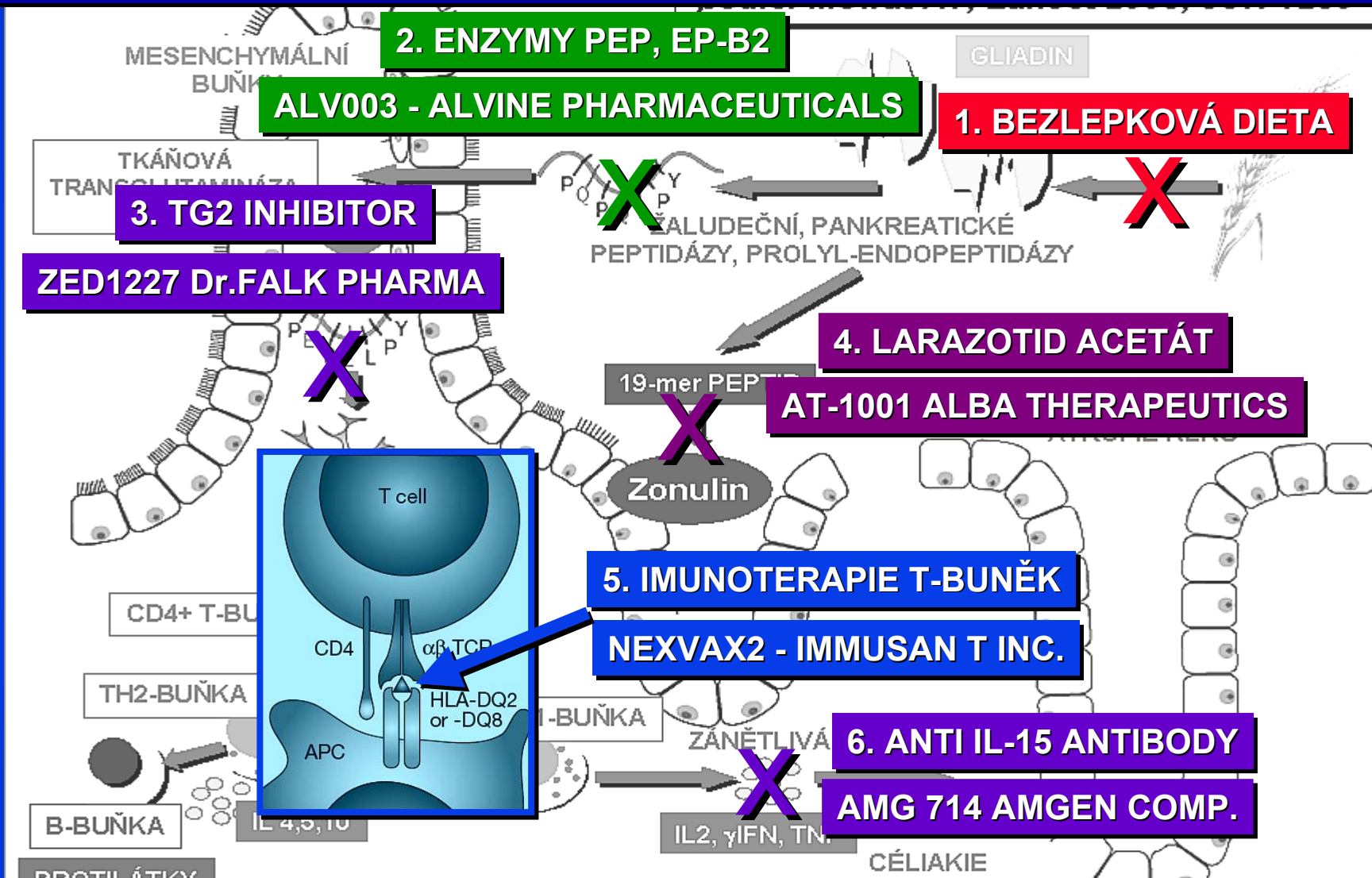
TOTÁLNÍ ATROFIE

POZITIVNÍ PROTILÁTKY

podle: Mowat AT, Lancet 2003, 361: 1290



CELIAKIE - TERAPIE A JEJÍ PERSPEKTIVY



Therapeutic options for coeliac disease: What else beyond gluten-free diet?
 Caio G, Ciccocioppo R, Zoli G et al. *Dig Liver Dis.* 2020; 52(2): 130-137

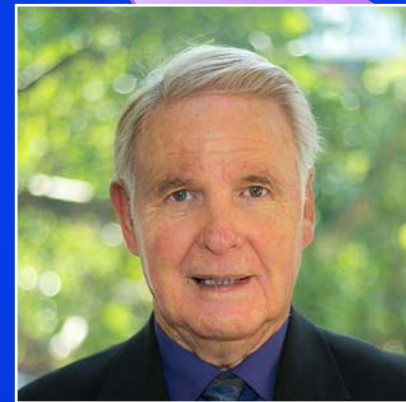
CELIAKIE - DETOXIFIKACE GLIADINU CARICAINEM

GLUTEGUARD JE EXTRAKTEM Z CARICA PAPAYA, OBSAHUJE ENZYM CARICAIN A DALŠÍ PROLYL-ENDOPEPTIDÁZY, NELÉČÍ CELIAKII, JE POTRAVINOVÝM DOPLŇKEM, CENA ZA 60 TABLET JE 44 AUD (850.- Kč)



Q Q P Y P Q P Q

CARICAIN
(Carica Papaya.)



Cornell HJ, Stelmasiak T. The Significance of Key Amino Acid Sequences in the Digestibility and Toxicity of Gliadin Peptides in Celiac Disease. International Journal of Celiac Disease, 2016, Vol. 4, No. 4, 113-120

POTRAVINOVÉ DOPLŇKY DEGRADUJÍCÍ LEPEK



Wobenzym® N

Suggested Use: Adults take 3 tablets twice daily on an empty stomach at least 45 minutes before meals with water. Not intended for children.

Advanced Usage: Adults may gradually increase to 12 per day by taking 3 tablets 4 times per day on an empty stomach.

Supplement Facts

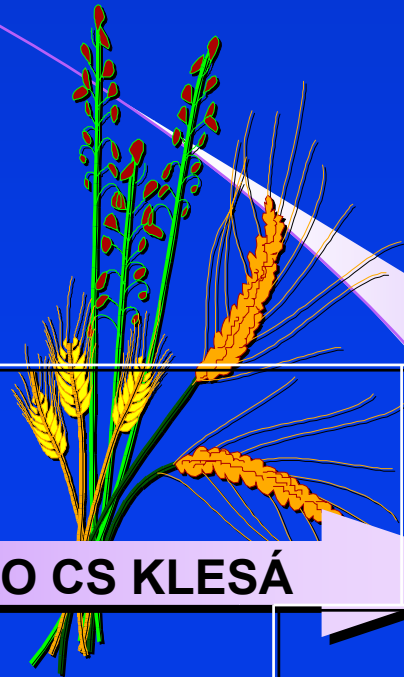
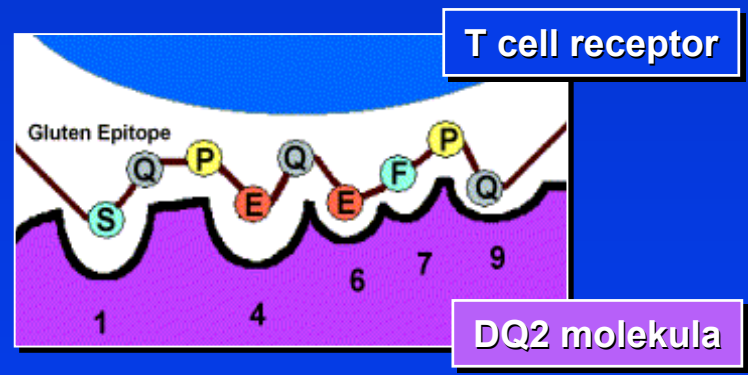
Serving Size 3 Tablets
Servings Per Container 33

	Amount Per Serving	%DV
Pancreatin** 56,000 USP units protease (pancreas) <i>Sus scrofa</i>	300mg	+
Papain** 492 FIP-units*** <i>Carica papaya</i>	180mg	+
Bromelain** 675 FIP-units <i>Ananas comosus</i>	135mg	+
Trypsin** 2,160 FIP-units (pancreas) <i>Sus scrofa</i>	72mg	+
Chymotrypsin** 900 FIP-units (pancreas) <i>Bos taurus</i>	3mg	+
Rutoside trihydrate** (Rutin) <i>Sophora japonica</i>	150mg	+

+ Daily Value (DV) not established

PREPARÁTY OBSAHUJÍ ŘADU ENZYMŮ, KTERÉ LEPEK ŠTĚPÍ, DLE VÝROBCE JSOU URČENY PRO OSOBY S INTOLERANCÍ NA POTRAVINY OBSAHUJÍCÍ LEPEK

BEZLEPKOVÁ DIETA - GENETIKA OBILOVIN



PATOGENICITA PRO CS KLESÁ

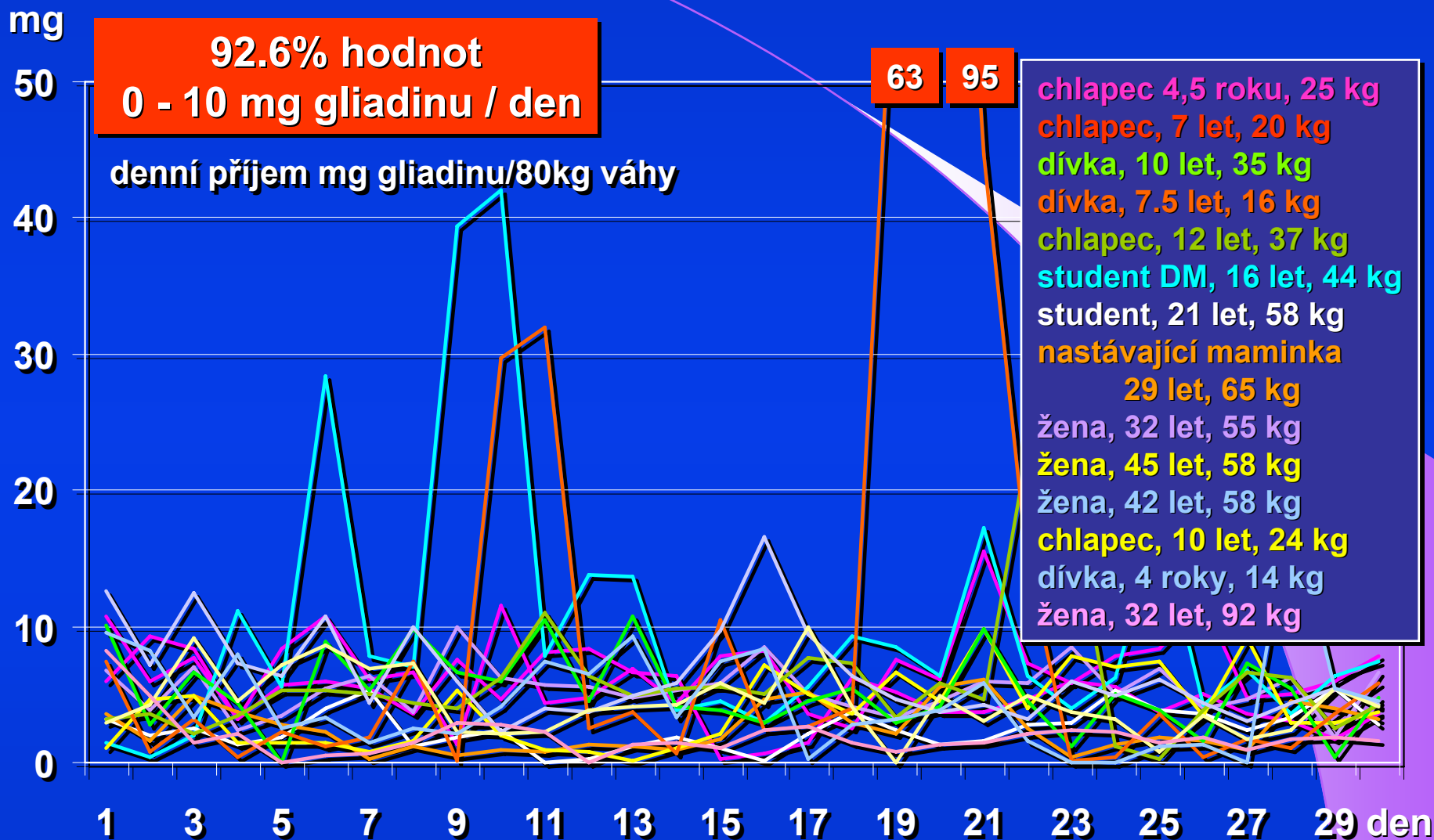
- | | | | | | | | |
|----------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| PŠENICE | ŽITO | JEČMEN | OVES | RÝŽE | KUKUŘICE | ČIROK | PROSO |
| GLIADIN | SECALIN | HORDEIN | AVENIN | ORYZENIN | ZEIN | KAFIRIN | PANICIN |



SPECIFICITA TESTU KLESÁ



DENNÍ PŘÍJEM GLIADINU



Gabrovská D., Kocna P., et al.: Monitoring of Daily Gliadin Intake in Patients on Gluten-free Diets. Prague Medical Report 2011, 112 (1): 5 – 17

DENNÍ PŘÍJEM GLIADINU

Tzv. „bezpečné“ hladiny lepku

Denní příjem < 10 mg

nemá žádný účinek na sliznici tenkého střeva

Denní příjem 100 mg

již způsobuje pozorovatelné změny v histologii

Denní příjem 500 mg

vede k zásadním histologickým změnám

Bezpečný limit

by mohl být nastaven mezi 10 až 100 mg

*European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline
for coeliac disease and other gluten-related disorders.*

Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al.

United European Gastroenterol J. 2019; 7(5):583-613

KAZUISTIKA: 12-02 - TERAPIE

od 11/2005 **na bezlepkové dietě**
2008 porodila **zdravou dceru**, která celiakii nemá
dietu dodržuje - je v remisi

stanovení protilátek 24/4/06:
IgA antitransglutamináza 2 U/ml
IgA antigliadin 7 U/ml
IgG antigliadin 29 U/ml
IgA antiendomysium - negativní

SCREENING CELIAKIE - POCT TESTY

RYCHLÉ, RAPID TESTY
Z PLNÉ KRVÉ
POCT ANALÝZA



anti-tTG (IgA & IgG)



anti-DGP (IgA & IgG) + celkové IgA

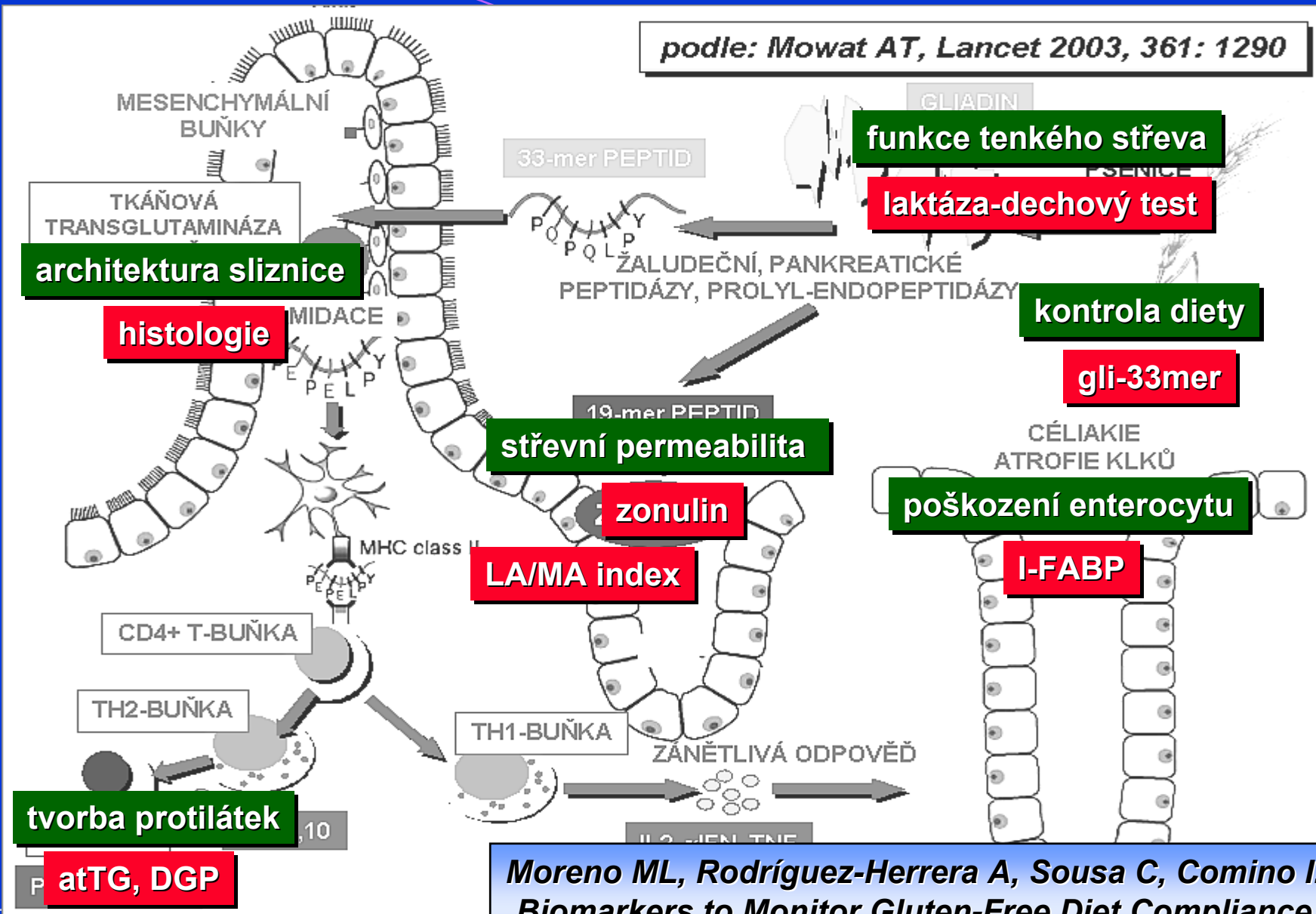


anti-tTG (IgA) + celkové IgA



anti-tTG (IgA, IgG, IgM)

podle: Mowat AT, Lancet 2003, 361: 1290



Moreno ML, Rodríguez-Herrera A, Sousa C, Comino I. Biomarkers to Monitor Gluten-Free Diet Compliance in Celiac Patients. *Nutrients*. 2017 Jan 6;9(1)

GLIADIN 33mer VE STOLICI

67 publikací v PubMed a Web of Science, klíčová slova „gluten immunogenic peptides“ v kombinaci s „feces-urine-coeliac-gluten free diet-adherence“ publikovaných v angličtině a španělštině v období 2012 a lednem 2021.

Detekce vylučovaného GIP ve stolici nebo moči je přesným přístupem pro stanovení dobrovolné nebo nedobrovolné konzumace lepku. Izolovaná měření GIP nemusí identifikovat intermitentní dodržování diety a použití více vzorků přispívá k vyšší senzitivě a specificitě detekce GIP.

ELISA je vhodná pro laboratorní kvantifikaci GIP, zatímco proužky LFIA by měly být použity pro sebekontrolu pacientů.

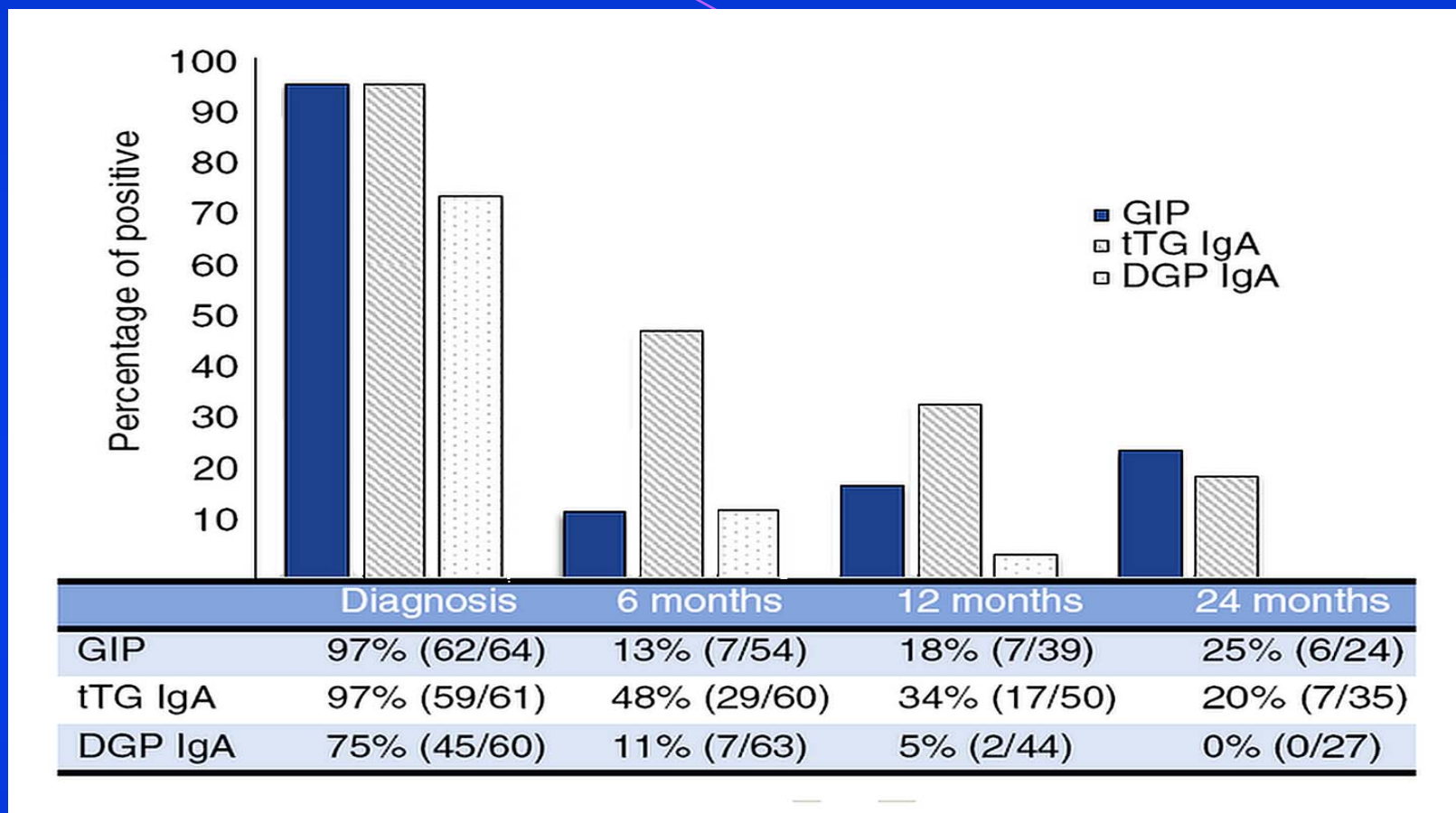
Detekce GIP může u symptomatických pacientů pomoci určit, zda se jedná o nereagující celiakii nebo refrakterní celiakii.

Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review.

Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla A.

World J Gastroenterol. 2021 Oct 7;27(37):6306-6321

GLIADIN 33mer VE STOLICI



Prospective longitudinal study: use of faecal gluten immunogenic peptides to monitor children diagnosed with coeliac disease during transition to a gluten-free diet. Comino I, Segura V, Ortigosa L. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Jun;49(12):1484-1492

GLIADIN 33mer V MOČI U DOSPĚLÝCH

280 pacientů, kteří uváděli úplnou adherenci k bezlepkové dietě, průměrný věk 42.9 roku, diagnóza stanovena v dospělosti - průměrný věk při diagnóze 31,7 roku, hodnoceny byly od dubna 2019 do února 2020, stanoven GIP v moči (uGIP), protilátky ke tkáňové transglutamináze (tTGA), duodenální histologie a kapslová endoskopie (CE).

Pozitivní hodnota uGIP+ byla u 32 nemocných (11,4 %)

Pozitivita uGIP nesouvisela v titrem tTGA - 4,4 % tTGA+ vs. 10,9 % tTGA-

Histologie - atrofie: 66,7 % uGIP+ vs. 32,7 % uGIP- pacientů (p = 0,01).

Přítomnost atrofie nekorelovala s tTGA.

Výsledky uGIP významně korelovaly s duodenální biopsií, která byla dříve považována za zlatý standard pro hodnocení aktivity CS.

Evaluation of a Single Determination of Gluten Immunogenic Peptides in Urine from Unaware Celiac Patients to Monitor Gluten-Free Diet Adherence. Lombardo V, Scricciolo A, Costantino A et al. Nutrients. 2023;15(5):1259

FUNKČNÍ TESTY TENKÉHO STŘEVA

H₂ / CH₄ a ¹³C - DECHOVÉ TESTY

Hydrogen analyzátor
Lactotest 202



LAKTÓZOVÝ DECHOVÝ TEST
ZATÍŽENÍ 20g LAKTÓZY
MĚŘENÍ VODÍKU 5 HODIN
CUT-OFF HODNOTA 20 ppm

*Regression of lactose malabsorption in coeliac patients
after receiving a gluten-free diet.
Scand J Gastroenterol. 2008;43(2):174-177*

XYLÓZOVÝ DECHOVÝ TEST
ZATÍŽENÍ 100mg ¹³C-XYLÓZY
MĚŘENÍ POMĚRU ¹²C:¹³C
DECHOVÝ INDEX 30min/210min

*¹³C-xylose and ¹⁴C-xylose breath tests for the diagnosis
of coeliac disease.*

Scand J Gastroenterol. 2008;43(2):166-173



13-C analyzátor
Heli FAN

FUNKČNÍ TESTY TENKÉHO STŘEVA

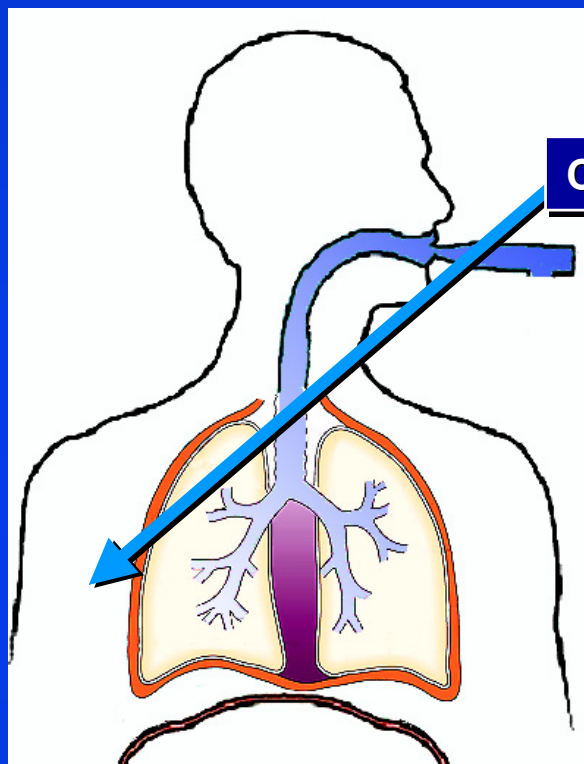


Hydrogen analyzátor
Lactotest 202

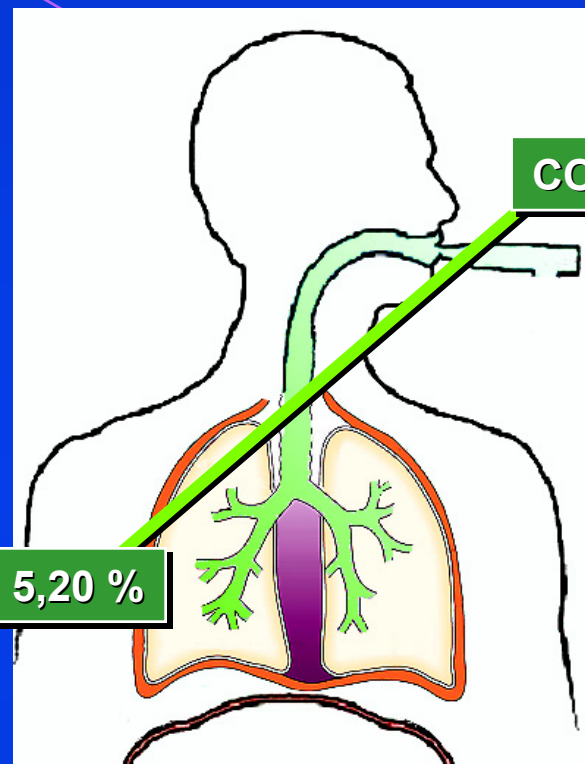
LAKTÓZOVÝ DECHOVÝ TEST
ZATÍŽENÍ 20g LAKTÓZY
MĚŘENÍ VODÍKU / METANU 5 HODIN
CUT-OFF KRITERIUM 20 ppm
METANOGENNÍ BAKTERIE
PŘEMĚŇUJÍ VODÍK NA METAN
HODNOTIT LZE SOUČET H_2+2CH_4

Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet. Ojetti V, Gabrielli M, Migneco A. et al.: Scand J Gastroenterol. 2008;43(2):174-177

ANALÝZA VYDECHOVANÉHO VZDUCHU



NÁDECH

 $\text{CO}_2 = 0,04 \%$ 

VÝDECH

 $\text{CO}_2 \div 2,5 - 3,5 \%$ $\text{CO}_2 = 5,20 \%$

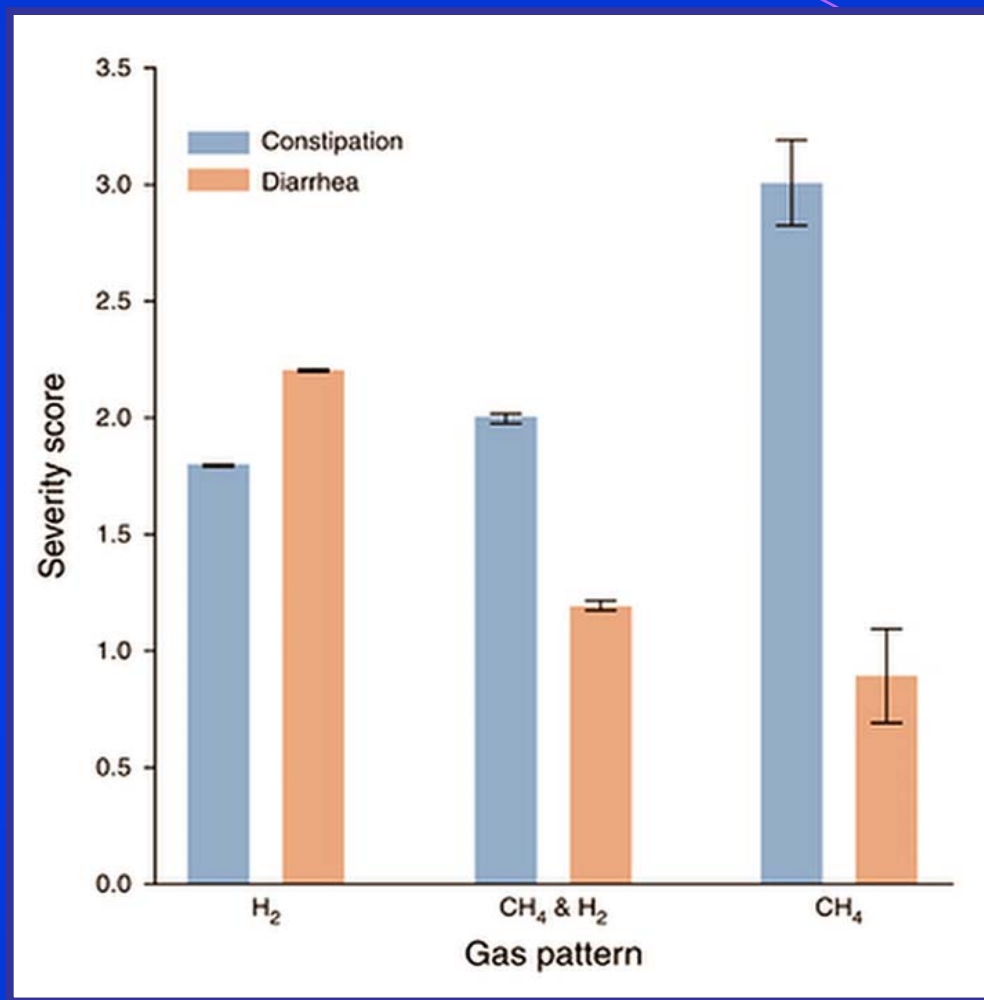
NÁDECH - VÝDECH (BEZ ZADRŽENÍ DECHU)

NÁDECH - ZADRŽENÍ DECHU - KRÁTKÝ VÝDECH

NÁDECH - ZADRŽENÍ DECHU NA 10 sec - DLOUHÝ VÝDECH

NÍZKÁ KONC. CO_2 NÍZKÁ KONC. CO_2 KONC. CO_2 JE OK

H₂ /CH₄ BAKTERIÁLNÍ PRODUKCE



ANAEROBNÍ HYDROLÝZA
A PRODUKCE
VODÍKU A METANU
STŘEVNÍ MIKROFLÓROU

Pimentel M., Gunsalus RP., Rao SSC., Zhang H.: Methanogens in Human Health and Disease. Am J Gastroenterol Suppl (2012) 1:28–33

ALVEOLÁRNÍ KONCENTRACE CO₂

CO₂ je fyziologickým regulátorem dýchání, a alveolární tlak pCO₂ je konstantní - 40 mm Hg (torr). Proto je CO₂ nejspolehlivějším "normalizátorem" měřených plynů ve vzorku.

Zahraniční studie prokazují, že použití alveolární koncentrace 5,5%, je vhodné pro výpočet korekčního faktoru

Alveolární pCO₂ je konstantní - 40 mm Hg. Procento CO₂ v alveolárním vzduchu je ovlivněno barometrickým tlakem. Alveolární vzduch s pCO₂ 40 mm Hg, na úrovni hladiny moře, bude mít koncentraci CO₂ asi 5,5% zatímco alveolární vzduch např. v Denveru bude mít CO₂ 6,8% (1610 m.n.m., barometrický tlak je 625 torru)

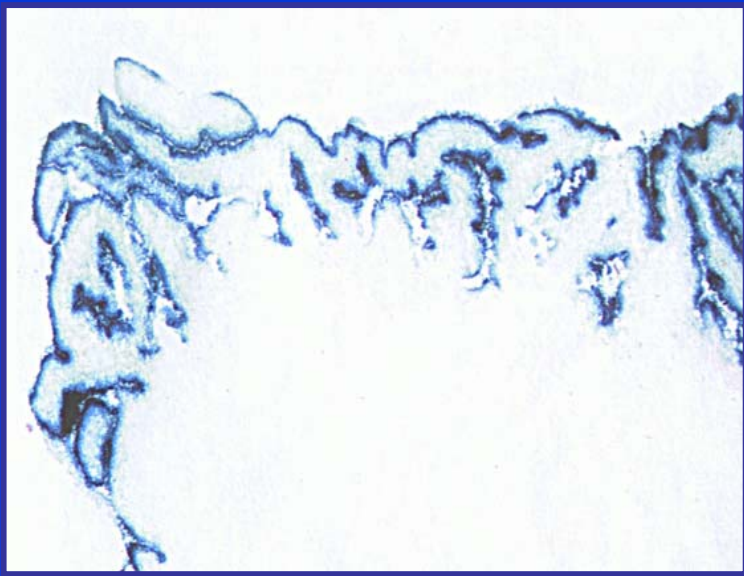
H₂/CH₄ DECHOVÉ TESTY, INDIKACE, SPOLEHLIVOST

Dechový test	Indikace	Senzitivita	Specifická
Glukózový HBT	SIBO	62%	83%
Laktulózový HBT	SIBO	31%	86%
Fruktózový HBT	Malabsorpce	98%	86%
Laktózový HBT	Malabsorpce	80%	100%

*Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases.
Siddiqui I, Ahmed S, Abid S.*

World J Gastrointest Pathophysiol. 2016 Aug 15;7(3):256-265

DIAGNOSTIKA LAKTÁZOVÉ INTOLERANCE

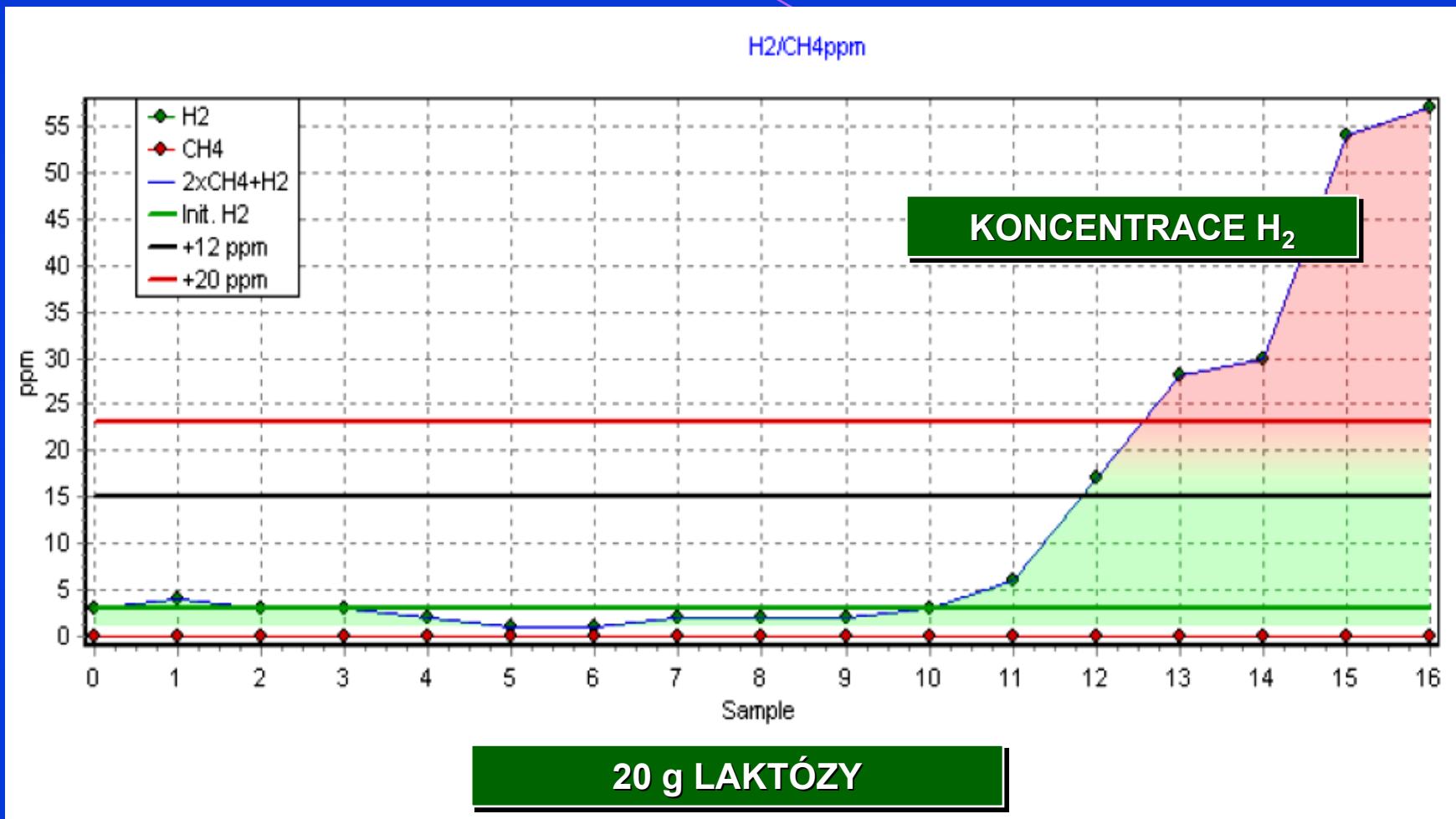


**HISTOCHEMICKÝ PRŮKAZ
AKTIVITY LAKTÁZY
V KARTÁČOVÉM LEMU ENTEROCYTU
IMUNOHISTOCHEMICKÁ DETEKCE**

**MODERNÍ RAPID TEST
DETEKCE AKTIVITY LAKTÁZY
CHROMOGENNÍ METODOU**

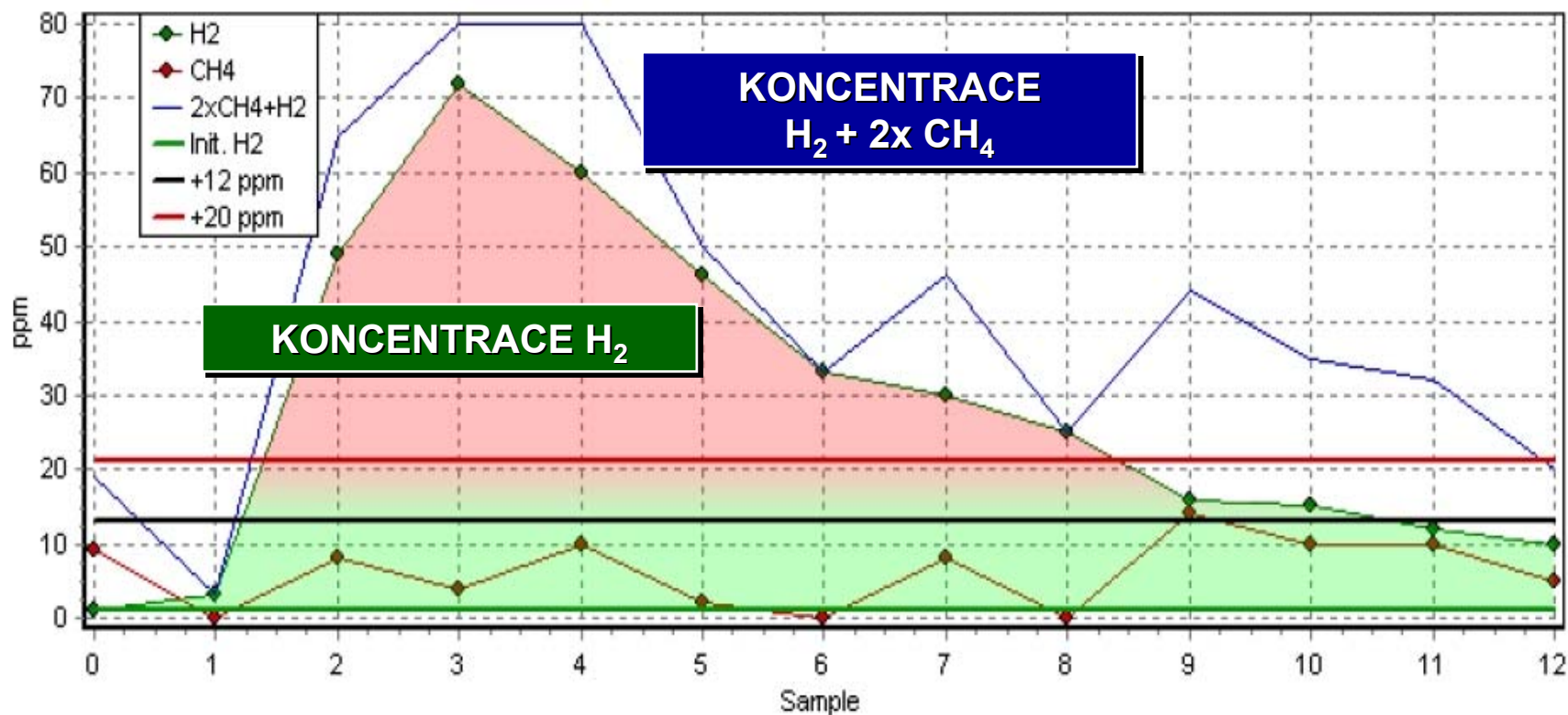


H₂ /CH₄ /CO₂ - TEST LAKTÓZOVÉ INTOLERANCE



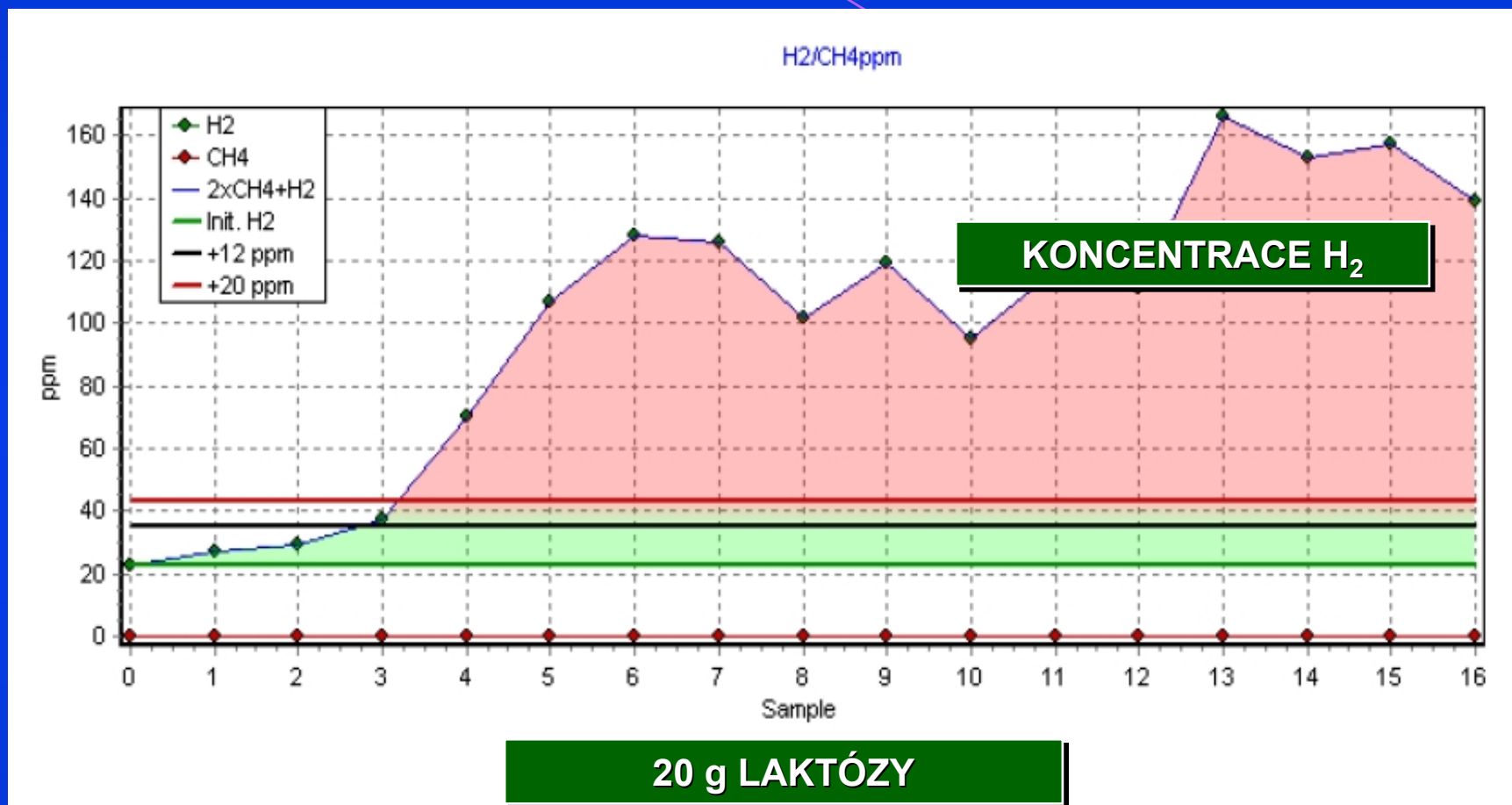
H₂ /CH₄ /CO₂ - GLUKÓZOVÝ TEST - SIBO

H₂/CH₄ppm

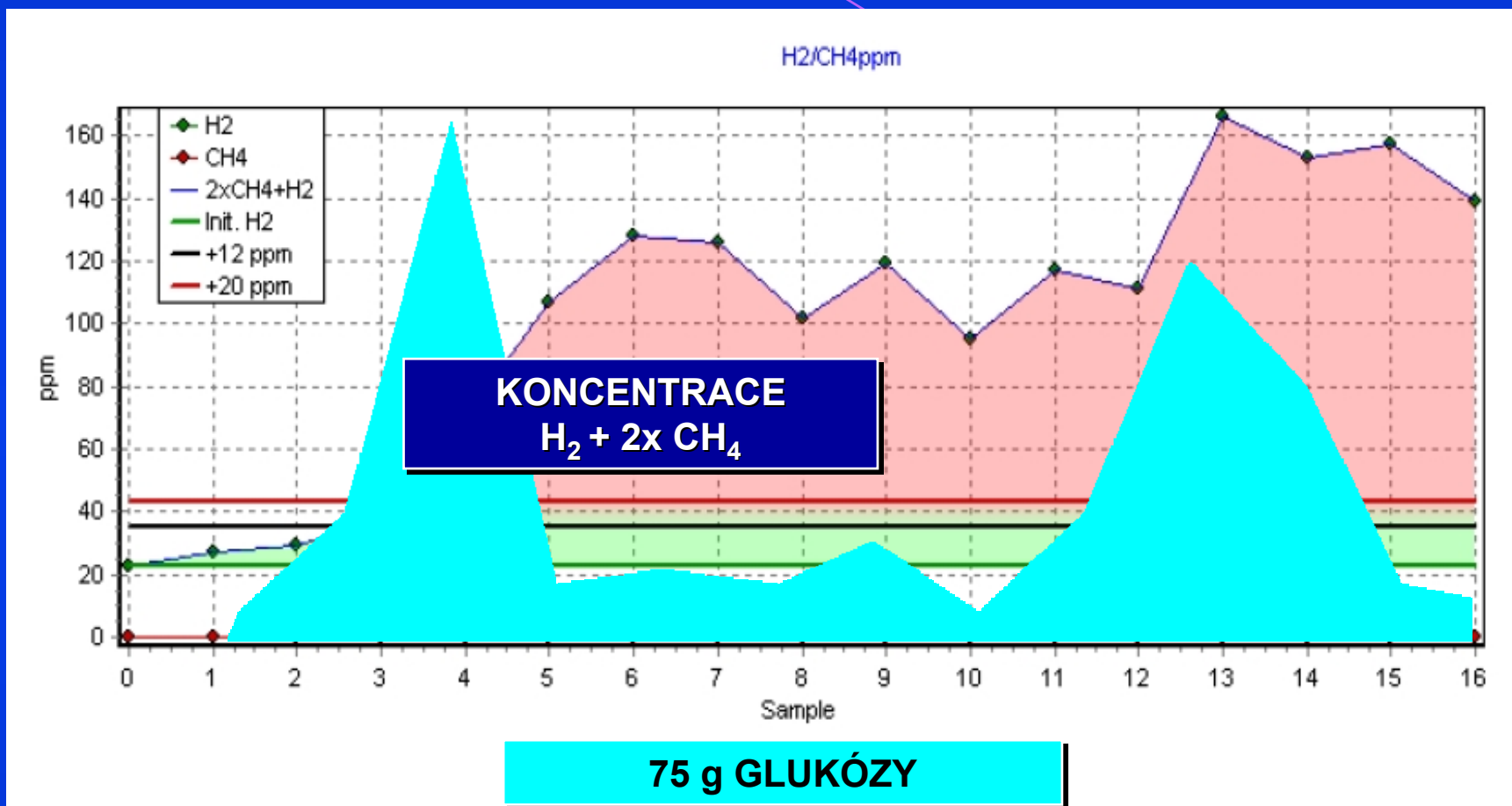


75 g GLUKÓZY

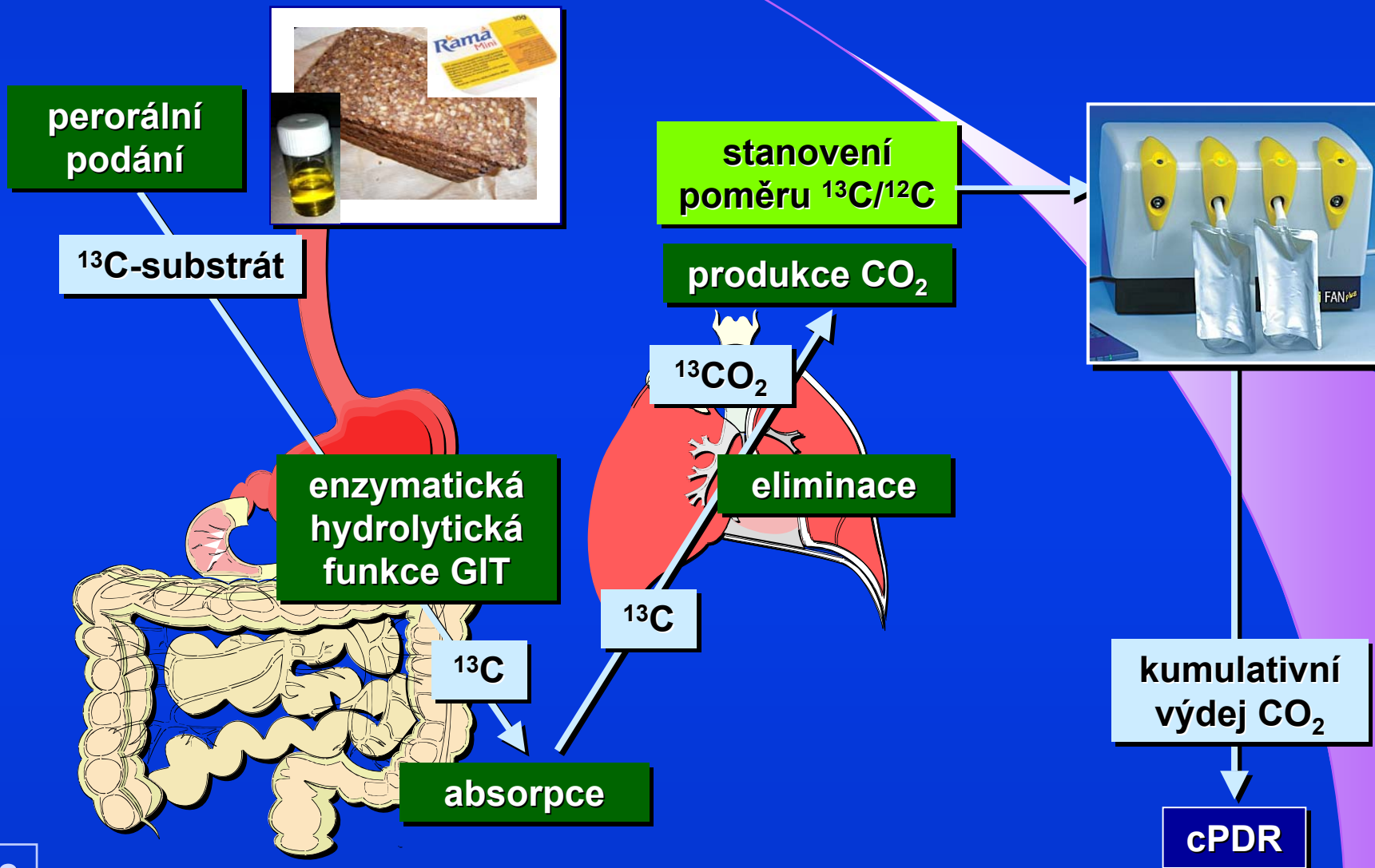
H₂ /CH₄ /CO₂ - TEST LAKTÓZOVÉ INTOLERANCE



H₂/CH₄/CO₂ - SIBO TEST



PRINCIP ^{13}C - MTG DECHOVÉHO TESTU



^{13}C DECHOVÉ TESTY - PDB STANDARD

Standardem PDB je primární referenční materiál pro měření přirozených změn obsahu izotopu uhlíku ^{13}C , stanoveného v uhličitanu vápenatém ze schránek křídových belemnitů rodu *Belemnitella americana* z geologické formace Pee Dee v Jižní Karolíně (USA)

PDB Pee Dee Belemnitae

Mezinárodní standard ^{13}C = 1.11237 ‰

¹³C DECHOVÉ TESTY, INDIKACE, SPOLEHLIVOST

Dechový test	Indikace	Senzitivita	Specificita
¹³ C-Glykocholát	SIBO	76%	35%
¹³ C-Xylóza	SIBO	89%	30%
¹³ C-Laktóza	Malabsorpce	84%	96%
¹³ C-Urea	Hp infekce	96%	93%
¹³ C-Aminopyrin	Jaterní testy	86%	68%
¹³ C-Metacetin	Jaterní testy	93%	94%
¹³ C-Fenylalanin	Jaterní testy	98%	60%
¹³ C-Mixed-triglycerid	Pankreat.insuficience	89%	81%
¹³ C-Oktanoát	Vyprazdňování žaludku	67%	80%

Siddiqui I, Ahmed S, Abid S. Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases.

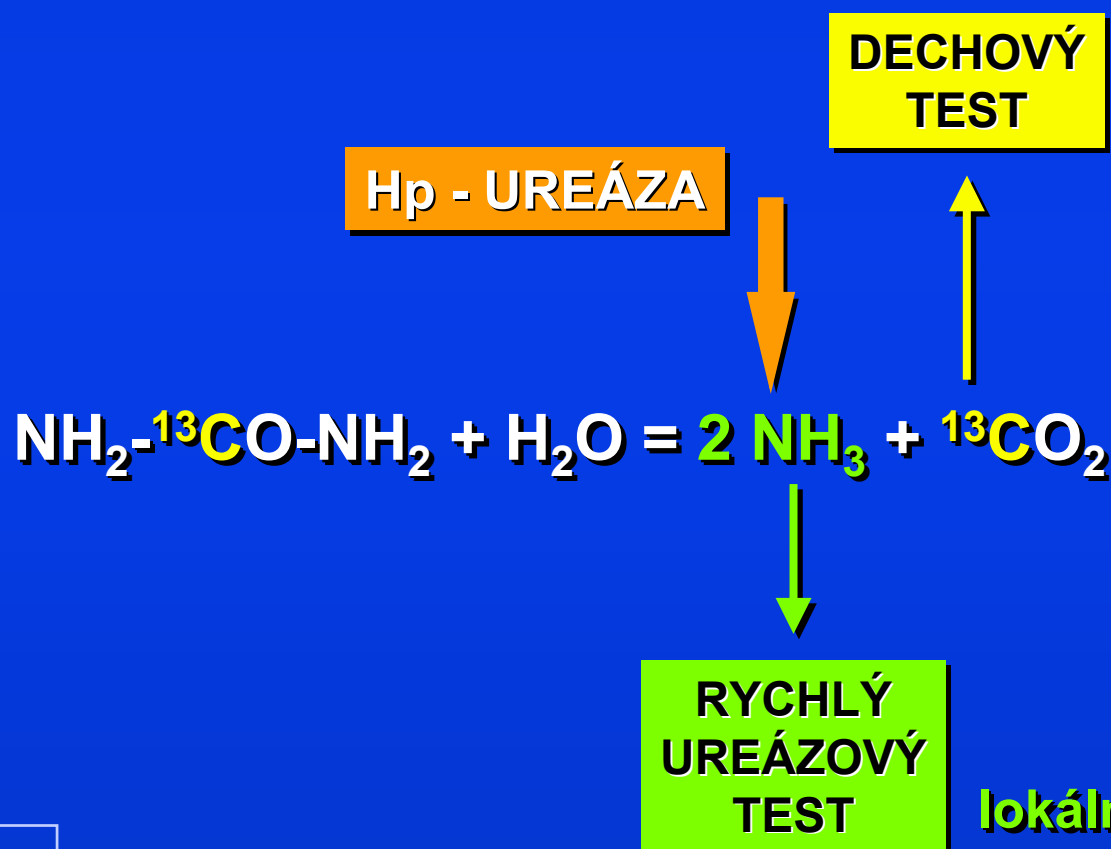
World J Gastrointest Pathophysiol. 2016 Aug 15;7(3):256-265

DECHOVÝ TEST s ^{13}C - MOČOVINOU (UREOU)

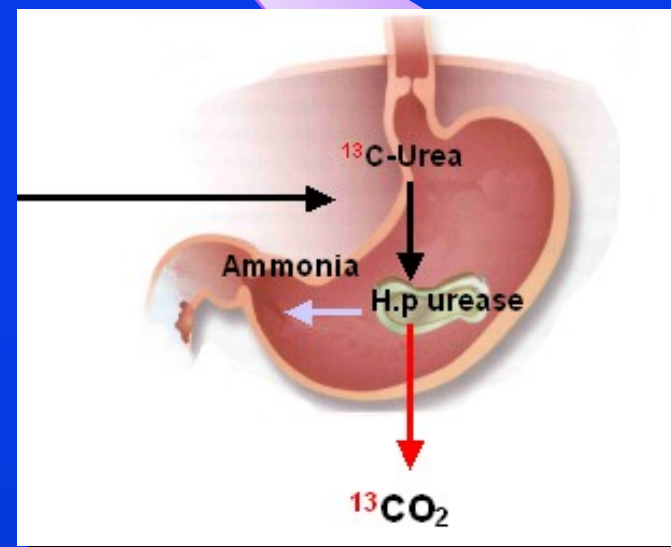
SUBSTRÁT: ^{13}C -MOČOVINA

DÁVKA: 50 - 100 mg

DOBA TESTU: 30 minut



globální test - žaludku



lokální test - biopsie

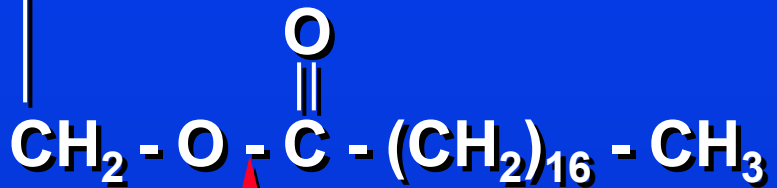
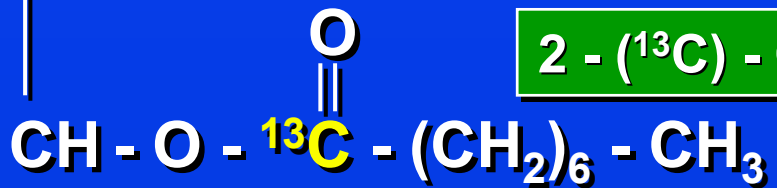
METABOLICKÉ PROCESY ¹³C-MTG

PANKREATICKÁ LIPÁZA

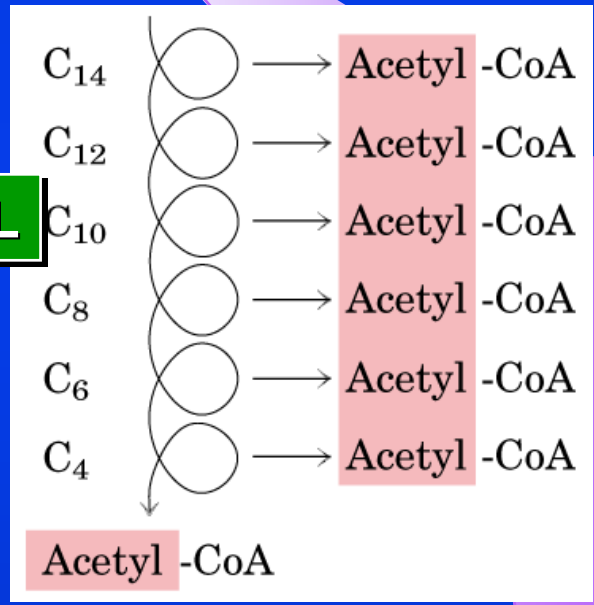
1,3 DI - STEAROYL



2 - (¹³C) - OCTANOYL

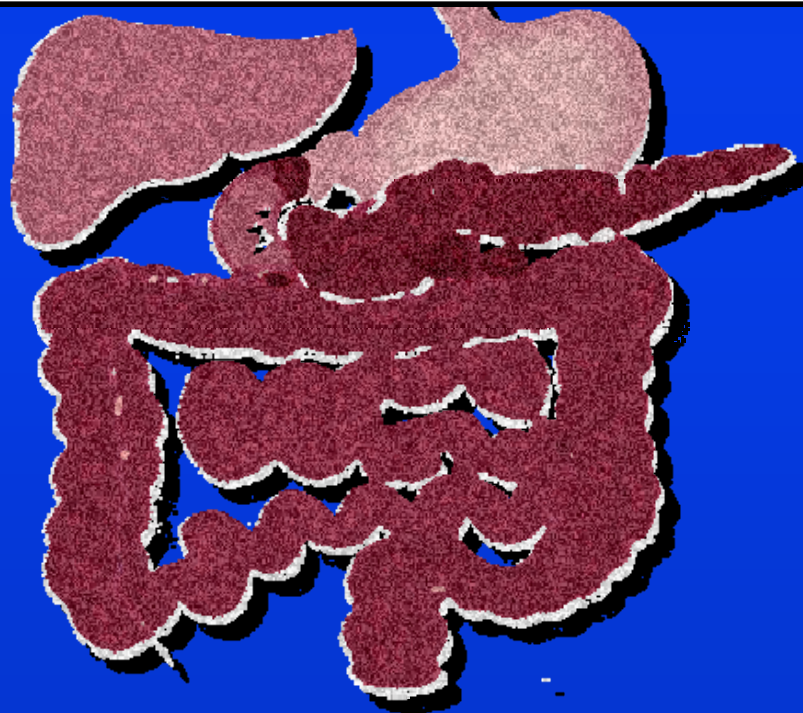


¹³CO₂ V DECHU



JATERNÍ β - OXIDACE

HELICOBACTER PYLORI
PEPSINOGENY, GASTRITÍDA
CELIAKIE, SCREENING A TERAPIE
CHRONICKÁ PANKREATITÍDA
EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU
KVANTITATIVNÍ FIT
SCREENING KOLOREKTÁLNÍCH NÁDORŮ



KAZUISTIKA: 12-03

Muž - A.A. - ročník 1938

anamnéza žlučnickové obtíže, (cholecystolithiasa)

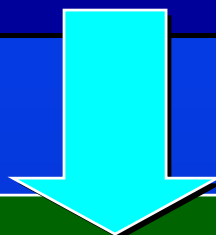
hypertenze na léčbě Ca blokátory, obezita

Dietní chyba – guláš, pivo

Bolest břicha v okolí pupku s vystřelováním do zad, zvracení

S-amy 20,2, CRP 1.den 5 g/l, Ca 1,85 mmol/l

UZ břicha – cholecystolithiasa



Přijat na chirurgickou kliniku – JIP

Tekutiny – 5000 ml/24 hod

KAZUISTIKA: 12-03**5.den - CT břicha**

- těžká akutní nekrotizující pankreatitida (více než 60%)
podána ATB – cefotaxim 10 dní, parenterální výživa,
febrilní stav,

25.den – drenáž nekrózy pod CT**Komplikace:**

- renální insuficience, hraniční kardiální kompenzace

KAZUISTIKA: 12-03 - laboratorní data

	2	3	5	7	45	90
kreatinin	130	88	79	73	75	75
urea	9.2	6.6	4.3	6.9	2.5	4.7
albumin	39	27.8	24.5	24.5	20.5	38
Na ⁺	133	135	135	131 / 135	135	143
K ⁺	3.7	3.6	3.4	3.4 / 3.9	4.0	4.9
Cl ⁻	98	103	100	93 / 96	102	104
pH		7.43		7.46 / 7.47		
pCO ₂		5.34		6.91 / 5.58		
BE		2.4		10.9 / 6.2		
HCO ₃ ⁻		26.3		34.6 / 3.01		

1-2 den dehydratace 7 den metabolická alkalóza

KAZUISTIKA: 12-03

45.den překlad na metabolickou ICU II.interní kliniky

zavedena NJ sonda, vytažen drén, postupně navýšena enterální výživa na 2200 ml denně (2200 kcal, 85 g proteinů)

Podány inhibitory protonové pumpy (omeprazol 2x20 mg),
substituovány pankreatické enzymy (Kreon 25000j 3 x 1 tbl),

tekutiny volně, probiotika. Proveden zácvik pro domácí enterální výživu a propuštěn do domácí péče

Na JIP celkem 52 dní, v nemocnici 55 dní, poté na domácí enterální výživě 93 dní, postupný přechod na perorální příjem

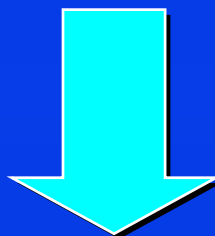
Vysazeny inhibitory protonové pumpy,
pacient postupně vysadil probiotika

KAZUISTIKA: 12-03

Po 1,5 roce provedeno vyšetření zevní pankreatické sekrece :

FELA (elastáza-1 ve stolici) - 378 $\mu\text{g/g}$

Dechový test cPDR za 6 hodin ^{13}C MTG - 51 %



Vysazena pankreatická substituce

T.č. na žlučnickové dietě bez nutnosti substituce

CHRONICKÁ PANKREATITÍDA - GUIDELINES

Which test is clinically indicated

for diagnosing exocrine pancreatic insufficiency (PEI) ?

Statement 3-6. In a clinical setting, a non-invasive pancreatic function test (PFT) should be performed. The **FE-1 test** is feasible and widely available and is therefore most frequently used in this setting, while the **13C mixed triglyceride** breath test (13C-MTG-BT) offers an alternative. The s-MRCP test may also be used as an indicator of PEI but provides only semiquantitative data.

(Grade 1B, agreement)

Is a pancreatic function test required for the diagnosis of CP?

Statement 3-7. A function test is required for the diagnosis of CP.

(Grade 2B, strong agreement)

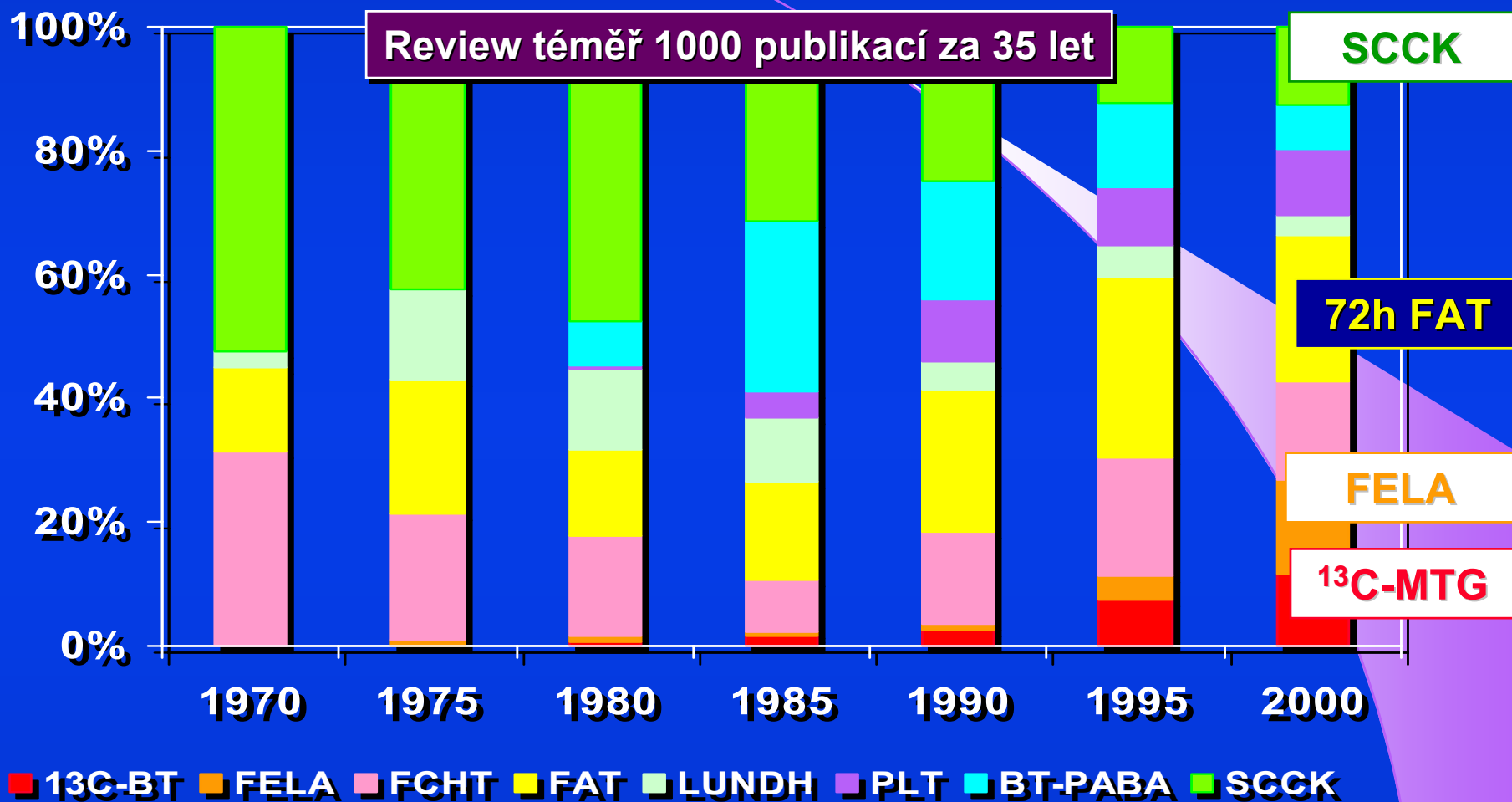
Should a pancreatic function test be performed at the time of diagnosis?

Statement 3-8. Every patient with a new diagnosis of CP

should be screened for PEI. (Grade 1A, strong agreement)

*Löhr M. - HaPanEU/UEG Working Group, UEG Journal, 2017, Vol. 5(2) 153–199
United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis
and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)*

TESTY EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU – TRENDY ZA 30 LET



Boeck WG, Adler G, Gress TM. Pancreatic function tests: When to choose, what to use. *Current Gastroenterol Rep.* 2001;3:95–100

KVANTITATIVNÍ ANALÝZA TUKŮ VE STOLICI

SBĚR STOLICE - 72 hod.

REFERENČNÍ METODA
EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU

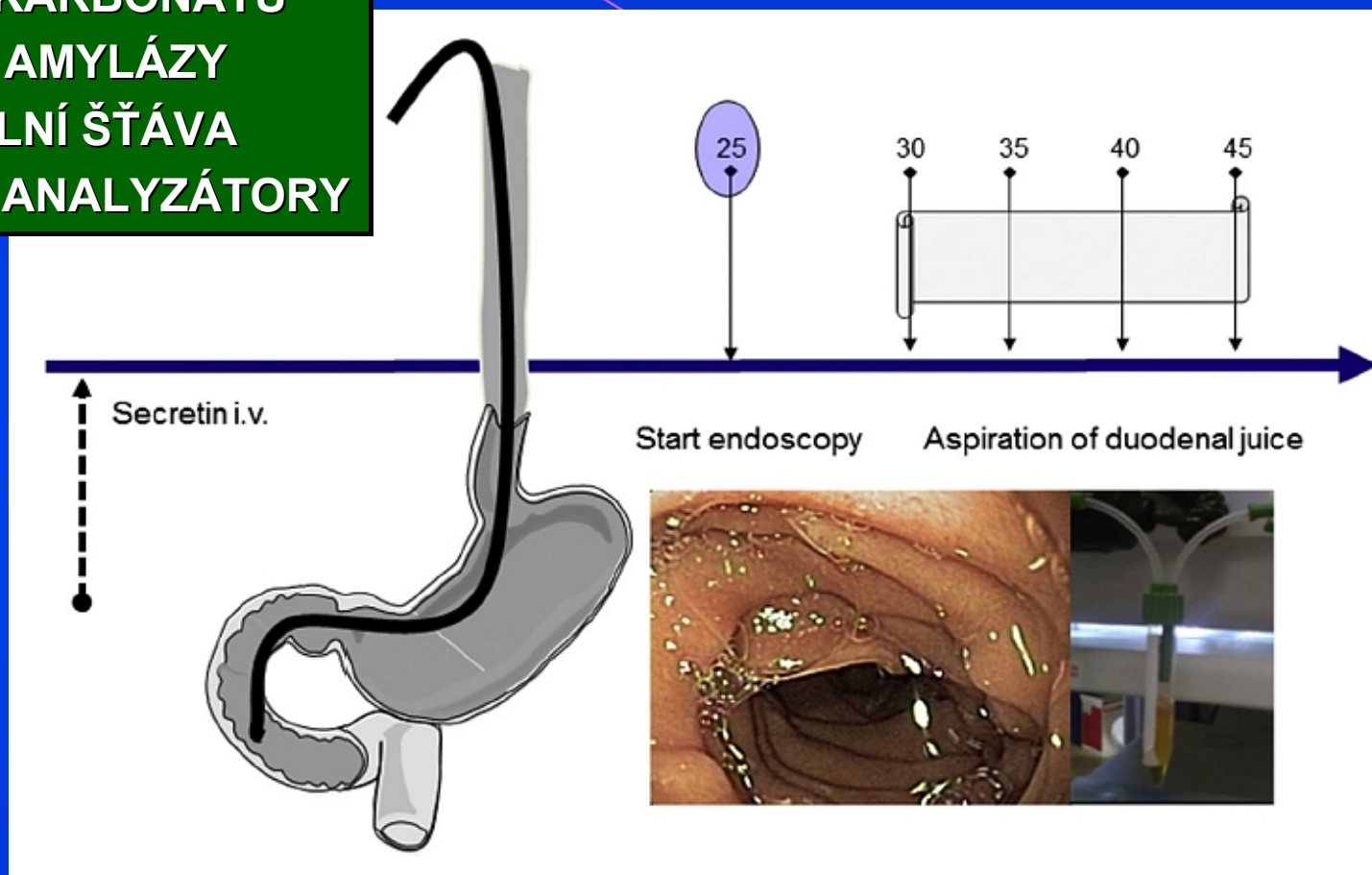


FAT 72 hod.

S-CCK TEST

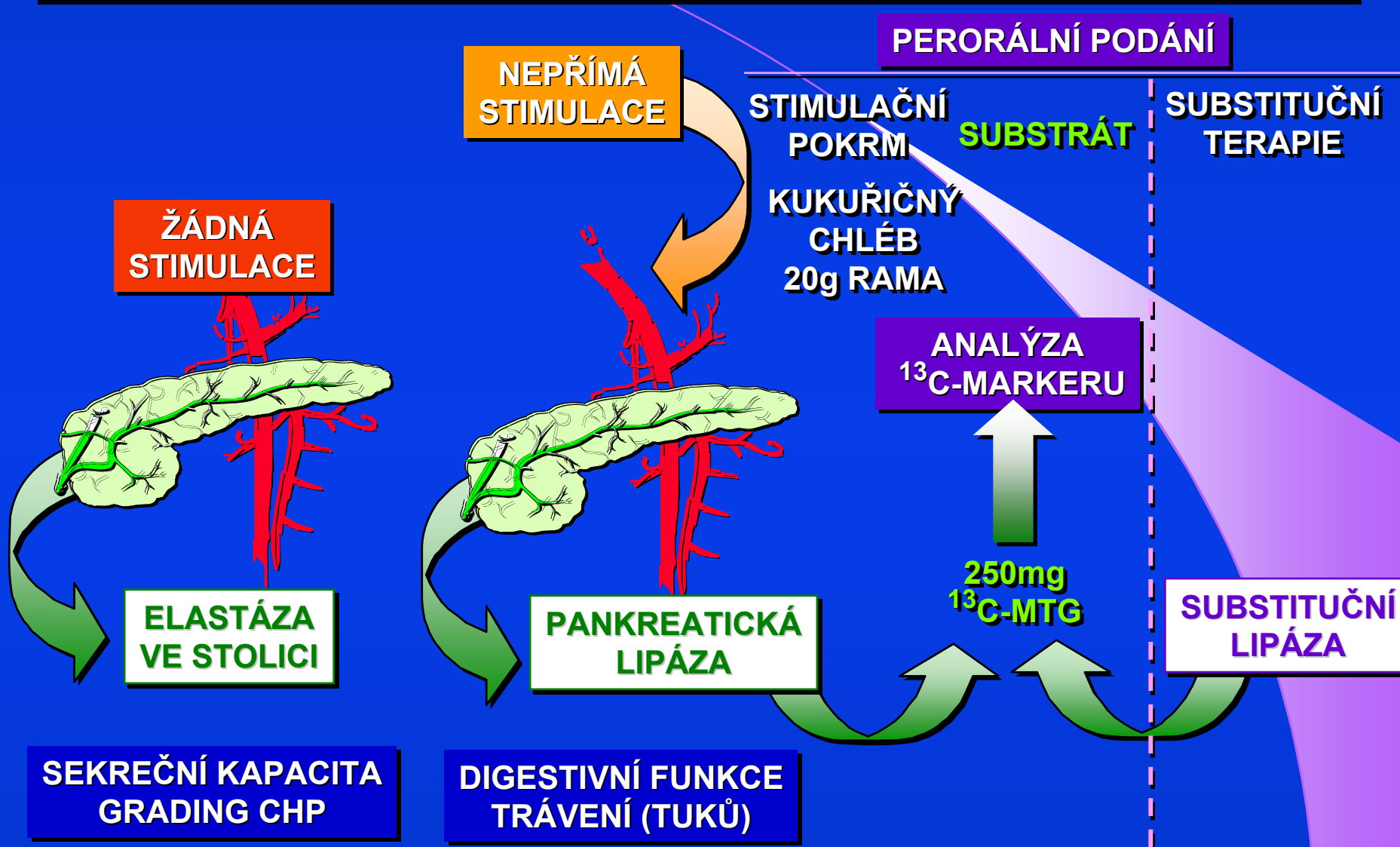
ENDOSKOPICKÝ SEKRETINOVÝ TEST

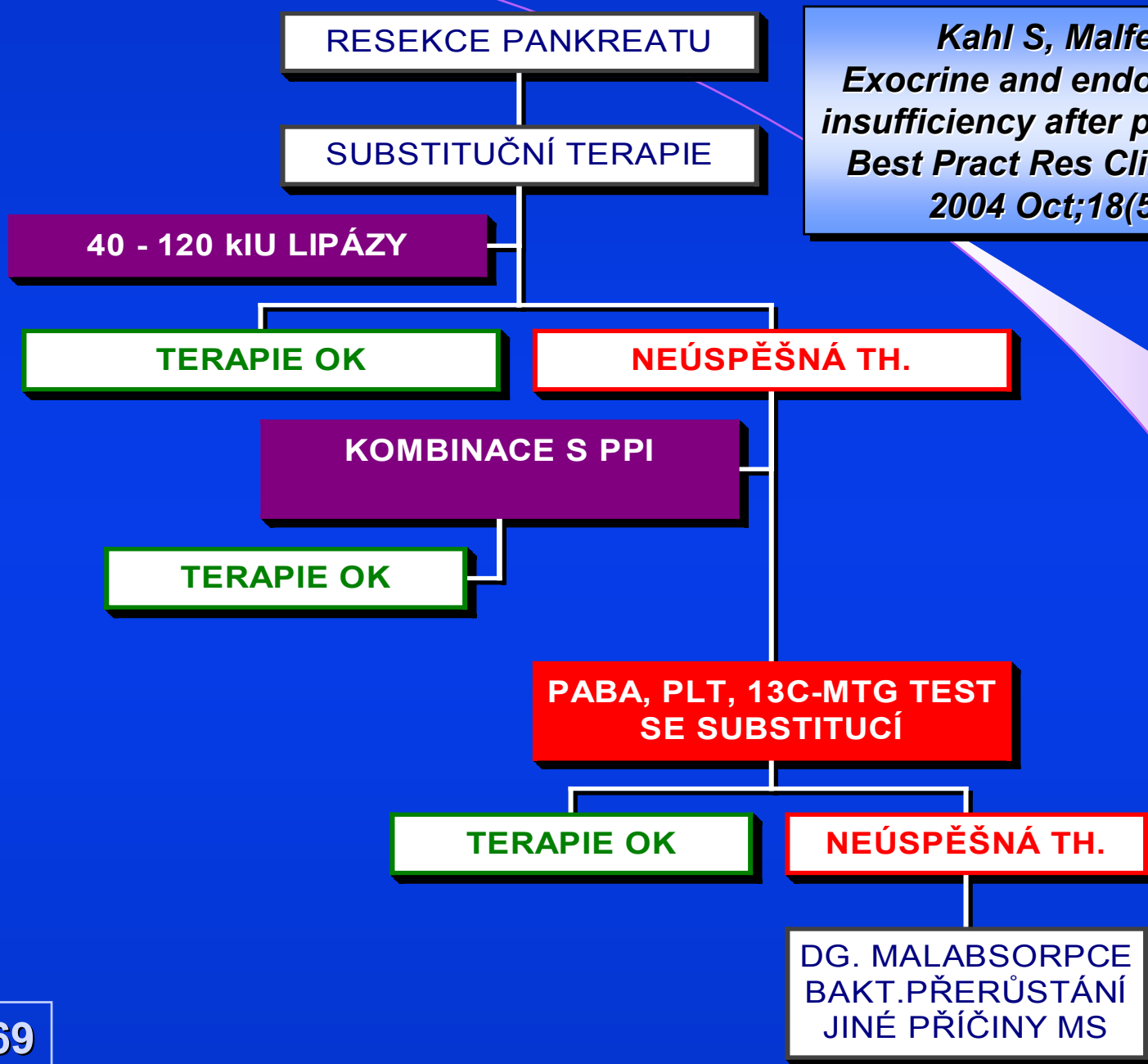
ANALÝZA BIKARBONÁTŮ
ANALÝZA AMYLÁZY
DUODENÁLNÍ ŠŤÁVA
AUTOMATICKÉ ANALYZÁTORY



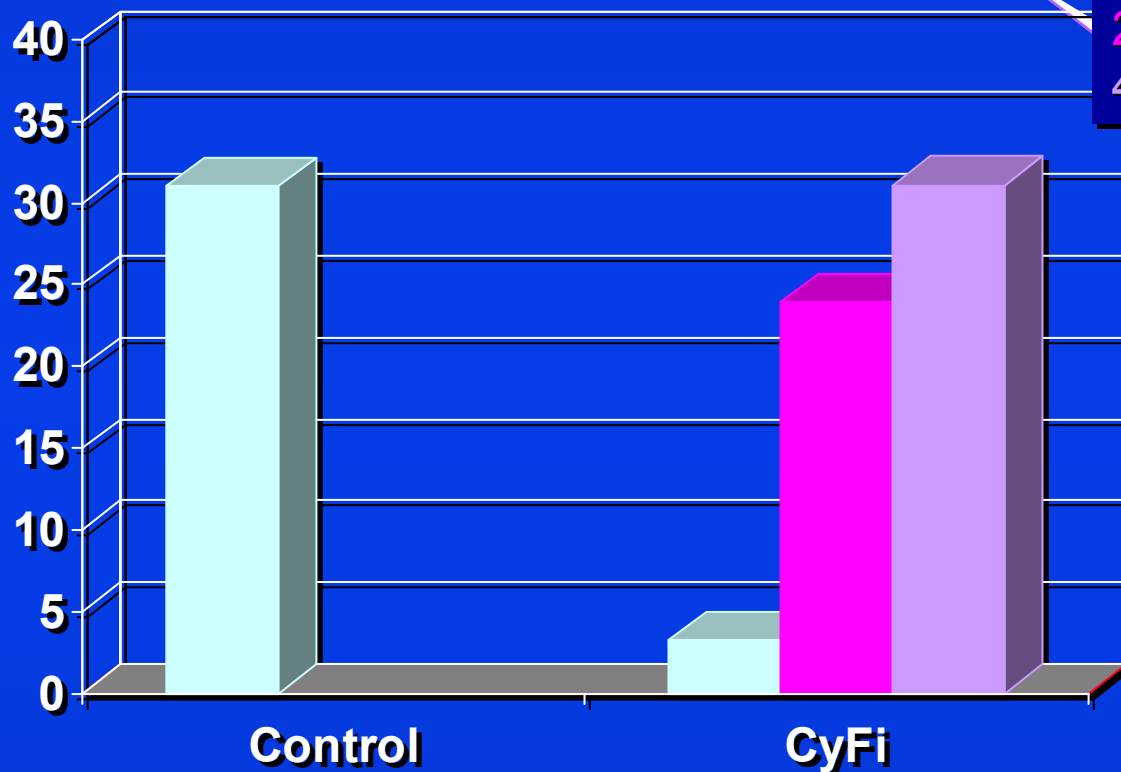
*Erchinger F, Engjom T, Gudbrandsen OA et al.:
Automated spectrophotometric bicarbonate analysis in duodenal juice compared
to the back titration method. Pancreatology. 2016; 16(2): 231-237*

TESTY EXOKRINNÍ FUNKCE PANKRAETU





*Kahl S, Malfertheiner P.
Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery.
Best Pract Res Clin Gastroenterol.
2004 Oct;18(5):947-55.*

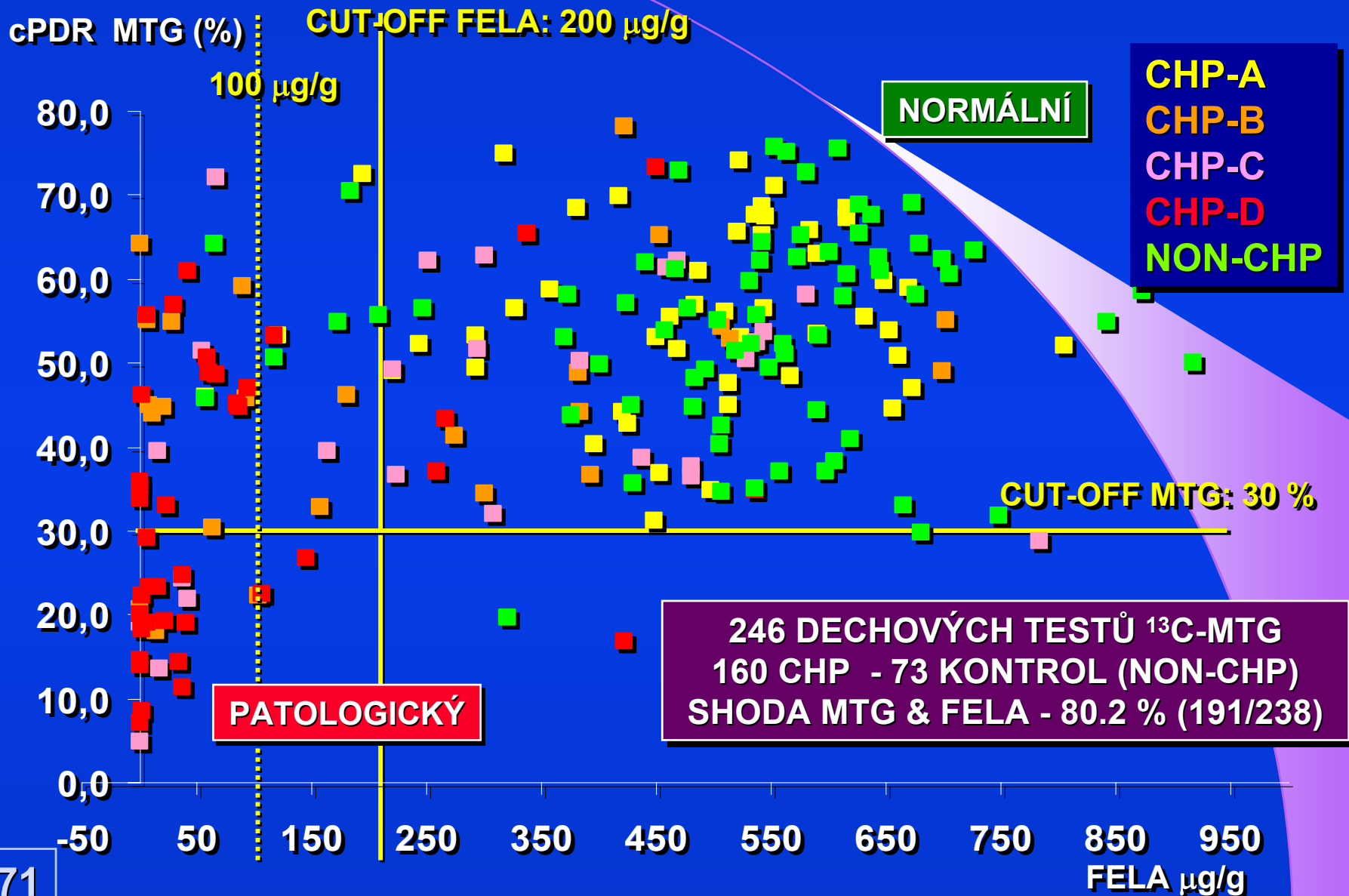
DECHOVÝ TEST S ^{13}C - MIXED TRIGLYCERIDYcPDR ^{13}C 

CF bez enzym.suplementace
2400 IU lipázy/kg/potravy
4800 IU lipázy/kg/potravy

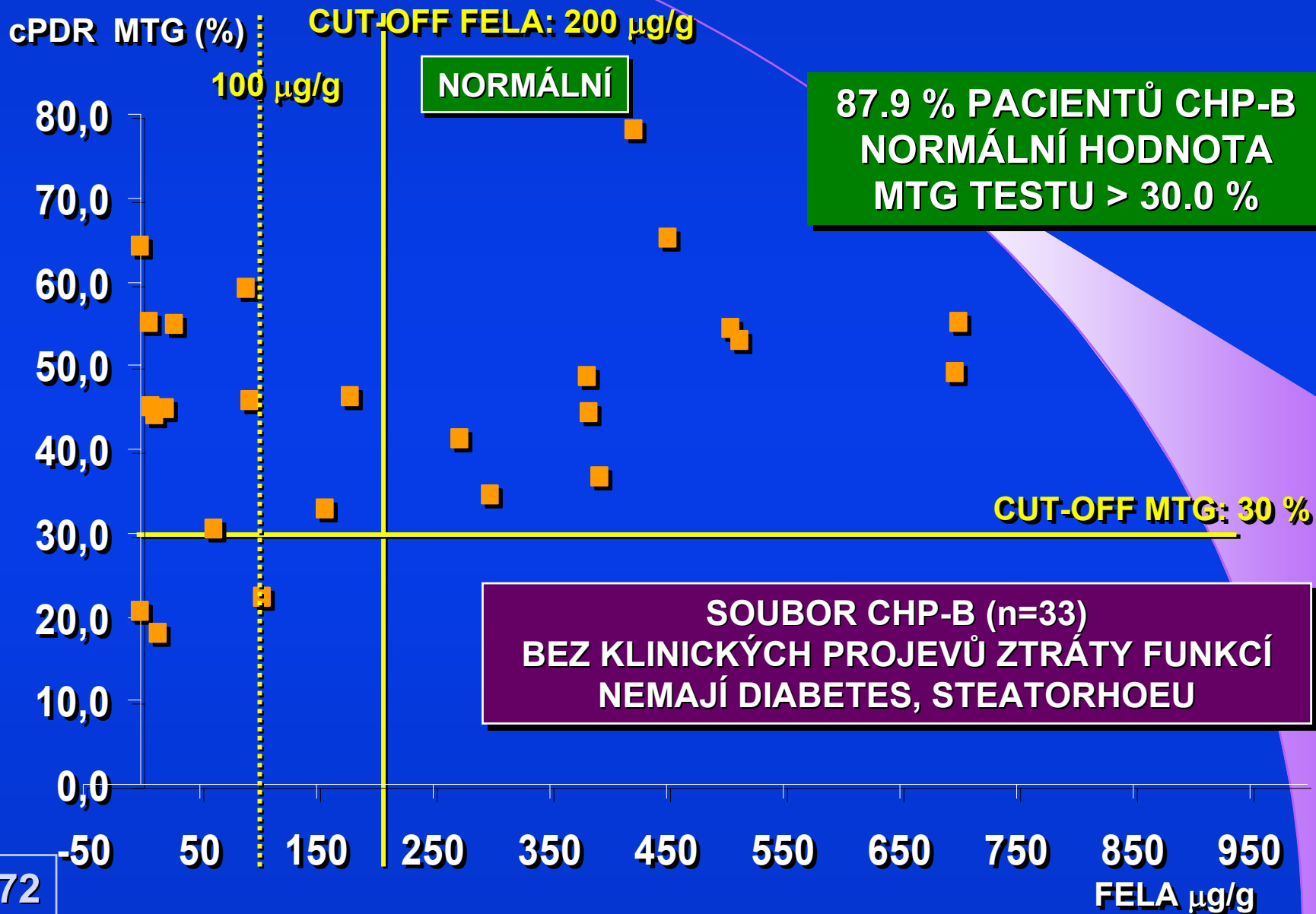
5; 10 mg/kg ^{13}C -MTG
cPDR 6 hodin

***^{13}C Carbon mixed triglyceride breath test
and pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis
Amarri S. et al.: Archives of Disease in Childhood 1997; 76: 349–351***

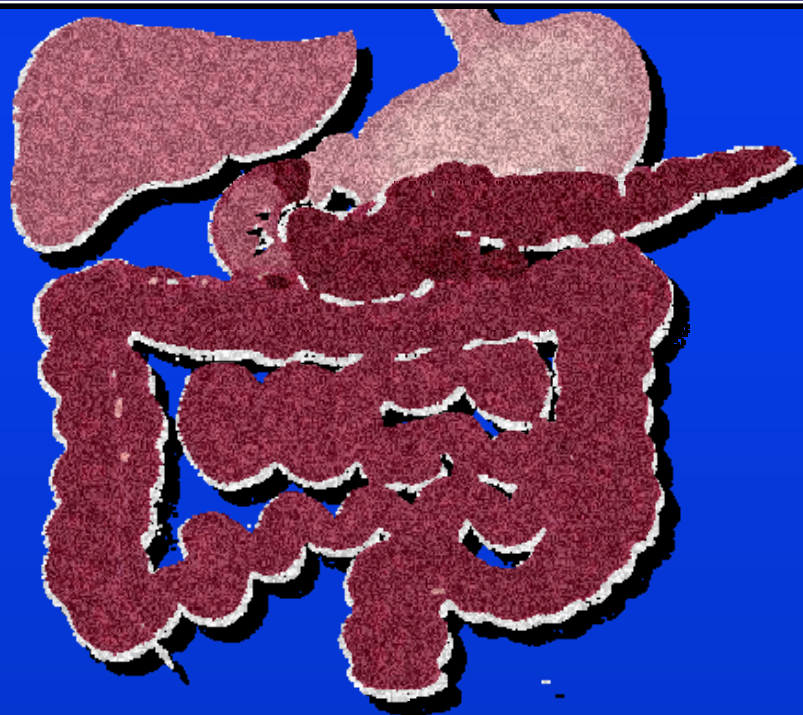
^{13}C -MTG - DECHOVÝ TEST & FELA VE STOLICI



¹³C-MTG - DECHOVÝ TEST & FELA VE STOLICI

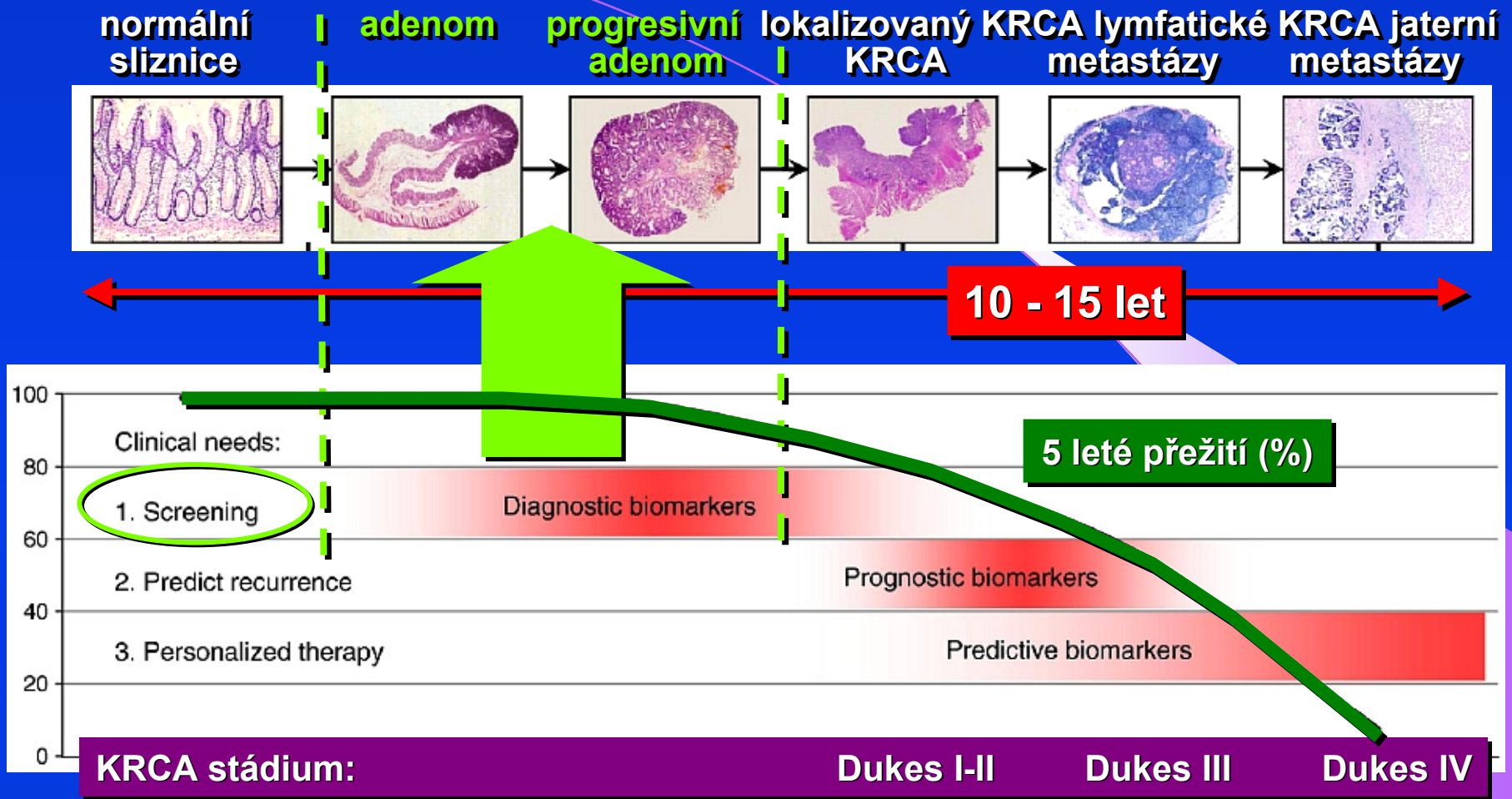


HELICOBACTER PYLORI
PEPSINOGENY, GASTRITÍDA
CELIAKIE, SCREENING A TERAPIE
CHRONICKÁ PANKREATITÍDA
EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU
KVANTITATIVNÍ FIT
SCREENING KOLOREKTÁLNÍCH NÁDORŮ



- Kolorektální karcinom nejčastější nádor trávicího traktu.
- V roce 2017 bylo v ČR **diagnostikováno 7439 s KRCA** a na KRCA **zemřelo 3685** pacientů, více než 50% mortalita je způsobena vysokým podílem pacientů diagnostikovaných v pokročilých stadiích III a IV
- Screening nad 50 let - cílová populace v ČR v roce 2017 **4,056 641 osob**
- Screeningový test TOKS byl proveden v roce 2015/5 u 1 202 628 osob, tj. jen u **29.6% osob**
- V roce 2017 bylo kolonoskopií indikovanou TOKS+ nalezeno **pouze 846 KRCA**, ze 7439 diagnostikovaných KRCA **jen 11.3%**

*Suchanek S., Majek O., Vojtechova G., Minarikova P., Rotnaglova B., Seifert B., Minarik M., Kozeny P., Dusek L., Zavoral M.: Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening
European Journal of Cancer Prevention 2014, 23:18–26*



Proteomics of colorectal cancer: overview of discovery studies and identification of commonly identified cancer-associated proteins and candidate CRC serum markers. Jimenez CR, Knol JC, Meijer GA, Fijneman RJ. - J Proteomics. 2010;73:1873-1895

TESTY OKULTNÍHO KRVÁCENÍ VE STOLICI - FOBT/TOKS

J Med Screen. 2002;9(3):99-103. Basic variables at different positivity thresholds of a **quantitative immunochemical test** for faecal occult blood. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, Rubeca T, Sani C, Turco P, Zappa M.

2005

qi-FOBT - 3.generace



i-FOBT - 2.generace

1990



1975

g-FOBT - 1.generace

Schweiz Med Wochenschr. 1976 Feb 28;106(9):297
The **hemoccult test** in the screening for colonic carcinoma
Deyhle P, Nüesch HJ, Kobler E, Jenny S, Säuberli H.

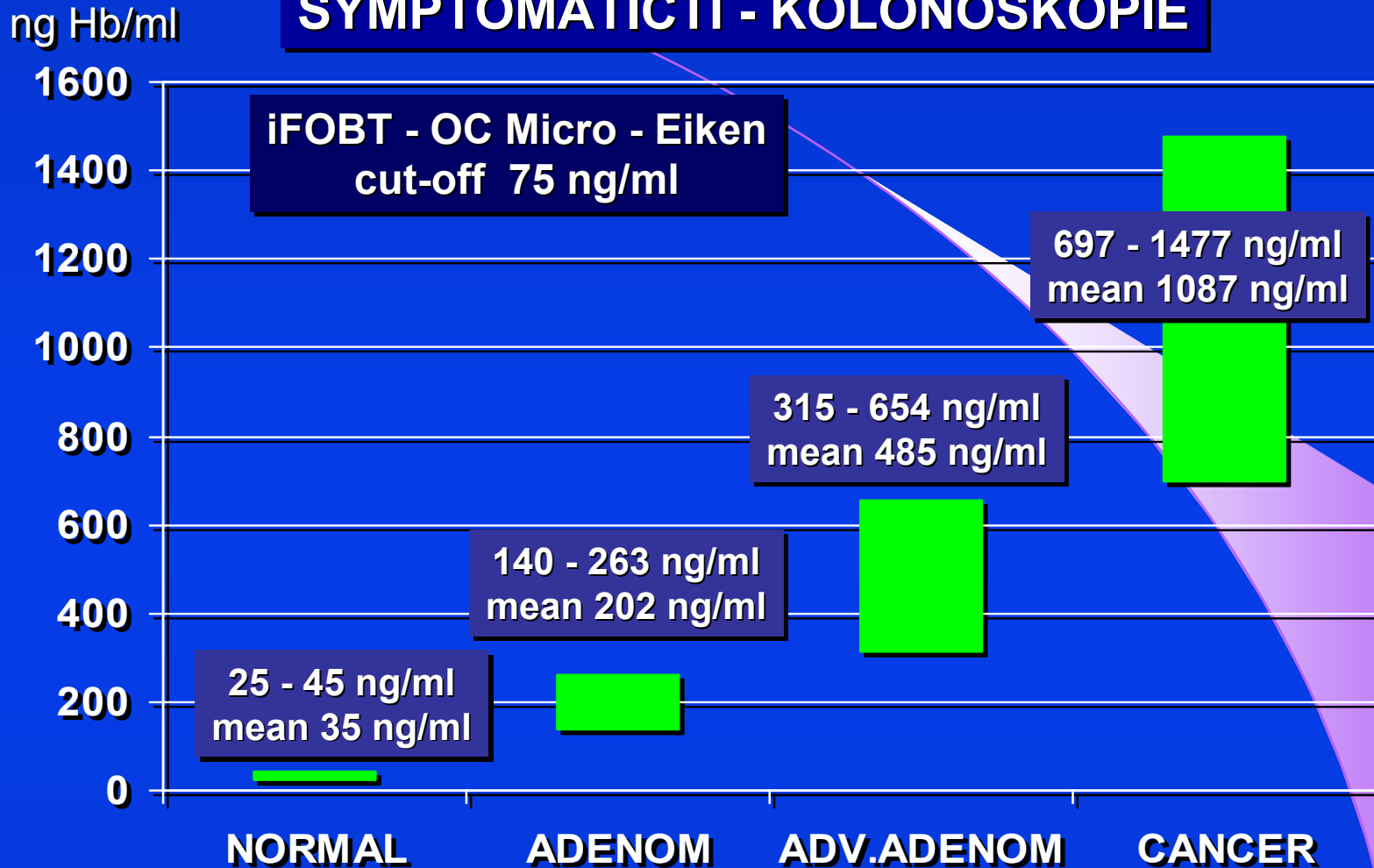
FIT - KVALITATIVNÍ, RAPID TESTY - POCT

Německá studie - Dtsch Med Wochenschr - 05/2016

- Imunochemické testy okultního krvácení ve stolici pro CRCA screening: **POCT testy nejsou obhajitelné** pro screeningový program se zaručenou kvalitou.
- Na trhu existují rozdílné FIT testy, a to jak kvalitativní FIT (point-of-care tests) tak kvantitativní FIT.
- Evropské směrnice pro zajištění kvality při screeningu rakoviny tlustého střeva **doporučují pouze testy kvantitativní.**

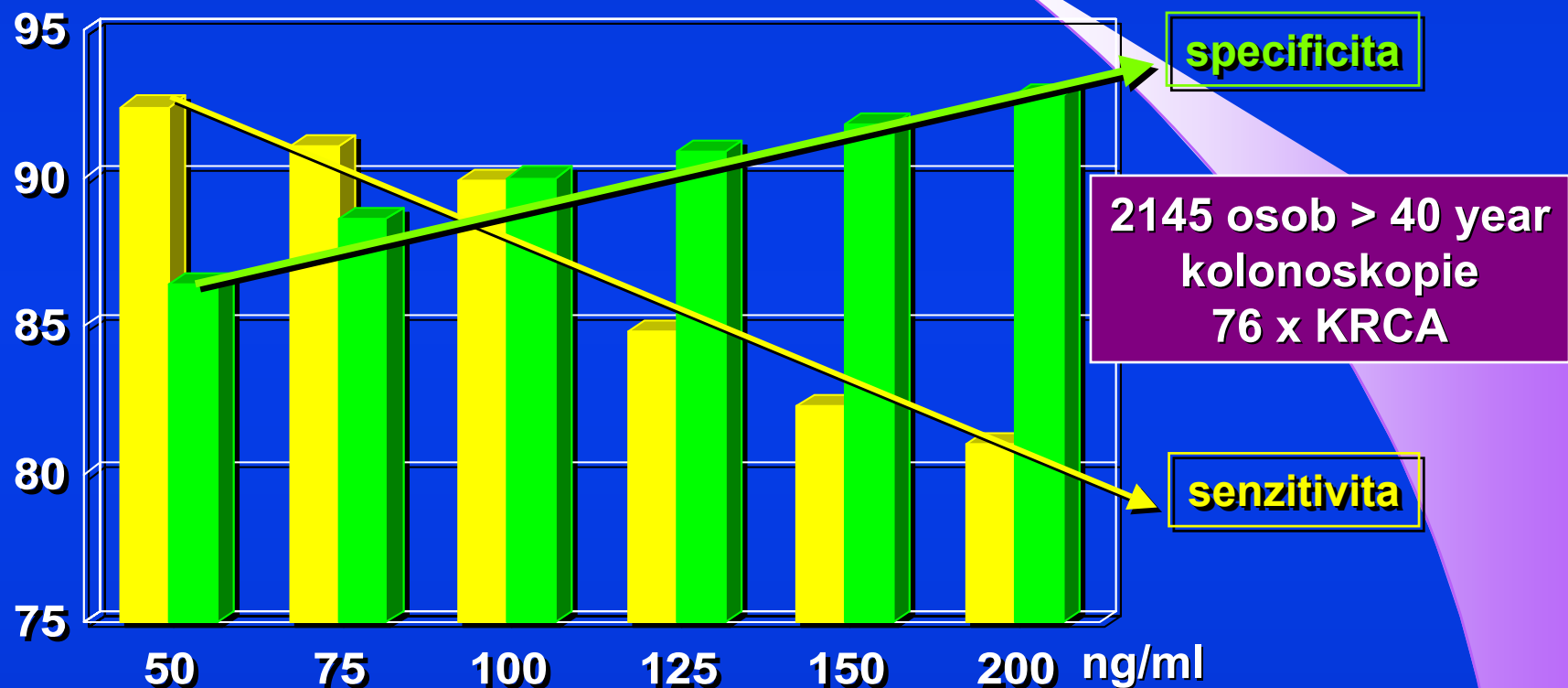
*Haug U., Becker N. Dtsch med Wochenschr 2016; 141(10): 729-731
Immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening:
Point-of-care tests are not tenable for a quality-assured program*

SYMPTOMATIČTÍ - KOLONOSKOPIE



Levi Z., Rozen P., Hazazi R., Vilkin A., Waked A., Maoz E., Birkenfeld S., Leshno M., Niv Y.
 Ann Intern Med. 2007;146:244-255
 A Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Test for Colorectal Neoplasia

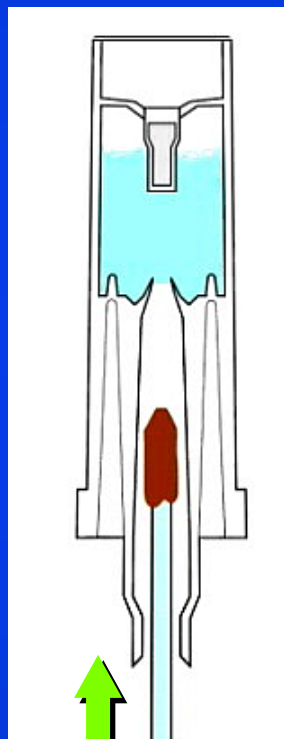
Optimalizace cut-off pro qiFOBt, indikace ke kolonoskopii:
Indikovat pokud možno všechny patologie - včetně **15% zdravých osob** ?
NE indikovat žádná zdravé osoby, ale **snížit senzitivitu o 15%** ?



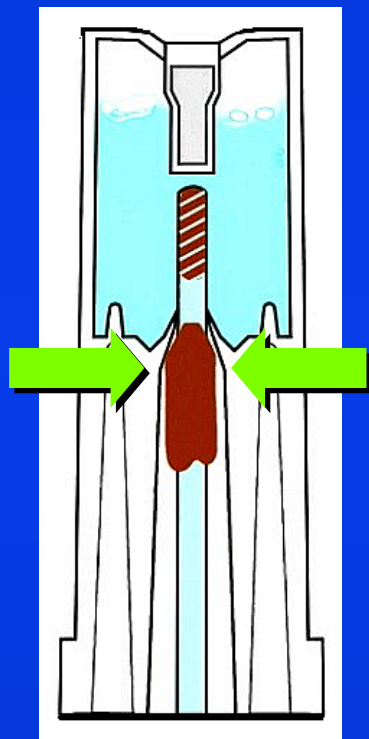
Terhaar sive Droste JS et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(2)
Higher Fecal Immunochemical Test Cutoff Levels

ODBĚROVÝ SYSTÉM - OC SENSOR μ

**VLOŽENÍ
VZORKU STOLICE**



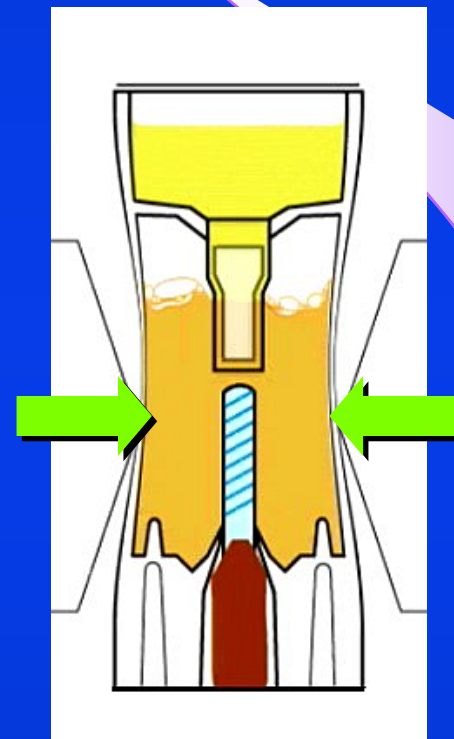
**PERFORACE
HLINÍKOVÉ FÓLIE**



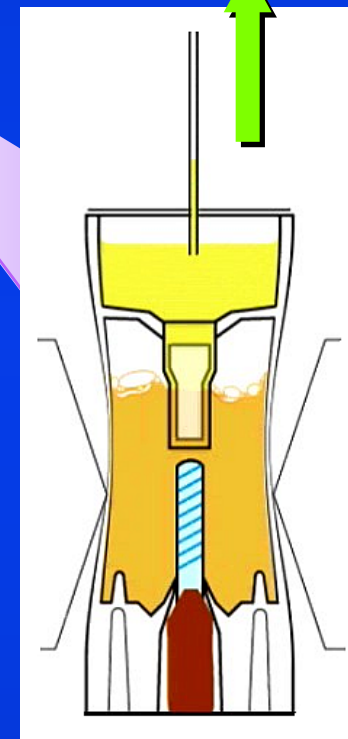
**ELIMINACE
NADBYTKU STOLICE
TRANSFER 10 mg**



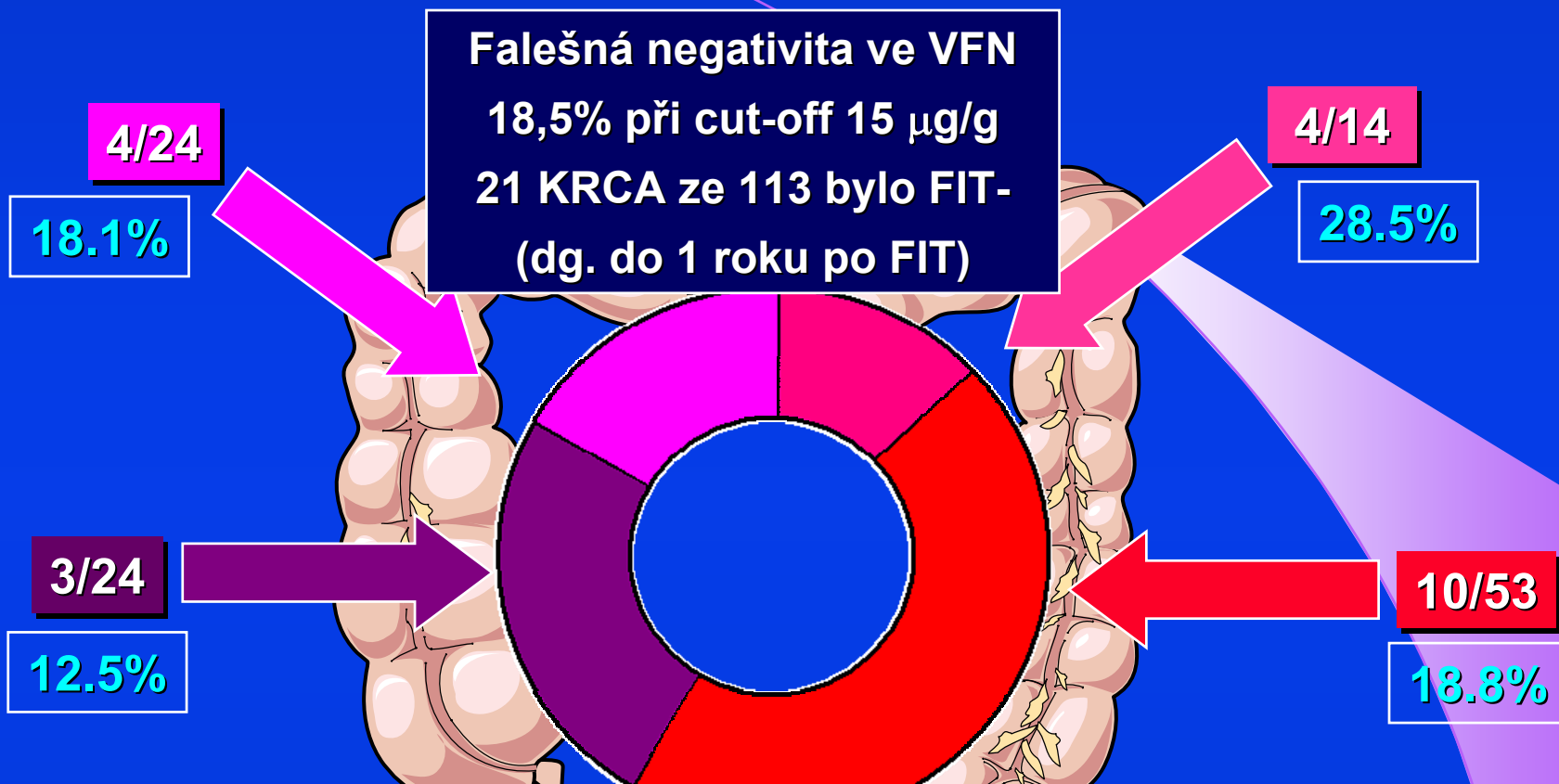
**TRANSFER EXTRAKTU
PŘES FILTR DO
VZORKOVACÍ JAMKY**



**NÁSTŘÍK 25 μ l
PRO ANALÝZU**



FALEŠNÁ NEGATIVITA FIT TESTU



Při jednom testu je procento nezachycených karcinomů - 23.5% (20 µg/g) a 17.6% (15 µg/g)

Kelley L, Swan N, Hughes DJ. - *Colorectal Dis.* 2013 Sep; 15(9): e512-21
 An analysis of the duplicate testing strategy of an Irish immunochemical FOBT colorectal cancer screening programme

INTEGRACE RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

Doporučení ACS 2018 - Screening KRCA již od 45 let.
Colorectal cancer screening for average-risk adults:
2018 guideline update from the American Cancer Society.
CA Cancer J Clin 2018;68:250-281.

Věk je důležitý, ale rovněž několik dalších faktorů, jako je pohlaví, příbuznost prvního stupně s CRC, vysoký index tělesné hmotnosti (BMI), metabolický syndrom, kouření cigaret, strava, užívání určitých léků (aspirin, nesteroidních protizánětlivých léků, hormonální substituční terapie) a adherence. **Nedostatkem je neschopnost integrovat tyto faktory do personalizovaného screeningu.**

Clin Gastroenterol Hepatol. 10/2018

*Lowering the Starting Age for Colorectal Cancer Screening to 45 Years:
Who Will Come...and Should They?*

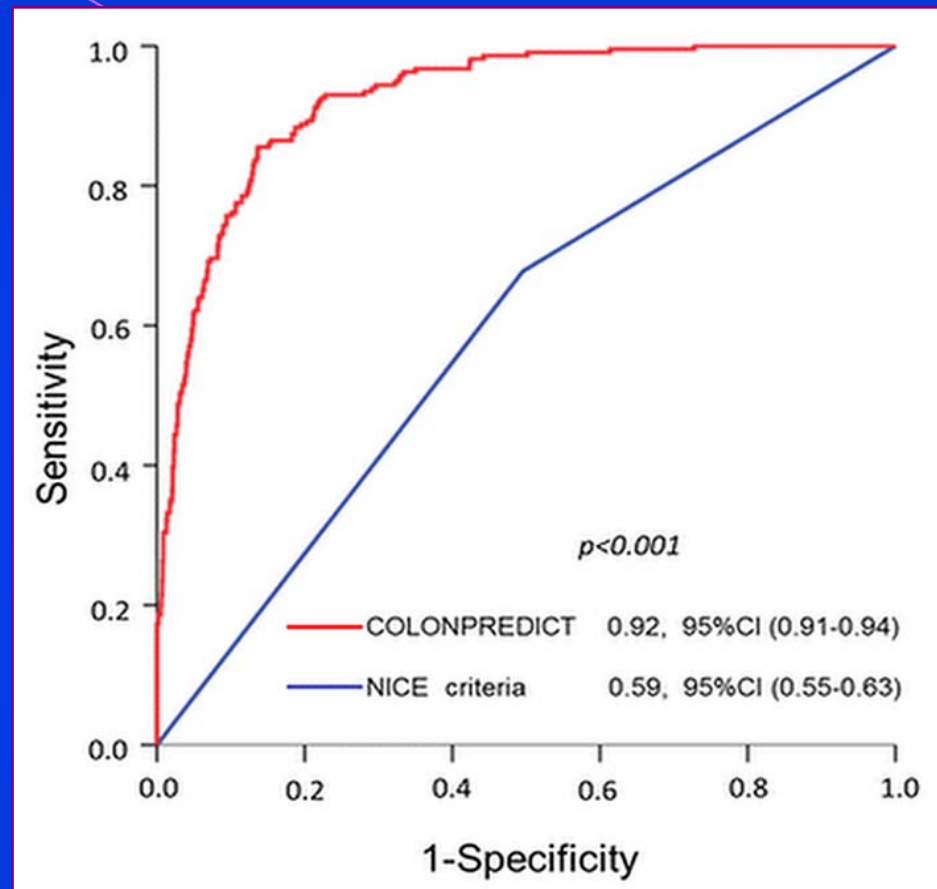
Imperiale TF, Kahi CJ, Rex DK.: Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 (10):1541-1544

VÍCEROZMĚRNÝ MODEL PREDIKCE - COLONPREDICT

11 proměných predikčního modelu

Proměná	OR
Věk	1.04
Pohlaví mužské	2.2
Hb ve stolici $\geq 20 \mu\text{g/g}$	17.0
Hb v krvi $< 10 \text{ g/dl}$	4.8
CEA $\geq 3 \text{ ng/ml}$	4.5
Předchozí kolonoskopie	0.1
Krvácení z rekta	2.2
Změna střevní pasáže	1.7

nízké riziko	skóre	< 3.5
střední riziko	skóre	$3.5 - 5.6$
vysoké riziko	skóre	≥ 5.6

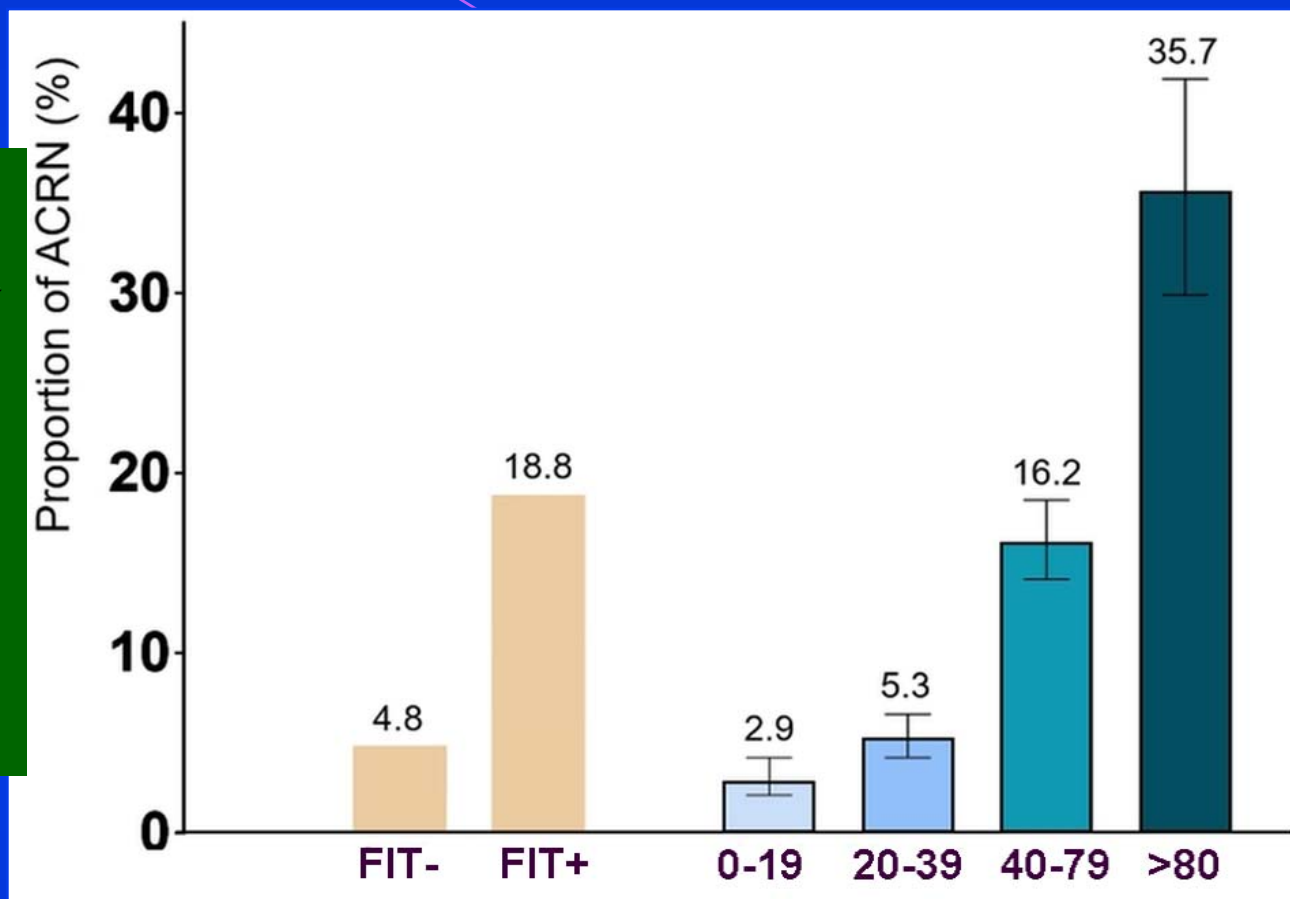


Development and external validation of a faecal immunochemical test-based prediction model for colorectal cancer detection in symptomatic patients
 Cubiella J, Vega P, Salve M. et al. *BMC Medicine* 2016, 14:128

PERSONALIZOVANÝ SCREENING - ZÁCHYT ADENOMŮ a KRCA

Procento nalezených pokročilých kolorektálních neoplasií

1. metodou FIT cut-off 20 $\mu\text{g/g}$ stolice
2. kriteriem rizika zahrnující FIT, věk, pohlaví, obezitu, kouření, diabetes



Usefulness of risk stratification models for colorectal cancer based on fecal hemoglobin concentration and clinical risk factors. Park CH, Jung YS, Kim NH, et al. Gastrointest Endosc. 2019 Jun; 89(6): 1204 - 1211

MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE

DNA CHIPY PRO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Colorectal cancer develops in well-defined stages and arises from molecular alterations in multiple genes within an individual cell.

DNA ALTERATION

APC

K-ras

BAT-26
p53

Normal Epithelium

Adenoma

Late Adenoma

Early Cancer

Late Cancer

Adapted from Fearon ER, Vogelstein B. Cell. 1990;61:759-767.

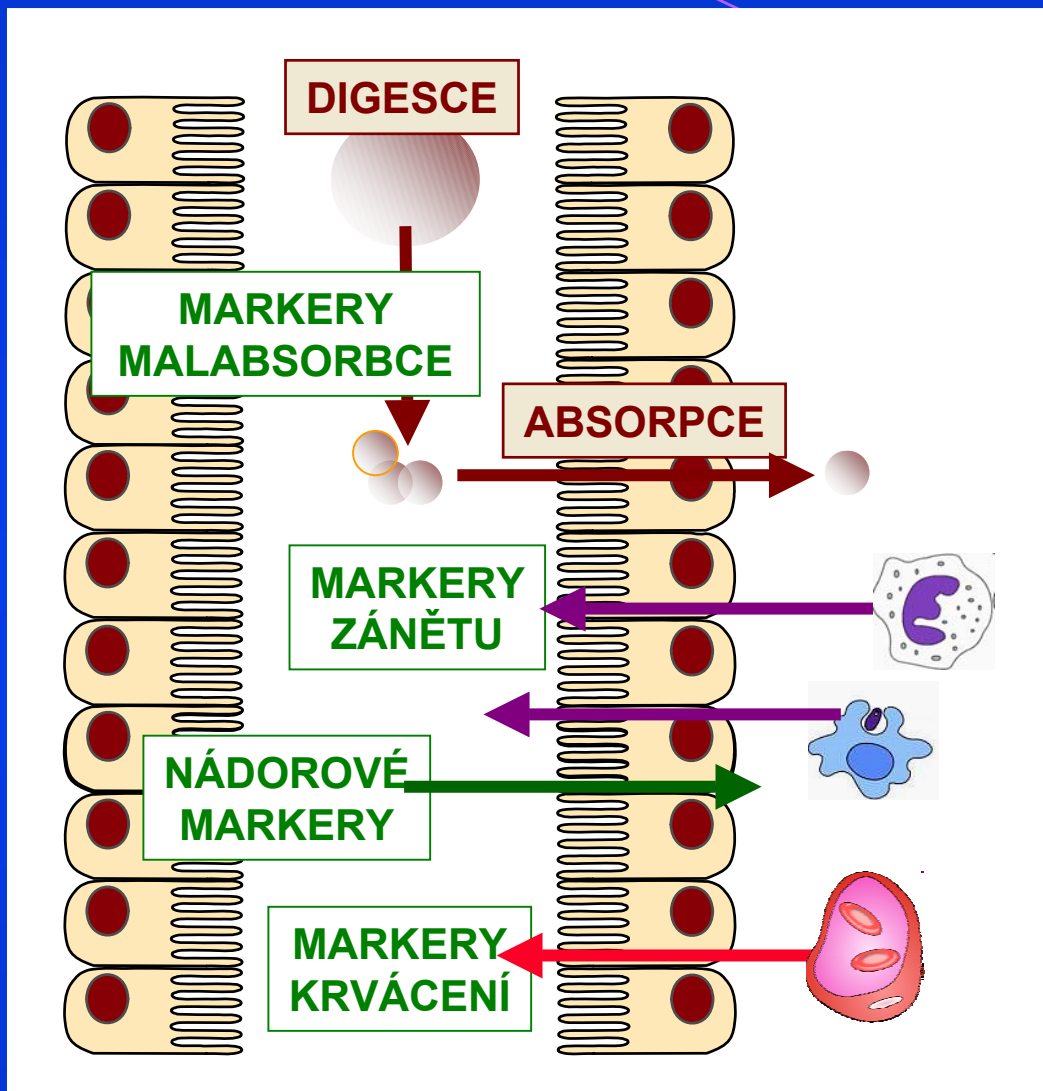
PreGen-Plus is a single test comprised of 23 molecular markers of colorectal cancer. These include:

- 21 point mutations in APC, K-ras, and p53
- One microsatellite instability marker, BAT-26
- One Long DNA marker, DNA Integrity Assay (DIA®)

Copyright © EXACT Sciences Corporation. All Rights Reserved.

**PreGen-Plus - DETEKCE 23 MOLEKULÁRNÍCH MARKERŮ
KR-CA, 21 MUTACÍ APC, K-ras, p53, BAT-26**

**Cologuard® - DNA stool test (Exact Sciences)
approved by FDA, September 04, 2014
cena testu je 600 U\$, www.medscape.com**



α_1 -antitrypsin
Pankreatická elastáza

PMN elastáza
 β -defensin
Zonulin

Kalprotektin
Kalgranulin
Laktoferin
Neopterin

M2-protein kináza
DNA markery

Hemoglobin
Haptoglobin
Transferin

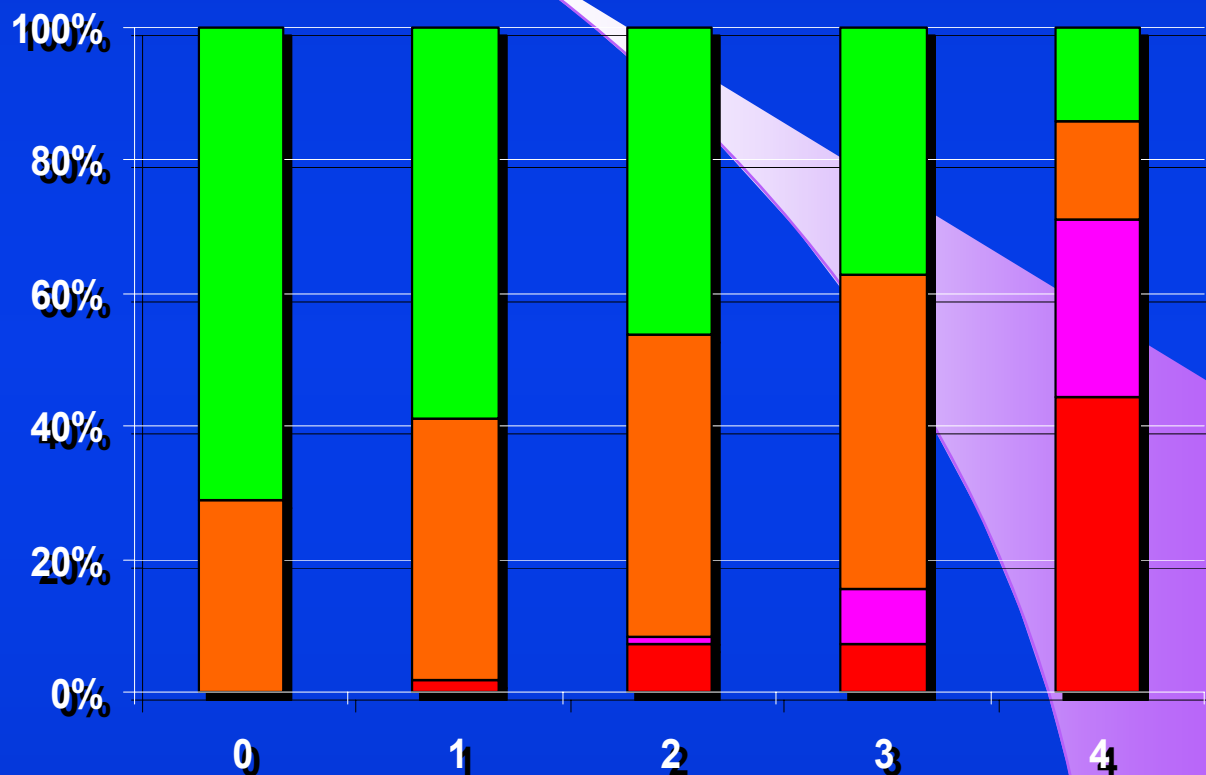
Marker ve stolici	Indikace	Senzitivita	Specificita
Biomarkery IBD			
Kalprotektin	Funkční-organické IBD, relaps	70 - 100 %	70 - 100 %
S100 protein	IBD marker zánětu	60 - 67 %	70 - 90 %
Laktoferin	Dif.diagnostika IBD - IBS	67 - 85 %	90 - 100 %
Biomarkery buněčného obratu			
M2 - PK	Screening GE tumorů	67 - 93 %	88 - 92 %
Biomarkery trávení a malabsorbce			
Elastáza EL-1	Pankreatická insuficience	100 %	96 %
Tuky ve stolici	Dg.jater, tenkého střeva	70 - 94 %	80 - 99 %
α_1 -antitrypsin	Proteinová enteropatie	60 - 78 %	80 - 85 %

Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. Siddiqui I, Majid H, Abid S. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017; 8(1): 39-46

KOMBINACE 4 MARKERŮ - POCT SCREENING

Kolonoskopické nálezy pro 0-4 pozitivní testy. **KRCA**, **IBD**, **GIT patologie**, **normální**

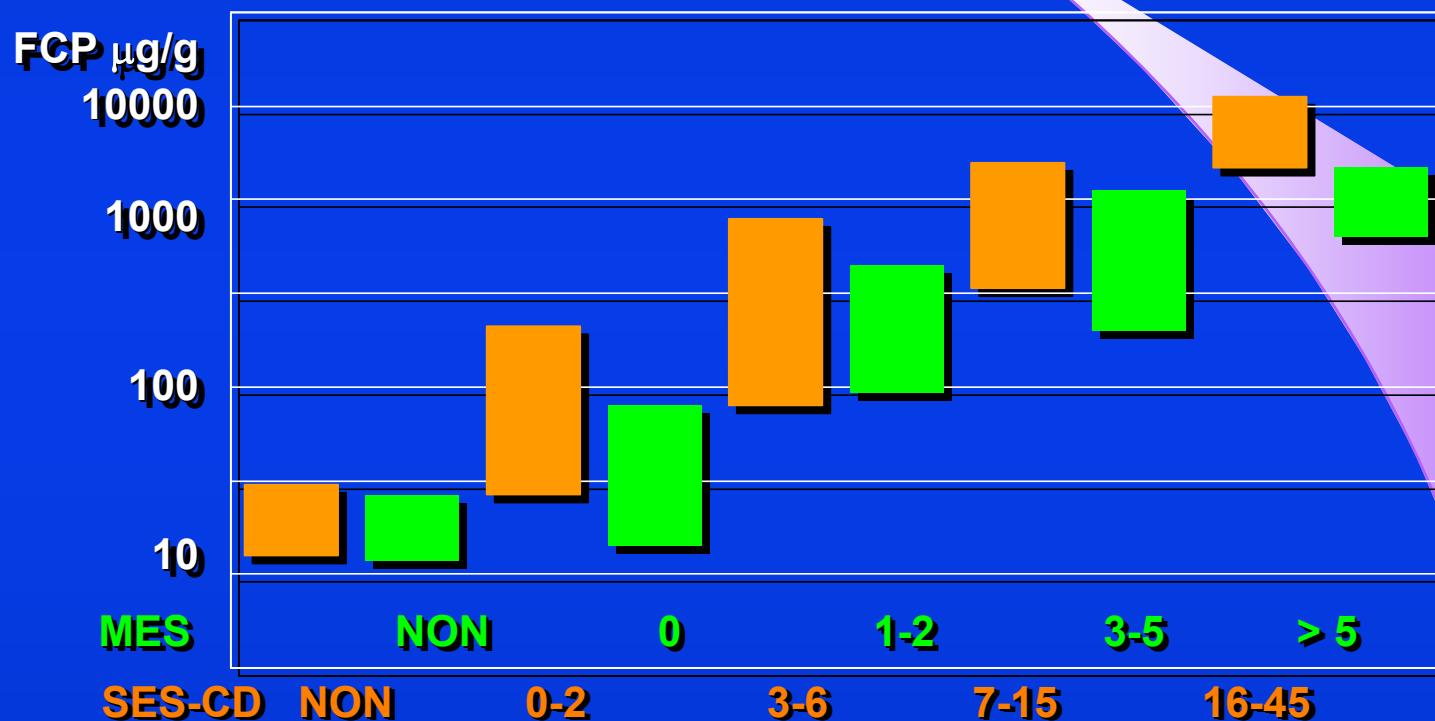
Španělská studie,
hemoglobin, transferin,
kalprotektin a laktoferin,
nejvyšší negativní
prediktivní hodnoty:
94,8% pro významné
patologie a 100% pro
KRCA nebo IBD, pokud
byly všechny 4 markery
negativní
(36,8% pacientů)



A Point-of-Care Faecal Test Combining Four Biomarkers Allows Avoidance of Normal Colonoscopies and Prioritizes Symptomatic Patients with a High Risk of Colorectal Cancer. Hijos-Mallada G, Saura N, Lué A. et al. Cancers (Basel). 2023; 15(3): 721

CALPROTECIN VE STOLICI

Hodnoty kalprotektinu u dětí s IBD korelují u Crohnovy nemoci - **Simple Endoscopic Score Crohn Diseases** a **Mayo Endoscopic Score** u ulcerózní kolitídy



Both fecal calprotectin and fecal immunochemical tests are useful in children with inflammatory bowel disease.

Shimizu H, Ebana R, Kudo T. et al. J Gastroenterol. 2022 Feb 14. (ePub)

SCREENING KARCINOMU ŽALUDKU A KOLOREKTA

Screening karcinomu žaludku - **pozitivita HpSAg** antigenu
Helicobacter pylori

Screening kolorektálního karcinomu - **pozitivita gFOBT / FIT** testu.
Pozváno 4200 osob, analyzováno 3172



*Accuracy of faecal occult blood test and Helicobacter pylori stool antigen test for detection of upper gastrointestinal lesions.
Lee YC, Chiu HM, Chiang TH, et al. BMJ Open 2013;3:e003989.*

<http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/glab/glency1.htm>



- Skupina metodik funkce tenkého střeva, malabsorpce, screening celiakie, střevní propustnost, bakteriální přerůstání
- Alfa-1 antitrypsin ve stolici
- Anti-endomysium IgA
- Anti-gliadin IgA, IgG
- Anti-tTG IgA, IgG
- Anti-gliadin, tTG ve stolici
- A-vitamin zátěžový test
- β-karoten
- β-karoten zátěžový test
- Celiakie - monitoring
- Celiakie - screening
- Dechový test s laktózou
- Dechový test s xylózou
- Gliadin 33mer
- Laktózový toleranční test
- Laktulózo/mannitolový test
- Vyšetření stolice
- Xylózový toleranční test
- Intro
- Abecední přehled metodik



MiniEncyklopedie laboratorních metod v gastroenterologii

GastroLab



Alfa-1 antitrypsin ve stolici

Alfa-1 antitrypsin je primárním inhibítorem elastázy polymorfonukleárních neutrofilních granulocytů (PMN) a je uvolňován během zánětlivých procesů tak, aby se snížila proteolytická aktivita PMN elastázy. Je to lineární glykoprotein s molekulovou hmotností cca 52 kDa, syntetizován je převážně v játrech, ale také střevními makrofágy, monocyty a epitelovými buňkami. Alfa-1-antitrypsin je důležitým markerem pro proteinovou enteropatii a propustnost, protože je schopen odolávat střevní degradaci vzhledem ke své anti-proteolytické aktivitě.

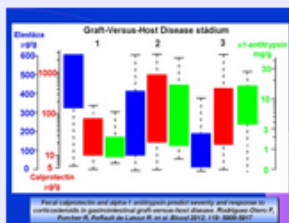
Transplantace tenkého střeva je pro pacienty se závažným střevním selháním jediná život zachraňující terapie. Neinvazivní biomarkery ve stolici (**kalprotektin**, **lactoferin**, alfa-1 antitrypsin a **elastáza**) a testy střevní permeability (např. zonlin), jsou v posledních letech testovány jako potenciální markery funkce tenkého střeva po transplantaci a diagnózy rejekce transplanátu - Gastrointestinal Graft Versus Host Disease (GI-GVHD).

Referenční meze pro koncentraci a1-AT se výrazně liší v závislosti na použité metodice (radiální difuze, imunonefelometrie nebo sandwichová ELISA) a spolehlivost metody lze zvýšit stanovením 24 hodinové clearance. Koncentrace a1-AT nad 1,5 mg/g stolice (metodou imunonefelometrie) vykazuje stupeň 2-3 pro odmítnutí štěpu po transplantaci (GVHD) se 72% senzitivitou. Vysoká stabilita proteinu a1-AT ve stolici při 37°C umožňuje spolehlivou detekci tohoto markeru.

Reference

Sutton KA. - medRxiv 2023, [Medline - link](#)

Murray FR. - BMJ Case Rep. 2021, [Medline - link](#)



Medline on-line nejnovější publikace

Přímý link na MZČR Národní číselník

ON - LINE ZDROJE NA INTERNETU

<http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/glab/glency1.htm>

<http://gelab.zde.cz>

<http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/ginet/index.htm>

<http://gweb.zde.cz>

http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/ge_atlas/ge_frames.htm

<http://geatlas.zde.cz>

<http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/ginet/index.htm>