

# Biomarkery pro nemoci zažívacího ústrojí

MUDr. Petr Kocna, CSc. Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

**Souhrn:** Cílem tohoto sdělení, které je určeno především praktickým lékařům, je stručný přehled laboratorních vyšetření, která jim mohou pomoci v diferenciální diagnostice onemocnění zažívacího traktu. Nejsou zde zahrnuta základní laboratorní vyšetření používaná v interní medicíně, ale specifická pro gastroenterologii. V gastroenterologické diagnostice mohou laboratorní metody pomoci v časně diagnostice, screeningu a monitorování některých onemocnění – jsou to cílený screening celiakie, detekce rizika kolorektálního karcinomu, funkční nebo organické žaludeční dyspepsie, např. při infekce *Helicobacter pylori*, diferenciace malabsorbčního syndromu, primárního při celiakii nebo sekundárního při exokrinní pankreatické nedostatečnosti, diagnostika vleklého dolního dyspeptického syndromu.

**Klíčová slova:** celiakie, *Helicobacter pylori*, dyspepsie, malabsorbční syndrom, karcinom žaludku, laboratorní metody, gastroenterologie

Onemocnění zažívacího traktu a především funkční gastrointestinální poruchy představují téměř 25 % případů, které řeší ve svých ordinacích praktičtí lékaři. Nemocný přichází s dyspepsií, potížemi vyprazdňování, refluxem, pálením žáhy, bolestmi břicha nebo dráždivým tračníkem. Laboratorní vyšetření umožňují praktickým lékařům základní orientaci pro další diagnostický a terapeutický postup s nemocným. Základní laboratorní vyšetření zahrnuje: krevní obraz, sedimentaci, CRP, glykemii, hladinu bilirubinu, jaterních transamináz, pankreatické amylázy, resp. lipázy a vyšetření moči. Podrobnější, specifická vyšetření indikuje lékař cíleně podle konkrétní klinické situace. Významně mohou lékaři pomoci screenigové testy v rozlišení, zda se jedná o funkční poruchu, nebo organické postižení některého orgánu

zažívacího traktu, zda se jedná o onemocnění zánětlivé, infekční, nebo nádorové.

## Cílený screening celiakie

Zahrnuje vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze (anti-atTG) ve třídě IgA a celkovou hladinu IgA pro případ IgA deficiencie. Variantou je kombinace protilátek at-TG IgA s IgG protilátkami proti deamidovaným gliadinovým peptidům (anti-DGP). V případě deficitu IgA je nutné indikovat další vyšetření, ve třídě IgG, takže druhá kombinace ušetří jedno stanovení, nicméně deficitů IgA je mezi nemocnými s celiakií pouze 1–3 %. Lékař by měl požadovat vyšetření těchto sérologických markerů celiakie při všech rizikových chorobách, kam patří mj. mikrocytová anemie nereagující na léčbu preparáty železa, předčasná osteoporóza, rezistentní průjemová forma syndromu dráždivého střeva, polyneuropatie a myopatie nejasné etiologie, amenorea, pozdní menarche, infertilita a poruchy reprodukce a samozřejmě příbuzní celiaků 1. stupně, některé podezřelé symptomy – opožděný psychosomatický vývoj, nevysvětlený úbytek tělesné hmotnosti, nízké sérové železo nebo recidivující aftózní stomatitida, a konečně jakékoli autoimunitní choroby. Podrobně jsou všechny indikace uvedeny v doporučení – Věstník MZ ČR 2011, částka 3 [2].

## Biomarkery pro žaludeční dyspepsii

V diferenciální diagnostice funkční/organické dyspepsie může lékař pomoci vyšetření infekce *Helicobacter pylori* a screening stavu žaludeční sliznice. Screeningový GastroPanel zahrnuje stanovení hladiny pepsinogenu I a pepsinogenu II, které laboratoře nabízejí, a pro detekci infekce *Helicobacter pylori* může lékař indikovat stanovení antigenu *H. pylori* ve stolici (HpSAg). Pepsinogen I je markerem slizniční atrofie a je používán v genetických studiích jako subklinický marker vředové choroby duodena, pepsinogen II je používán jako marker stavu žaludeční sliznice. Snížení hladiny pepsinogenu I prokazujeme u nemocných s achlorhydrií, např. u perniciózní anemie. Poměr hladin pepsinogenů Pgl/PgII signifikantně klesá v závislosti na histologickém riziku nebo přítomnosti vacA+ pozitivitu infekce *H. pylori*. Nízký poměr hladin pepsinogenů Pgl/PgII pod 3,0 by měl indikovat gastrokopické vyšetření k vyloučení atrofické gastritidy, případně karcinomu žaludku. Infekci *H. pylori* by měl lékař řešit podle doporučených postupů pro praktické lékaře, poslední novelizace je z roku 2012.

**Tabulka 1** Indikace pro cílený screening celiakie.

Rizikové choroby a skupiny	Podezřelé symptomy	Přidružené autoimunitní choroby
Příbuzní celiaků 1. stupně, při jejich pozitivitě také 2. stupně zejména při výskytu podezřelého symptomu nebo jiné autoimunitní choroby	Opožděný psychosomatický vývoj	Autoimunitní tyreoiditida a jiné autoimunitní endokrinopatie
Mikrocytová anemie nereagující na léčbu preparáty železa	Nevysvětlený úbytek tělesné hmotnosti	Primární sklerózující cholangitida
Dermatitis herpetiformis (Dühring)	Nízké sérové železo	Autoimunitní hepatitida
Terapeuticky rezistentní průjemová forma syndromu dráždivého střeva	Výrazné izolované zvýšení sérových aminotransferáz	Systémový lupus erythematodes
Předčasná osteoporóza	Izolovaný deficit IgA	IgA nefropatie
Polyneuropatie a myopatie nejasné etiologie	Recidivující aftózní stomatitida	Primární biliární cirhóza
Infertilita a poruchy reprodukce	Hypoplazie zubní skloviny	Sjögrenův syndrom
Deprese a poruchy chování		Choroby pojiva
Amenorea, pozdní menarche		Diabetes mellitus 1. typu
Ataxie nejasné etiologie		
Downův, Turnerův syndrom		

Tabulka 2 Interpretace sérologických markerů – GastroPanel.

<i>H. pylori</i> negativní PGI, PGI, PGI/II, G17 v normě	Žaludek bez nálezu	Gastroskopie není nutná Zvažovat jiné GE choroby
<i>H. pylori</i> pozitivní PGI, PGI, PGI/II, G17 v normě	<i>H. pylori</i> gastritida	Doporučná gastroskopie Eradikační terapie
<i>H. pylori</i> negativní/ pozitivní PGI či PGI/II snížené G17 zvýšené	Atrofická gastritida v těle Hypochlorhydrie nebo achlorhydrie	Zvýšené riziko karcinomu žaludku Nutná gastroskopie
<i>H. pylori</i> negativní PGI či PGI/II v normě G17 nízký	Atrofická gastritida v antru, zvýšená sekrece HCl	Zvýšené riziko karcinomu žaludku nebo vředové choroby Nutná gastroskopie
<i>H. pylori</i> pozitivní PGI či PGI/II nízký G17 nízký	Atrofická pangastritida	Zvýšené riziko karcinomu žaludku Nutná gastroskopie

### Malabsorpční syndrom při pankreatické nedostatečnosti

Maldigesce, malabsorpce a malabsimilace popisující poruchu jedné nebo více základních funkcí trávicího traktu, vrozených nebo získaných, trávení, vstřebávání, sekrece a motility. Malabsorpce se typicky projevuje průjmem a hubnutím, ale často mohou být projevy nenápadné, nejpříznačnějším projevem malabsorpce je steatoroea. Malabsorpční syndrom může být způsoben řadou různých onemocnění a je provázen širokým spektrem klinických projevů, symptomů i biochemických nálezů. Primární malabsorpce je nejčastěji celiakie, sekundární malabsorpce může být porucha exokrinního pankreatu.

Screeningovým testem pro praktického lékaře je koncentrace pankreatické elastázy ve stolici. Lidská pankreatická elastáza-1 je syntetizována acinárními buňkami pankreatu, enzym je secernován pankreatickou šťávou do duodena a během střevní pasáže není degradována proteinová sekvence zvolená pro imunochemickou detekci. Aktivita lidské pankreatické elastázy-1 ve vzorcích stolice odráží míru exokrinní pankreatické funkce. Laboratorní metoda je založena na imunologickém průkazu s monoklonální, nebo polyklonální protilátkou k lidské pankreatické elastáze. Referenční hodnoty jsou 200–500 µg/g stolice a závažná pankreatická insuficience je stanovena při hodnotách < 100 µg/g stolice.

Tabulka 3 Příčiny vzniku exokrinní pankreatické nedostatečnosti.

Chronická pankreatitida – hlavní příčina
Cystická fibróza
Obstrukce pankreatického vývodu (tumor, litiáza)
Celiakie, Crohnova nemoc, Schwachmanův-Diamondův syndrom
Postoperační stav (gastrektomie, žaludeční bypass, operace TS)
Inaktivace pankr. enzymů (nízké pH), Zollingerův-Ellisonův syndrom
Diabetes mellitus

### Screening kolorektálního karcinomu

Detekci okultního krvácení ve stolici (Test okultního krvácení ve stolici, TOKS; Fecal Occult Blood Test, FOBT) je nutno specifikovat

z hlediska klinické indikace. Screening kolorektálních nádorů byl prováděn mnoho let guajakovým testem (Haemoccult) a pozitivita TOKS je indikací pro kolonoskopii. Od roku 2013 je pro screening hrazen imunochemický test (FIT), ve většině ambulancí prováděný kvalitativními, rychlými, rapid-testy.

Imunochemické testy detekují globin, protein lidského hemoglobinu, monoklonální protilátkou a testy nemohou být ovlivněny jiným zdrojem hemoglobinu (potrava), odpadá interference chemických látek a není nutná speciální dieta. Laboratorní analytika nyní umožňuje kvantitativní stanovení koncentrace hemoglobinu ve stolici a screeningové programy pro kolorektální karcinom (KRCA) mohou být nastaveny na přesné kritérium (cut-off) koncentrace hemoglobinu ve stolici – v České republice je jím 15 µg/g stolice. Screening KRCA je v ČR prováděn podle doporučení publikovaného ve Věstníku MZ ČR 2009 a aktualizovanou verzi věstníku připravuje v tomto roce Komise MZ ČR pro screening KRCA. Zásadním požadavkem bude pouze kvantitativní analýza hemoglobinu ve stolici stanovená na laboratorním nebo POCT analyzátoru se zajištěnou externí kontrolou kvality. Přesná a spolehlivá analytika nejen snižuje zbytečné kolonoskopie pro falešně pozitivní FIT, ale především zvyšuje záchyt prekanceróz, adenomů, které lze včas endoskopicky odstranit. Detekce okultního krvácení ve stolici tak může být v budoucnosti využívána nejen pro screening asymptomatických osob, ale může se stát rutinním testem praktických lékařů při zařizovacích obtížích.

Role praktického lékaře ve screeningu KRCA se může výrazně měnit, protože přesné hodnoty FIT budou pouze jednou z mnoha kritérií pro stanovení rizika vzniku KRCA a screening KRCA se bude měnit na screening personalizovaný. Riziko vzniku KRCA zvyšují věk, mužské pohlaví, metabolický syndrom, diabetes, obezita, kouření, strava, užívání určitých léků, a právě tyto aspekty včetně hodnoty FIT může optimálně posuzovat právě praktický lékař [6].

### Biomarkery pro nespecifický střevní zánět

Posledním biomarkerem, který může pomoci praktickým lékařům, je kalprotektin a jeho detekce ve stolici. Kalprotectin je kalcium vazebný protein patřící do rodiny S-100 proteinů, s antimikrobiální aktivitou molekulové hmotnosti 36,5 kD, složený ze dvou těžkých a jednoho lehkého řetězce, a je produkován neutrofilními granulocyty, monocyty, makrofágy. Kalprotectin jako marker stanovený ve stolici vykazuje nižší variabilitu než hemoglobin a je vhodným ukazatelem pro diferenciální diagnostiku vleklého dolního dyspeptického syndromu, stanovení zánětlivé aktivity u nemocných s Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou, posouzení odpovědi na imunomodulační terapii nespecifického střevního zánětu (IBD) a optimalizaci terapie a monitorování klinického stavu nemocných s IBD. Hodnoty koncentrací kalprotektinu ve stolici velmi dobře korelují se stupněm postižení střeva imunopatologickým zánětem. Stanovení kalprotektinu ve stolici současně s hemoglobinem nabízí kombinaci dvou nezávislých markerů při posuzování klinického stavu nemocných s IBD – pokles hodnoty FIT provází hojení sliznice, naopak při reaktivaci zánětu stoupá hodnota kalprotektinu.

Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)

- 1 Zima, T. – Springer, D. – Seifert, B. – Kocna P., et al.: *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře – Laboratorní metody – Biochemické metody*, 2008.
- 2 Frič, P. – Dítě, P. – Dvořák, M. – Kohout, P. – Frühauf, P. – Nevorál, J. – Pozler, O. – Utišný, J. – Kocna, P. – Tlaskalová-Hogenová, H. – Gabrovská, D. – Bušínová, I.: Metodický pokyn MZ ČR – Cílený screening celiakie. *Věstník MZ ČR*, 2011, částka 3, s. 51–54; *Practicus*, 2011, 4, s. 9–10.
- 3 Seifert, B. – Dítě, P. – Bureš, J. – Hep, A. – Jirásek, V. – Kroupa, R. – Lukáš, K. – Vojtíšková, J.: *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Gastroenterologie. Novelizace 2012.*
- 4 Seifert, B. – Špičák, J.: *Poruchy exokrinní funkce pankreatu. Supplementum k doporučenému postupu CDP-PL Gastroenterologie 2012.*
- 5 Kocna, P. – Zima, T.: Doporučení České společnosti klinické biochemie ke správnému používání metody stanovení okultního krvácení ve stolici. *Tempus medicorum*, 2015, 24/10, s. 30–31.
- 6 Seifert, B. – Král, N. – Suchánek, Š. – Zavoral, M. – Kocna, P. – Májek, O. – Ngo, O. – Dušek, L.: Čas pro změny ve screeningu kolorektálního karcinomu v ČR. *Acta Medicinæ*, 2018, 12, s. 28–32.
- 7 Mortlock, S.: Serological assessment of samples from patients complaining of dyspepsia. *J Gastroint Dig Syst*, 2013, 3, s. 145.
- 8 Alkaade, S. – Vareedayah, A. A.: A primer on exocrine pancreatic insufficiency, fat malabsorption, and fatty acid abnormalities. *Am J Manag Care*, 2017, 23, s. S203–S209.