

22. simpozij Hrvatskog društva medicinskih biokemičara

22nd Symposium Croatian Society of Medical Biochemists

Novi biljezi bolesti probavnog sustava

Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Velika predavaonica
Ante Kovačića 1
Zagreb
11. lipnja 2011.

Novel Biomarkers of Gastrointestinal Diseases

Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lecture Hall
Ante Kovačića 1
Zagreb
11th June 2011

Organizatori

Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara
Klinički zavod za kemiju KBC "Sestre milosrdnice",
Zagreb
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u
Zagrebu

Organizers

Croatian Society of Medical Biochemists
Clinical Institute of Chemistry University Hospital
Sestre Milosrdnice, Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry University
of Zagreb

Organizacijski odbor

Sanda Berženji
Jelena Culej
Lara Milevoj Kopčinović
Melita Hreljac Ševčenko
Valentina Kosovec
Nada Vrkić

Organizing Committee

Sanda Berženji
Jelena Culej
Lara Milevoj Kopčinović
Melita Hreljac Ševčenko
Valentina Kosovec
Nada Vrkić

Znanstveni odbor

Lara Milevoj Kopčinović
Elizabeta Topić
Nada Vrkić
Vesna Žižić

Scientific Committee

Lara Milevoj Kopčinović
Elizabeta Topić
Nada Vrkić
Vesna Žižić

Sadržaj

Simpozijaska predavanja

Bolesti probavnog sustava dječje dobi
Orjena Žaja Franulović, Tatjana Lesar

Domest laboratorijske dijagnostike u otkrivanju alergijske
osnove gastrointestinalnih bolesti
Jasna Obuljen

Dijagnostička vrijednost fekalne elastaze i kalprotektina
Irena Linarić

Imunološki biljezi upalnih crijevnih bolesti
Andrea Tešija Kuna

Korelacija između stupnja bolesti i testova hemostaze u
bolesnika s kolorektalnim karcinomom
Deana Šturm

Tumorski biljezi u liječenju zloćudnih bolesti
probavnog sustava
Zvezdana Špacir-Prskalo

Genski biljezi u zloćudnim bolestima probavnog sustava
Mario Štefanović

Egzokrina insuficijencija gušterače u bolesnika s
ulceroznim kolitisom: procjena s fekalnom elastazom-1
Nadan Rustemović

Contents

Symposium lectures

Disease of the intestinal tract in children - pediatrician view
Orjena Žaja Franulović, Tatjana Lesar

The potential of laboratory diagnostics in detecting
allergy basis of gastrointestinal diseases
Jasna Obuljen

Diagnostic value of fecal elastase and calprotectin
Irena Linarić

Immunologic markers of inflammatory bowel diseases
Andrea Tešija Kuna

Correlation between disease severity and
haemostatic tests in patients with rectal carcinoma
Deana Šturm

Tumor markers in the treatment of malignant
gastrointestinal diseases
Zvezdana Špacir-Prskalo

Genetic markers in gastrointestinal malignant diseases
Mario Štefanović

Pancreatic insufficiency in ulcerative colitis:
assessment by fecal elastase-1
Nadan Rustemović

Bolesti probavnog sustava dječje dobi

Orjena Žaja Franulović*, Tatjana Lesar

Klinika za pedijatriju, Odsjek za gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb

*Adresa za dopisivanje: orjenazf@yahoo.com

Od novorođenačke do odrasle dobi organizam djeteta prolazi fascinatnu preobrazbu. Ove promjene podrazumijevaju ne samo fiziološki rast, razvoj i maturaciju, već i vrlo kompleksan slijed razvojnih događaja koji zahvaćaju svaki pojedini organski sustav te djeteta kao cjelinu. Upravo ove promjene značajna su odrednica pri odgovoru dječjeg organizma na bolest i na terapijske postupke. Stoga je za uspješan rad u pedijatriji nužno dobro poznavanje fizioloških procesa organizma u razvoju, kako bismo mogli na pravi način interpretirati fizikalne i laboratorijske nalaze. Brojne funkcije probavnog sustava tijekom brzog postnatalnog rasta i razvoja prolaze vrlo kompleksnu preobrazbu što rezultira značajnim, dobno uvjetovanim različitostima pojedinih fizioloških funkcija, ali i odgovora na bolesti. Osnovna je nutritivna funkcija, apsorpcija vode i nutrijenata te odražavanje homeostaze elektrolita i oligoelemenata, koja predstavlja temelj urednog rasta i razvoja djeteta. S druge strane, crijevna mukoza ima i vrlo komplicirane imunološke funkcije kao i važnu ulogu u sekreciji brojnih hormona i transmitera. Tri su vrlo različita i kompleksna organa koji ispunjavaju ove uloge probavnog sustava: želudac, crijevo i gušterača. Laboratorijske pretrage kojima analiziramo funkciju ovih organa od iznimnog su značaja u dijagnostičkom postupniku, posebice kod sumnje na malapsorpcijski sindrom koji predstavlja jedan od najčešćih poremećaja dječje dobi s kojim se susreće pedijatar gastroenterolog u svakodnevnoj praksi. Pored prikaza fizioloških funkcija probavnog sustava dječje dobi, ovdje ćemo prikazati i neke od najčešćih poremećaja koji dovode do malapsorpcije i zastoja u rastu i razvoju, poput celijakije, cistične fibroze ili upalnih bolesti crijeva, te važnost pojedinih laboratorijskih pretraga pri postavljanju ispravne dijagnoze.

Ključne riječi: pedijatrijska gastroenterologija; malapsorpcijski sindrom; upalna bolest crijeva

Disease of the intestinal tract in children - pediatrician view

Orjena Žaja Franulović*, Tatjana Lesar

Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University Hospital Sestre Milosrdnice, Zagreb

*Corresponding author: orjenazf@yahoo.com

Born helpless and utterly dependent, the infant undergoes a remarkable transformation before reaching adulthood. This transformation involves not only physical growth and maturation but also a dazzling array of complex developmental events impacting on each organ system and on the child as a whole. Developmental phenomena can be important determinants of the young patient's response to disease and to its management. The need for an understanding of the developing child as a whole is inescapable if one is to deal effectively with any pediatric patient. Rapid postnatal growth is accompanied by a sequence of other maturational changes. As the child grows and matures, the digestive tract is undergoing a complex array of developmental events too. These phenomena can have a significant impact on normal healthy function and the young patient's response to disease. The intestinal tract is an intriguing organ with multiple functions. Primary nutritional functions, water and nutrient absorption, electrolyte and oligoelements homeostasis, are cornerstones that can ensure normal growth. At the other hand, the intestinal mucosa has a complex immune function and plays an important role in the secretion of various hormones and transmitters. There are three very different and complex organs that accomplish these tasks of gastrointestinal tract: stomach, intestine and pancreas. Laboratory tests for functional disorders of these organs are very important in diagnostic workup, especially for malabsorption syndrome that is one of the most frequent disorders that pediatric gastroenterologist meets in his everyday practice. In this lecture, beside the physiological features of child's intestinal tract, we will overview some of the most frequent diseases that can lead to malabsorption or growth failure, such as celiac disease, inflammatory bowel disease or pancreatic exocrine insufficiency and the importance of some specific laboratory tests that can help us in establishing correct diagnosis.

Key words: pediatric gastroenterology; malabsorption syndrome; inflammatory bowel disease

Domet laboratorijske dijagnostike u otkrivanju alergijske osnove bolesti probavnog sustava

Jasna Obuljen

Klinički zavod za kemiju, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb

Adresa za dopisivanje: jasna.obuljen@xnet.hr

Pojam gastrointestinalne alergije na hranu odnosi se na poremećenu imunološku reakciju koja se dogodila kao odgovor na uzimanje određene vrste hrane sa štetnom manifestacijom na gastrointestinalni sustav. Alergija na hranu je češća u dječjoj dobi nego u odraslih, s prevalencijom 6-8% u djece do prve godine života, u usporedbi sa 1-2% u odraslih. Te se reakcije mogu podijeliti u 3 glavne vrste: posredovane imunoglobulinom E (trenutačna gastrointestinalna preosjetljivost i oralni alergijski sindrom), „miješane“, posredovane imunoglobulinom E i „non-IgE“ posrednicima (uključuju eozinofilni alergijski ezofagitis, eozinofilni alergijski gastroenteritis i eozinofilni gastritis) te „non-IgE“ T stanični alergijski poremećaj (proteinske enteropatije, proteinima izazvani enterokolitis, proktitis). Neovisno o vrsti uključenog imunog mehanizma, različite manifestacije gastrointestinalne preosjetljivosti klinički su slične, iako se razlikuju po vremenu nastupanja, težini i trajanju simptoma, a uključuju proljev, povraćanje, disfagiju, opstipaciju ili gastrointestinalno krvarenje.

U današnjoj praksi, dijagnostika alergije počinje kožnim *prick* testom te definiranjem tipa alergijske reakcije određivanjem koncentracije ukupnog imunoglobulina E i broja eozinofilnih granulocita. Sljedeći korak je određivanje alergena specifičnog IgE (ponekad alergena-specifičnog IgG), triptaze, eozinofilnog kationskog proteina i testova aktivacije bazofila. Ukoliko je potrebno, radi se i panel testova za celijakiju-antiglijadinska protutijela (AGA-IgA, -IgG, antiendomizijalna protutijela (EMA-IgA) i antitijela na tkivnu transglutaminazu (IgA-tTG). Dijagnoza alergija s gastrointestinalnim manifestacijama je vrlo složena, zlatni standard je još uvijek oralni provokacijski test. U predavanju se razmatra dijagnostička vrijednost standardnih testova za gastrointestinalnu preosjetljivost sa naglaskom na dječju populaciju.

Ključne riječi: alergija na hranu; alergen-specifični IgE; antiendomizijanska antitijela; antitijela na transglutaminazu; antiglijadinska antitijela

The potential of laboratory diagnostics in detecting allergy basis of gastrointestinal diseases

Jasna Obuljen

Clinical Institute of Chemistry, University Hospital Sestre Milosrdnice, Zagreb

Corresponding author: jasna.obuljen@xnet.hr

The term gastrointestinal food allergy refers to the adverse immune reaction that develops in response to the ingestion of a concrete type of food with harmful manifestation on gastrointestinal system. Food allergy in childhood is more common than in adults, with prevalence reported 6-8% in infants in the first year of life, compared to 1-2% in adults. These reactions can be classified in 3 main types: immunoglobulin E (IgE) mediated (immediate gastrointestinal hypersensitivity and oral allergy syndrome), „mixed“ involving some IgE and non-IgE components (eosinophilic allergic esophagitis, eosinophilic allergic gastroenteritis and eosinophilic gastritis) and non-IgE-mediated or T-cell-mediated allergic gastrointestinal disorders (dietary protein enteropathy, protein-induced enterocolitis, proctitis).

Regardless of the immune mechanism involved, the different presentations of gastrointestinal hypersensitivity are clinically similar, although they tend to differ in terms of the timing of onset, severity and duration, including diarrhea, vomiting, dysphagia, constipation or gastrointestinal bloodloss.

In daily practice, allergy diagnostics starts with the skin prick test and definition of the type of allergic reaction by determination of concentration of total IgE and number of eosinophil granulocytes. The next step is determination of allergen-specific IgE (sometimes allergen-specific IgG), tryptase, eosinophil cationic protein and basophil activation tests. If necessary, celiac disease panel testing is performed – anti-gliadin antibodies AGA-IgA, -IgG, anti-endomysial antibodies (EMA-IgA) and human tissue transglutaminase IgA (IgA-tTG).

Yet, diagnosis of allergy with gastrointestinal manifestations is very complex, the only gold standard is still oral challenge test. This lecture reviews diagnostic value of standard tests for gastrointestinal hypersensitivity, with an emphasis on child population.

Key words: food allergy; allergen-specific IgE; anti-endomysial antibodies; transglutaminase immunoglobulins; anti-gliadin antibodies

Dijagnostička vrijednost fekalne elastaze i kalprotektina

Irena Linarić

Klinički zavod za kemiju, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb

Adresa za dopisivanje: irena.linaric@kdb.hr

Posljednjih godina laboratorijska medicina se trajno mijenja i razvija uvođenjem novih dijagnostičkih postupaka. Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti, Zagreb vodeći je centar za liječenje djece s teškim poremećajima probavnog sustava. Stoga je od iznimne važnosti odabrati visoko kvalitetne i isplative dijagnostičke pretrage za ispitivanje njegove funkcije. Laboratorijska dijagnostika u gastroenterologiji uključuje specifične programe probira, koji koriste suvremene metode za otkrivanje novih biljega u uzorku stolice. U našoj pedijatrijskoj laboratorijskoj praksi, već neko vrijeme, koristimo dva takva biljega: pankreatična (fekalna) elastaza-1 i fekalni kalprotektin.

Humana pankreatična elastaza-1 (E1), serinska proteaza specifična za pankreas, sintetizira se u acinarnim stanicama pankreasa, a sudjeluje u hidrolizi peptidnih veza. Test za određivanje aktivnosti E1 u stolici jednostavan je, neinvazivan i lako primjenjiv, što je posebno važno za dječju dob, a ukazuje na funkciju pankreasa. Rezultat testa je dobar pokazatelj egzokrinog statusa pankreasa kod djece sa hipotrofijom, cističnom fibrozom i kroničnim pankreatitisom.

Kalprotektin je protein kojim obiluju neutrofilni granulociti; nalazimo ga i u plazmi i u stolici gdje ima ključnu ulogu kao biljeg infekcije i crijevne upale, posebno kronične upalne crijevne bolesti (KUCB). Fekalni kalprotektin je pouzdan i koristan test za razlikovanje neupalnih crijevnih poremećaja (npr. sindrom iritabilnog crijeva) od KUCB (npr. ulcerozni kolitis i Chronova bolest). Vrijednosti kalprotektina redovito rastu u fazi aktivne KUCB, a koriste se i za praćenje uspješnosti terapije.

Iako jedinstveni idealan biljeg ne postoji, kalprotektin se pojavio kao obećavajući biljeg pri dijagnozi, praćenju aktivnosti i predviđanju recidiva kroničnih upalnih crijevnih bolesti.

Ključne riječi: pankreatična elastaza; kalprotektin; biokemijski biljezi

Diagnostic value of fecal elastase and calprotectin

Irena Linarić

Clinical Institute of Chemistry, University Hospital Sestre Milosrdnice, Zagreb

Corresponding author: irena.linaric@kdb.hr

In recent years laboratory medicine is continuously changing and developing with introducing new advanced medical knowledge and technologies.

Referral Centar for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb is leading center for treating children with severe gastrointestinal diseases, and it is extremely important to choose high quality and cost-effective gastrointestinal function analyses.

Laboratory diagnostics in Gastroenterology includes specific screening programs using modern methods to detect new biomarkers in stool. For some time, we have been using two biomarkers in our pediatric laboratory practice: pancreatic (fecal) elastase-1, and fecal calprotectin.

Pancreatic elastase-1 (E1) is a human and pancreas specific serine protease synthesized by acinar cells and it is involved in the hydrolysis of peptide bonds. The fecal E1 test is simple, non-invasive and easy to perform especially in children; it measures how well the pancreas is functioning. Results of this test give a good indication of exocrine pancreatic status in pediatric patients with hypotrophy, cystic fibrosis and chronic pancreatitis.

Calprotectin is an abundant neutrophil protein found in both plasma and stool that plays a key role as a marker of infection and intestinal inflammation, especially in inflammatory bowel disease (IBD). Fecal calprotectin test is reliable and useful for distinguishing between non-inflammatory bowel disorders (e.g. irritable bowel disease) and IBD (e.g. ulcerative colitis and Chron's disease). Calprotectin is regularly raised in active IBD and is also used to monitor therapy.

Although no single ideal marker exists; calprotectin shows promise in diagnosing inflammatory disease, monitoring disease activity and predicting relapse.

Key words: pancreatic elastase; calprotectin; biomarkers

Imunološki biljezi upalnih bolesti crijeva

Andrea Tešija Kuna

Klinički zavod za kemiju, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb

Adresa za dopisivanje: andrea.kuna@gmail.com

Upalne bolesti crijeva, pojam koji obuhvaća Crohn-ovu bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK), nastaju kao posljedica poremećene reakcije imunološkog sustava crijeвне sluznice na normalnu crijevnu floru. Najvjerojatnije nastaju kao posljedica narušenog integriteta intestinalnog epitela ili defekta u imunološkom sustavu crijeвне sluznice. Predispoziciju za razvoj ovih bolesti određuje zajednički učinak genskih i okolišnih čimbenika. Dijagnoza, kao i diferencijalna dijagnoza dva glavna oblika bolesti postavlja se na osnovi anamneze, fizikalnog pregleda te endoskopskog, radiološkog i histološkog nalaza. U subpopulaciji bolesnika u kojih je bolest ograničena samo na debelo crijevo, diferencijalna dijagnoza između CB i UK znatno je otežana pri čemu specifičan serološki profil bolesnika može biti od značajne pomoći. S upalnim bolestima crijeva povezivani su razni serološki biljezi, ali su u rutinskoj upotrebi uglavnom samo dva: autoantitijela na citoplazmu neutrofila koja daju perinuklearnu fluorescenciju u testu detekcije (pANCA) i antitijela na *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). U većine bolesnika s UK (60–80%) prisutna su pANCA, ali i u bolesnika s CB koja fenotipski više nalikuje UK. Nedavno je identificiran DNA-vezani laktoferin kao ciljni antigen pANCA povezanih s UK. CB povezuje se s ASCA antitijelima (do 70% bolesnika) kao i s vrlo specifičnim pankreatičnim autoantitijelima (PAB) koja su prisutna u trećine bolesnika, a nedavno je otkriveno da su ova antitijela usmjerena na glikoprotein 2 (GP2) u membrani zimogenih granula. Novi obećavajući biljeg CB su autoantitijela na faktor UBE4A, enzim koji sudjeluje u ubikvitinom posredovanoj proteolizi. Anti-UBE4A antitijela su ujedno pokazala značajnu povezanost s aktivnošću bolesti i ishodom.

Ključne riječi: autoantitijela; imunološki biljezi; bolesti crijeva

Immunologic markers of inflammatory bowel diseases

Andrea Tešija Kuna

Clinical Institute of Chemistry, University Hospital Sestre Milosrdnice

Corresponding author: andrea.kuna@gmail.com

Inflammatory bowel disease (IBD), a term that refers to Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), develops as a consequence of the aberrant immunologic response of the mucosal immune system toward normal luminal flora. It is most likely due to the compromised integrity of the intestinal epithelium or defect in the mucosal immune system. Susceptibility to IBD depends on the combined effect of genetic and environmental factors. The diagnosis of IBD and distinction between two major forms of the disease depends on clinical history, physical findings, endoscopic, radiologic and histological features. In the subpopulation of patients with IBD limited to the colon, distinction between UC and CD is difficult and serologic profile can help in differential diagnosis. Several serologic markers have been associated with IBD but only two are currently being used in routine: perinuclear-staining antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (pANCA) and anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA). pANCA has been observed in majority of patients with UC (60–80%) but also in subset of CD patients (10–30%) with UC-like phenotype. Recent evidence suggests DNA-bound lactoferrin as the major target of UC-associated ANCA. CD has been associated with ASCA antibodies (in up to 70% of patients) but also with highly specific pancreatic autoantibodies (PAB) which are present in about one third of CD patients. Recently, the major zymogen granule membrane glycoprotein 2 (GP2) was identified as PAB target autoantigen. Another promising autoantigen in CD is recently identified ubiquitination factor E4A (UBE4A) and the presence of these autoantibodies showed significant association with disease activity and outcome.

Key words: autoantibodies; immunological markers; bowel diseases

Korelacija između stupnja bolesti i vrijednosti testova hemostaze u bolesnika s kolorektalnim karcinomom

Deana Šturm

Klinika za tumore, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb

Adresa za dopisivanje: deana.sturm@kzt.hr

Tijekom posljednjih desetljeća incidencija kolorektalnog karcinoma je u porastu. Maligna bolest izaziva duboke promjene u sustavu hemostaze, što je važno poznavati u liječenju i prevenciji komplikacija, osobito u bolesnika podvrgnutih operativnim zahvatima. Prepoznavanje hiperkoagulabiliteta može značajno utjecati na odabir liječenja te smanjiti morbiditet. Naše istraživanje provedeno je na 100 bolesnika (64 muškarca i 36 žena) s karcinomom rektuma, prosječne dobi 60 godina. Ispitivane su perioperativne promjene plazmatskih vrijednosti testova hemostaze antitrombin III, protein C, protein S, plazminogen aktivatora inhibitor-1 (PAI-1), alfa-2-antiplazmin, D-dimeri, plazminogen. Uključeni su bili bolesnici koji nisu preboljeli duboku vensku trombozu, kao i oni koji nisu imali rizik za razvoj venskog tromboembolizma. Bolesnici su operirani istom tehnikom, dokazan je adenokarcinom, a na osnovi patohistološkog nalaza svrstani su po rastućoj Dukesovoj klasifikaciji od A do C. Dokazana je statistički značajna promjena koncentracije plazmatskih vrijednosti samo za PAI-1 u grupi bolesnika s Dukes A u odnosu na bolesnike klasificirane u stupnjeve B i C, što nije u korelaciji s veličinom tumora. Međutim, ostaje nepoznata korelacija plazmatskih vrijednosti i antigenih vrijednosti za PAI-1 u tumorskom tkivu ispitanika. Poznat je učinak PAI-1 na angioneogenezu, te bi povišene plazmatke vrijednosti PAI-1 u grupi bolesnika klasificiranih kao Dukes A mogle biti povezane s agresivnijim oblikom tumora.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom; testovi hemostaze; plazminogen aktivatora inhibitor-1

Correlation between disease severity and haemostatic tests in patients with rectal carcinoma

Deana Šturm

Clinic for tumors, University Hospital Sestre milosrdnice, Zagreb

Corresponding author: deana.sturm@kzt.hr

Over the past decades, the incidence of colorectal cancer is increasing. Malignant disease causes deep changes in the haemostasis system, which is important to understand the treatment and prevention of complications, especially in patients undergoing surgery. Identifying hypercoagulability can significantly affect the choice of treatment and reduce morbidity. Our study was conducted on 100 patients with rectal cancer, mean age 60 years. We have investigated perioperative changes in plasma values of tests of hemostasis antithrombin III, protein C, protein S, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), alpha-2-antiplasmin, D-dimer, plasminogen. The study included only the patients with no previous history of deep vein thrombosis (DVT) or at no risk of developing venous thromboembolism (VTE). All patients underwent the same surgical procedure and all had confirmed adenocarcinoma. Based on histological findings were classified by increasing Dukes classification from A to C. Only plasma levels of PAI-1 in the group with Dukes A were confirmed to be statistically higher than in Dukes B and C, showing no correlation with tumor size. The correlation of plasma PAI-1 and antigen PAI-1 levels in tumor tissues remains controversial. As there is a known effect of PAI-1 on angiogenesis, the results for Dukes A could be related with a more aggressive tumor type.

Key words: rectal carcinoma; haemostatic tests; plasminogen activator inhibitor-1

Tumorski biljezi u liječenju zloćudnih bolesti probavnog sustava

Zvezdana Špacir-Prskalo

Klinički zavod za kemiju, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb

Adresa za dopisivanje: zspacir@net.hr

Monoklonalna se antitijela koriste za otkrivanje serumskih antigena povezanih sa specifičnim malignih bolestima. Tumorski biljezi nisu dovoljno specifični niti osjetljivi za potrebe pretraživanja. Najučinkovitiji su kod praćenja odgovora na terapiju i otkrivanja ranog relapsa bolesti.

Iako je CA 19-9 otkriven kod kolorektalnog karcinoma, postao je koristan biljeg za karcinom gušterače. Oko 85% pacijenata sa karcinomom gušterače ima povišene vrijednosti CA 19-9 (više od 37 U/mL). Što su vrijednosti više, veća je vjerojatnost da je bolest metastazirala. Koristan je i kod praćenja bolesnika. Bolesnici kojima vrijednosti CA 19-9 nakon operativnog zahvata padnu na normalne vrijednosti imaju bolje izgleda od u usporedbi s bolesnicima kojima vrijednosti CA 19-9 ostaju povišene i nakon zahvata.

Nema specifičnog biljega za karcinom želuca. Mogu se naći povišene vrijednosti ostalih tumorskih biljega za probavni sustav, osobito CEA. Ako su vrijednosti CEA povišene, može se pratiti liječenje metastatskog karcinoma želuca. Povišena razina CEA prije operacije može ukazati na lošu prognozu. Nakon operacije, ako je karcinom u potpunosti odstranjen, vrijednosti CEA se unutar 4-6 tjedana vraćaju na normalu.

Kliničari koriste periodična određivanja CEA u praćenju bolesnika kako bi prepoznali povratak karcinoma kolona. CEA se koristi i kod praćenja bolesnika koji se liječe od povratne bolesti. Oko 3/4 takvih bolesnika ima povišenu vrijednost CEA. Vrijednosti CEA će rasti ukoliko je primjenjena terapija učinkovita te rasti ako dolazi do progresije bolesti. Ponekad, CEA vrijednosti nisu povišene kod povratne bolesti, ali su povišene vrijednosti CA 19-9, te se one mogu koristiti za praćenje tijeka bolesti.

Ključne riječi: tumorski biljezi; maligne bolesti probavnog sustava; praćenje terapije

Tumor markers in the treatment of malignant gastrointestinal diseases

Zvezdana Špacir-Prskalo

Clinical Institute of Chemistry, University Hospital Sestre Milosrdnice, Zagreb

Corresponding author: zspacir@net.hr

Monoclonal antibodies are used to detect serum antigens associated with specific malignancies. Tumor markers do not have sufficient sensitivity or specificity screening purposes. They are most useful in monitoring response to therapy and detecting early relapse.

Although the CA 19-9 marker was first seen in colorectal cancer, it has become a useful marker for pancreatic cancer. About 85% of people with pancreatic cancer have elevated levels of CA 19-9 (higher than 37 U/mL). The higher the level, the more likely the disease has metastasized. It is also useful in patient follow-up. Patients whose CA 19-9 levels drop to normal after surgery, have a much better outlook than those whose CA 19-9 remains elevated after surgery.

No marker has been developed specifically for stomach (gastric) cancer. Some other digestive cancer markers may be elevated, particularly CEA. If CEA levels are elevated, it can be watched if metastatic gastric cancer is being treated. An elevated CEA before surgery may indicate a poor prognosis. After surgery, the CEA should return to normal levels in 4-6 weeks if the cancer has been entirely removed.

Many doctors follow patients after surgery with periodic CEA tests to detect the return of colon cancer. CEA is also used to follow patients who are being treated for recurrent disease. About 3/4 of these patients will have an elevated CEA. The CEA level will decrease if treatment is effective and rise if cancer progresses. Sometimes, when the CEA is not elevated in patients with recurrent cancer, the CA 19-9 will be, and can be used to monitor the disease.

Key words: tumor markers; malignant gastrointestinal diseases; disease monitoring

Genski biljezi u zloćudnim bolestima probavnog sustava

Mario Štefanović

Klinički zavod za kemiju, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Adresa za dopisivanje: mstefan6@gmail.com

U karcinogenezu je uključeno nekoliko različitih kategorija gena. Na primjer, tumor supresorski geni (TSG – npr. p53 i RB) kada su inaktivirani potiču karcinogenezu, a protoonkogeni (npr. K-RAS), kada su mutirani postaju onkogeni i potiču staničnu proliferaciju. Ostale kategorije uključuju *housekeeping* gene te gene za popravak DNK.

Kolorektalni karcinom (CRC). U nekim tumorima nađene su mutacije gena APC, P53, Ras ili gena koji sudjeluju u popravku krivo sparenih baza (MMR) geni (MSH2, MLH1, MSH6, i PMS2). Analiza mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) također se kod nekih bolesnika pokazala korisnom u dijagnostici, te kao dobar prediktor lošeg odgovora na terapiju 5-fluorouracilom. Pokazatelj loše prognoze je i gubitak dugog kraka kromosoma 18. Promjene u metilaciji TSG također se povezuju s nastankom CRC, a uključuju gene poput P16, APC te mnoge druge. U oko 10% kolorektalnih karcinoma nedugo su pronađene i mutacije gena BRAF.

Adenokarcinom jednjaka. Glavni interes prema biljezima ove vrste tumora usmjeren je na gubitak heterozigotnosti (LOH) gena P53 i RB, kao uzroka inaktivacije njihove tumor supresorske funkcije. Mutacije gena P53 nađene su u 85–89% bolesnika. Mutacije gena P16 su rjeđe, ali njegova prekomjerna metilacija povisuje rizik pretvorbe u displaziju ili adenokarcinom.

Rak gušterače. Mutacije gena K-ras, P53, P16 i mutacije mitohondrijske DNK predstavnici su genskih biljega ove vrste tumora. Predstavnici epigenetskih biljega su aberantne metilacije gena za P16, ciklin D2, TSLC1, SPARC, te nekih drugih. Najopsežnije istraživani genski biljezi su mutacije u genu K-ras i nađene su u većini duktalnih adenokarcinoma, ali za invazivni karcinom nisu specifične i mogu se naći i u bolesnika s kroničnim pankreatitisom, pušača te kod bolesnika sa intraepitelnim neoplastičnim lezijama (PanINs).

Rak želuca. To je drugi najčešći uzrok smrtnosti od raka na svijetu, ali još uvijek se nije pokazao klinički koristan biljeg za rano otkrivanje raka.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, adenokarcinom jednjaka, rak gušterače, rak želuca, APC, p53, K-RAS, RB, P16

Genetic markers in gastrointestinal malignant diseases

Mario Štefanović

Clinical Institute of Chemistry, University hospital „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Croatia

Corresponding author: mstefan6@gmail.com

There are several classes of genes involved in carcinogenesis. For example, Tumor Suppressor Genes (TSG – e.g. p53 and the RB) when inactivated, promote carcinogenesis and protooncogenes (e.g. K-ras), when mutated promote proliferation and become oncogenes. Other classes of genes include the “housekeeping genes” or DNA repair genes.

Colorectal cancer (CRC). Mutations found in some of these tumors include genes for APC, P53, Ras or mutations in mismatch repair (MMR) genes (MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2). Analysis of microsatellite instability (MSI) has also shown to be useful in diagnosis and as a good predictor of 5-fluorouracil mistreatment. Another marker of poor prognosis is the loss of long arm of chromosome 18. The aberrant methylation of TSGs also has been described in CRCs including P16, APC, and many others. BRAF gene mutations also have recently been found in about 10% of colorectal cancers.

Esophageal adenocarcinoma. Main interest in these tumor genetic markers is focused on loss of heterozygosity (LOH) in P53 and the RB gene, as a cause of TSG gene inactivation. P53 gene mutation has been found in 85–89% patients. P16 gene mutations are less frequent, but high prevalence of its hypermethylation, increases the risk of transformation to dysplasia or adenocarcinoma.

Pancreatic cancer. Mutations in K-ras, P53, and P16 genes, as well as in mitochondrial DNA mutations are representatives of genetic markers in this tumor type. Epigenetic representatives are aberrant gene methylation in genes like P16, cyclin D2, TSLC1, SPARC and some others. K-ras mutations have been most extensively studied, and are found in the majority of ductal adenocarcinoma, but are not specific for invasive cancer and could be found in patients with chronic pancreatitis, smokers and in patients with intraepithelial neoplastic lesions (PanINs).

Gastric cancer. This is the second most frequent cause of cancer mortality in the world, but still with no clinically useful biomarker for the early detection.

Keywords: colorectal cancer, esophageal adenocarcinoma, pancreatic cancer, gastric cancer. APC, P53, K-ras, P16

Egzokrina insuficijencija gušterače u bolesnika s ulceroznim kolitisom: procjena s fekalnom elastazom-1

Nadan Rustemović^{1*}, Silvija Čuković-Čavka¹, Marko Brinar¹, Dunja Rogić², Boris Vucelić¹

¹Zavod za gastroenterologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

²Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

*Adresa za dopisivanje: nadan.rustemovic@zg.t-com.hr

Bolesnici s upalnim bolestima crijeva izloženi su riziku za razvoj pankreatitisa i insuficijencije gušterače. Pankreasna elastaza-1 specifični je enzim gušterače koji se ne razgrađuje transportom u crijevima, a korelira s testovima egzokrine funkcije gušterače. Naša su istraživanja pokazala povezanost ulceroznog kolitisa (UK) i insuficijencije gušterače kao bolesti koja se pokazuje izvan crijeva. Stupanj težine bolesti u bolesnika s UK procijenjen je modificiranim kriterijima po Truelovu i Wittu. Bolesnici s UK podvrgnuti su endoskopiji da bi utvrdili stupanj prisutnosti upale u skladu s Baronovom klasifikacijom. Vrijednosti elastaze-1 određene su enzimimunoanalizom (ELISA) u fecesu 48 bolesnika s UK i u 39 zdravih ispitanika. Bolesnici s UK imali su statistički značajno niže vrijednosti fekalne elastaze-1 u odnosu na kontrolnu skupinu (medijani 223 vs. 1171 mg/g; $P = 0,001$). Međutim, nije nađena razlika u vrijednosti elastaze između skupina bolesnika s upalom i onih bez upale, kako je utvrđeno endoskopskom pretragom. Bolesnicima s UK, a bez dokazane upale, nađene su značajno niže vrijednosti fekalne elastaze-1 u usporedbi sa kontrolnom skupinom (medijani 250 vs. 1171 mg/g; $P < 0,001$). Istovremeno, nije nađena povezanost između vrijednosti fekalne elastaze-1 i koncentracije CRP u serumu. Zaključujemo da snižene vrijednosti fekalne elastaze-1 u bolesnika s UK upućuju na moguću povezanost UK i insuficijencije gušterače kao očitovane bolesti izvan crijeva.

Ključne riječi: ulcerozni kolitis; insuficijencija gušterače; fekalna elastaza-1

Pancreatic insufficiency in ulcerative colitis: assessment by fecal elastase-1

Nadan Rustemović^{1*}, Silvija Čuković-Čavka¹, Marko Brinar¹, Dunja Rogić², Boris Vucelić¹

¹Division of Gastroenterology, University Hospital Zagreb, Zagreb

²Clinical Institute for Laboratory Diagnosis, University Hospital Zagreb, Zagreb

*Corresponding author: nadan.rustemovic@zg.t-com.hr

Inflammatory bowel disease patients have a risk of developing pancreatitis as well as pancreatic insufficiency. Pancreatic elastase-1 is a specific pancreatic enzyme not degraded during intestinal transport and correlates with exocrine pancreatic function tests. We investigated the association of ulcerative colitis (UC) and pancreatic insufficiency as an extraintestinal manifestation of the disease. Elastase-1 levels were determined in feces of 48 UC patients and 39 healthy controls. In UC patients, disease severity was graded according to the modified Truelove and Witts criteria. UC patients underwent endoscopy and endoscopic findings were graded according to the Baron score. Levels of elastase-1 were determined using enzymimmunoassay (ELISA). Significantly lower levels of fecal elastase-1 were found in UC patients compared to controls (medians 223 vs. 1171 mg/g; $P < 0.001$). No significant difference in elastase levels was found between patients with and without inflammation on endoscopy criteria. Significantly lower levels of fecal elastase-1 were found in UC patients with no inflammation on endoscopy compared to healthy controls (medians 250 vs. 1171; $P < 0.001$). At the same time, there was no correlation between the value of fecal elastase-1 and CRP concentrations in serum.

Significantly reduced levels of fecal elastase-1 in UC patients suggest that there might be a connection between UC and pancreatic insufficiency as an extraintestinal manifestation of the disease.

Key words: ulcerative colitis; pancreatic insufficiency; fecal elastase-1