

Neopterin serum levels of oncological patients in intensive care

Zahorec R, Setvak D, Misianik J, Kausitz J

Hladiny sérového neopterinu u onkologických pacientov v intenzívnej starostlivosti

Abstract

Zahorec R, Setvak D, Misianik J, Kausitz J:
Neopterin serum levels of oncological patients in intensive care
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (10): 552–557

Background: Elevated neopterin serum levels are associated with diseases that stimulate the cellular immune response. This includes viral infections, autoimmune diseases, transplant rejection and dissemination of certain types of cancer. T-helper lymphocytes and macrophages play a key role in neopterin synthesis. The degree of activation of Th1-lymphocytes is responsible for the production of interferon-gamma and interleukin-2, which stimulate neopterin production in human macrophages.

Design and methods: We have designed a prospective observational study to assess the dynamics of serum neopterin levels in 75 oncological patients during post-surgery period. We measured serum neopterin by means of RIA method (radioimmunoassay) in 50 uncomplicated surgery patients (group A), in 15 complicated surgery patients (group B — abdominal sepsis, peritonitis, ileus) and 10 medical ICU patients (group C). Serum levels of neopterin were measured in 5 consecutive periods: before surgery, after surgery, and on the 1st, 2nd, 3rd postoperative days.

Results: In all groups, we observed gradual elevation of serum neopterin. The lowest values of neopterin were measured in group A in patients with uncomplicated course following surgery: 6,75 nmol/l, 7,67 nmol/l, 8,9 nmol/l, 10,82 nmol/l and 13,66 nmol/l. A significant increase in serum neopterin levels was measured in group B in patients with septic complications during perioperative period: 18,9; 23,2; 26,82; 29,53 and 27,32 nmol/l. High values of neopterin were also measured in medical ICU patients with disseminated cancer and sepsis during ICU stay: 26,1; 58,1; 28,7 and 22,5 nmol/l. We concluded that serum neopterin levels were increased during the post-surgery period. We observed a significant in-

Abstrakt

Záhorec R., Setvák D., Mišianik J., Kaušitz J.:
Hladiny sérového neopterinu u onkologických pacientov v intenzívnej starostlivosti
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 10, s. 552–557

Pozadie: Zvýšené hladiny sérového neopterinu sa pozorujú pri chorobách, kde sa stimuluje bunková imunita ako pri vírusových infekciách, autoimunitných ochoreniach, rejekcii transplantátu a diseminácii niektorých typov malignít. V syntéze neopterinu majú kľúčovú úlohu kooperácia T-pomocných lymfocytov a makrofágov. Stupeň aktivácie T-1 pomocných lymfocytov zodpovedá za produkciu interferónu gama a interleukínu 2, ktoré následne stimulujú syntézu a uvoľnenie neopterinu z ľudských makrofágov.

Návrh štúdie a metódy: Navrhli sme pilotnú pozorovaciu štúdiu na sledovanie dynamiky sérového neopterinu v pooperačnom období u 75 onkologických pacientov. Hladiny neopterinu sa merali pomocou metódy RIA (rádioimunoanalýza) u 50 pacientov s nekomplikovaným pooperačným priebehom (skupina A), u 15 pacientov s komplikovaným pooperačným priebehom a u 10 pacientov s pokročilým nádorovým diseminovaným ochorením (skupina C). Sérové hladiny sa merali v 5 časových úsekoch: pred chirurgickým výkonom (-1), po výkone (0) a 1., 2. a 3. pooperačný deň.

Výsledky: Vo všetkých skupinách sme pozorovali postupný nárast hladiny neopterinu v pooperačnom období. Najnižšie hodnoty boli namerané v skupine A s nekomplikovaným priebehom: 6,75; 7,67; 8,9; 10,82 a 13,66 nmol/l. Významne zvýšené hodnoty neopterinu sme namerali v skupine B u pacientov s komplikovaným pooperačným priebehom: predoperačne 18,9, pooperačne 23,2; 26,82; 29,53 a 27,32 nmol/l. Veľmi vysoké hodnoty sérového neopterinu sme namerali u pacientov s diseminovaným nádorovým ochorením alebo u pacientov so septickými komplikáciami: 26,1; 58,1; 28,8 a 22,5 nmol/l. Uzavreli sme, že sérové hladiny neopterinu sa zvyšujú vo všetkých skupinách onkologických pacientov v pooperačnom období. Významne zvýšené hodnoty neopterinu (1,5–2-násobok nor-

Department of Anaesthesia and Intensive Medicine, Department of Radioimmunoassay, St. Elizabeth's Institute of Oncology, Bratislava. rzahorec@ousa.sk

Address for correspondence: R. Zahorec, MD, PhD, Dpt of Anesthesia and ICU, St. Elizabeth's Institute of Oncology, Heydukova 10, SK-812 50 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.5296 1545, Fax: +421.7.522 3711

Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny a Oddelenie RIA Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave

Adresa: MUDr. R. Záhorec, CSc., Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, Onkologický ústav sv. Alžbety, Heydukova 10, 812 50 Bratislava 1.

crease in serum neopterin in patients with severe systemic infection or sepsis or in patients with cancer progression or dissemination (more than 15—20 nmol/l). Neopterin is a simple, reliable and sensitive parameter of cell-mediated immunity, suitable for early diagnosis of viral, autoimmune and transplantant rejection diseases. Neopterin can be used also for non-specific laboratory monitoring of cancer progression and/or dissemination. (Tab. 3, Fig. 4, Ref. 7.)

Key words: neopterin, ICU oncological patients, post-surgery period.

Rýchla diagnostika príčiny a rozsahu zápalovej odpovede organizmu v kritických stavoch je predpokladom úspešnej liečby onkologických pacientov v intenzívnej starostlivosti. Základný biomedicínsky výskum v uplynulom desaťročí poskytol pre klinicko-laboratórnu prax dva dostupné a spoľahlivé zápalové markery (prokalcitonín a neopterin, BRAHMS Diagnostica, Berlín), ktoré významne pomáhajú v diagnostike bakteriálnych a vírusových systémových zápalových ochorení, ako aj v stanovení pokročilosti malígneho ochorenia. Význam imunitného systému v etiopatogenéze zápalových ochorení, najmä pri rozvoji sepsy a systémovej zápalovej odpovede organizmu na noxu, naďalej zostáva predmetom intenzívneho experimentálneho a klinického výskumu. Zápal je komplexný dej, v ktorom súhrn imuno-kompetentných bielych krviniek zabezpečujú parakrinné produkované cytokíny. Kooperácia medzi imuno-kompetentnými bunkami: lymfocytmi, monocytmi/makrofágmi a neutrofilnými granulocytmi sprostredkovaná cytokínmi sa prejavuje zmenami v počte (kvantite) a vo funkcii (kvalite) jednotlivých subpopulácií lymfocytov, neutrofilov, makrofágov a NK-buniek.

Keď T-pomocné lymfocyty (CD 4+) v procese aktivácie rozpoznajú cudzorodé organizmy napr. vírusy, baktérie, parazity, alebo modifikované vlastné bunkové štruktúry: napr. malígne nádorové bunky, začnú produkovať imunomediátory — cytokíny: interleukíny a interferóny. Kontakt Th1-lymfocytov (označované CD4+, alebo ako T4-lymfocyty) s bunkami niektorých malígnych nádorov, resp. s bunkami napadnutými vírusmi, vedie k syntéze interferónu gama v Th1-lymfocytoch, ktorý spätne pôsobí na makrofágy. Interferón gama vyvoláva produkciu neopterinu v makrofágoch (Fuchs a spol., 1992)

Neopterin je nízkomolekulárna látka, ktorú syntetizujú makrofágy práve po stimulácii interferónom gama. Neopterin (NPT) sa tvorí v makrofágoch primátov pôsobením enzýmu pteridín-GTP-cyklohydrolázy. Syntéza neopterinu (NPT) neodráža len pôsobenie interferónu gama, ale aj účinky iných cytokínov napr. IL-2 na populáciu makrofágov/monocytov. NPT ako nepriamy ukazovateľ bunkovej imunity (funkcie Th1-lymfocytov a ich kooperácie s makrofágmi) má v imunodiagnostike nezastupiteľné miesto. Dôležitý význam má rýchly nárast koncentrácie NPT pri zmenách bunkovej imunity po primárnom inzulte, preto sa využíva v laboratórnej diagnostike akútnych a chronických vírusových ochorení, rejeckii transplantovaných orgánov, pri autoimunitných ochoreniach a pri stanovení progresie nádorových ochorení (Reibneger a spol., 1987). NPT odráža aj mieru imunologicky vyvolaného oxidačného stresu, keďže zosilňuje efekt reaktívnych oxidačných látok, ktoré sa tvoria v makrofágoch a neutrofiloch:

málnych hodnôt) sme pozorovali u pacientov so závažnou systémovou infekciou alebo sepsou, alebo u pacientov s diseminovaným nádorovým ochorením. Neopterin je jednoduchý, dostupný a spoľahlivý laboratórny parameter bunkovej imunity, vhodný na skorú diagnostiku vírusových infekcií, autoimunitných ochorení a rejeckii transplantátov. Neopterin sa môže využiť aj ako nešpecifický laboratórny parameter na monitorovanie progresie a diseminácie niektorých typov nádorových malígnych ochorení. (Tab. 3, obr. 4, lit. 7.)

Kľúčové slová: neopterin, onkologickí pacienti, pooperačné obdobie.

peroxidu vodíka H_2O_2 , HOCL, chloramínu a peroxyinitritov ONOO- (Weiss a spol., 1993). Neopterin moduluje účinok voľných kyslíkových radikálov, zosilňuje ich efekt, zúčastňuje sa na indukciu apoptózy, tlmí účinok erythropoetínu a spoluzodpovedá za anémiu pri chronických zápalových ochoreniach (Schobersberger a spol., 1996). V zdravej populácii sú sérové hladiny neopterinu nízke, nepresahujú 10 nmol/l, len u starších ľudí vo veku nad 75 rokov dosahujú sérové hladiny do 15 nmol/l. Neopterin sa vylučuje močom a jeho polčas v organizme závisí len od renálneho vylučovania. Molekula neopterinu je stabilná, vhodná na denné laboratórne stanovovanie v sére alebo v moči, s využitím vo viacerých klinických odboroch (tab. 1). Významom neopterinu v infekčnej, transplantáčnej a transfúzne medicíne sa komplexne zaoberala Daňová (1998).

Klinicko-laboratórna štúdia mala za cieľ sledovať zmeny hladiny NPT v plazme u onkologických pacientov v pooperačnom období, alebo u pacientov s komplikáciami a/alebo progresiou základného malígneho ochorenia, ktorí boli v intenzívnej starostlivosti.

Materiál a metódy

Od marca roku 1999 do apríla 2000 sme na oddelení intenzívnej medicíny vyšetrovali sérové hladiny neopterinu u 65 chirurgických pacientov (23 mužov a 43 žien vo veku 37—89 rokov), ktorí podstúpili onkochirurgický resekcijný výkon v dutine brušnej z dôvodu kolorektálneho karcinómu, a u 10 nechirurgických onkologických pacientov. Zo 65 pacientov malo nekomplikovaný priebeh 50 pacientov (skupina A), 15 pacientov malo v periooperačnom období komplikácie spôsobené zápalom, peritonitídou alebo ileóznym stavom (skupina B). Neopterin sme sledovali aj u 10 nechirurgických pacientov, ktorí boli v intenzívnej starostlivosti z dôvodu sepsy, systémovej zápalovej odpovede organizmu alebo s diagnózou cirkulačného šoku (skupina C). U operovaných pacientov sme vzorky odoberali nalačno 2 hodiny pred výkonom

Tab. 1. Clinical use of serum neopterin.

Tab. 1. Klinické využitie sérového neopterinu.

Clinical discipline	Diagnostic diseases
Intensive medicine	Acute viral infections
Transplantology	Acute graft rejection
Transfusiology	Viral infection (HIV, CMV, HbsAg)
Oncology	Dissemination of metastasis, progression
Internal medicine	Autoimmune diseases

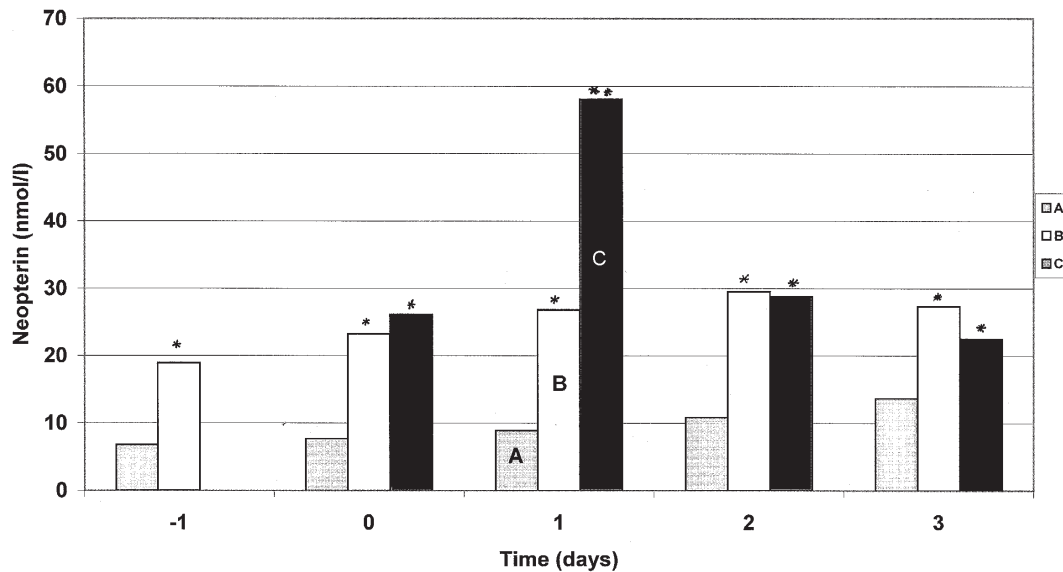


Fig. 1. Average values of serum neopterin levels in ICU oncological patients. Group A — 50 oncological patients after elective colorectal surgery, group B — 15 patients with abdominal sepsis, ileus submitted for urgent surgery, group C — 10 critically ill patients with SIRS, sepsis and disseminated malignancy. Statistical significance of group B, C against control group A * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Obr. 1. Priemerné hodnoty hladiny sérového neopterinu u onkologických pacientov, skupina A — 50 pacientov po elektívnom chirurgickom výkone, skupina B — 15 pacientov po urgentnom chirurgickom výkone pre ileus, abdominálnu sepsu, skupina C — 10 kriticky chorých onkologických pacientov so SIRS a sepsou.

(vzorka -1), 2 hodiny po výkone (vzorka 0) a neskôr vždy ráno o 8. hodine 1.—3. pooperačný deň (vzorky 1, 2, 3). Pri onkologických kritických stavoch sme vzorky odoberali denne vždy ráno o 8. hodine (označené ako vzorky 1, 2, 3), prvé 3 pooperačné dni.

Sérové hladiny neopterinu sa určovali v RIA laboratóriu pomocou rádioaktívne označeného jódu ^{125}I tzv. RIA-metódou, čo je rádioimunoanalytické stanovovanie (RIA laboratórium, vedúci prim. doc. MUDr. J. Kaušitz, CSc.).

Výsledky sme spracovali programom Excell a štatisticky vyhodnotili pomocou programu ANOVA, za štatisticky významné rozdiely sme považovali hladinu významnosti $p < 0,05$.

Všetkým pacientom sa 1. a 3. pooperačný deň odoberali vzorky na kultivačné bakteriologické vyšetrenie (NOÚ Klenová — prim. doc. MUDr. J. Trupl, CSc.). Z laboratórno-technických dôvodov sme neodoberali materiál na virologické a sérologické vyšetrenie.

Tab. 2. Serum neopterin levels (nmol/l) in oncological patients during ICU period.

Tab. 2. Hladiny sérového neopterinu (nmol/l) u onkologických pacientov počas pobytu na ARO.

Group	Period	-1. before surgery	0. after surgery	1st postop. day	2nd postop. day	3rd postop. day
A	50 pts	6,75	7,67	8,90	10,82	13,66
B	15 pts	18,9	23,24	26,82	29,53	27,32
C	10 pts	-	26,08	58,1	28,77	22,48

Average values of serum neopterin in nmol/l in group A — uncomplicated course, group B — complicated postsurgery period, group C — complicated medical ICU oncological patients (see Fig. 1).

Výsledky

Sérové hladiny NPT sme vyhodnotili u všetkých 65 chirurgických pacientov v operačný deň (vzorky -1, 0) a prvé tri pooperačné dni (vzorky 1, 2, 3). Zistili sme postupný nárast sérovej hladiny NPT z normálnych hodnôt na mierne zvýšené hodnoty (nad 10 nmol/l), čo môže svedčiť o neskoršom náraste bunkovej imunity T4-lymfocytov a makrofágov v pooperačnom období (skupina A+B spolu: vzorka -1: 9,27 nmol/l, vzorka 0: 9,63 nmol/l, vzorka 1: 12,03 nmol/l, vzorka 2: 12,90 nmol/l, vzorka 3: 15,71 nmol/l). Hladiny sérového neopterinu dosiahli vrchol 3. pooperačný deň (3.-15,71 nmol/l). Dynamika hladiny sérového NPT všetkých 75 pacientov v pooperačnom období znázorňuje tabuľka 2 a obrázok 1, kde sme porovnali priemerné hodnoty sérového neopterinu medzi skupinami A, B a C. Rizikové skupiny pacientov (B a C) mali významne vyššie hodnoty neopterinu v sére oproti skupine A — nekomplikovaných onkologických pacientov, s normálnym pooperačným priebehom (obr. 1).

Skupina A - 50 onkochirurgických pacientov s nekomplikovaným priebehom dosiahlo v pooperačnom období nasledovné hodnoty: -1: 6,75 nmol/l, 0: operačný deň 7,67 nmol/l, 1: 1. pooperačný deň 8,9 nmol/l, 2: 2. pooperačný deň 10,82 nmol/l a 3: 3. pooperačný deň 13,66 nmol/l (obr. 2). Oproti predoperačným hodnotám došlo na 3. pooperačný deň k štatisticky významnému zvýšeniu hladiny neopterinu.

Ďalej sme sledovali dynamiku zmien sérovej hladiny neopterinu v pooperačnom období u komplikovaných onkologických pacientov (skupina B) (obr. 3) s progresiou malígneho procesu, resp. komplikovaných systémovou infekciou alebo abdominálnym

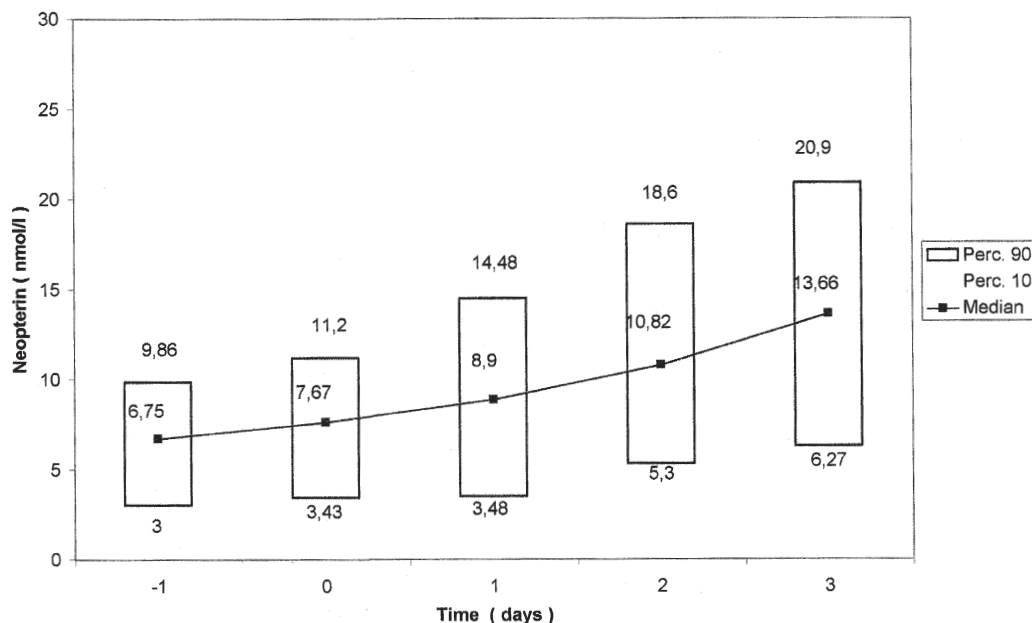


Fig. 2. Serial changes in serum neopterin levels after elective abdominal surgery. Values are expressed as a median and 10 % and 90 % percentil of all values.

Obr. 2. Zmeny sérovej hladiny neopterinu po plánovaných brušných chirurgických výkonoch u 50 pacientov s nekomplikovaným pooperačným priebehom. Hodnoty sú vyjadrené ako medián, ohraničené 10 a 90 percentilovou hranicou.

abscesom. Všetci pacienti s generalizovaným onkologickým ochorením mali už vstupné hladiny NPT signifikantne zvýšené, vzorky -1 nad 15 nmol/l, ktoré v pooperačnom období narastali, vrchol dosahovali väčšinou už 2. pooperačný deň (vzorka 2: 29,53 nmol/l). Na obrázku 2 sme porovnali dynamiku neopterinu pri nekomplikovaných pooperačných stavoch (skupina A), kde pozorujeme mierny pomalý nárast NPT v pooperačnom období až do 3. pooperačného dňa. Komplikovaní pacienti s progresiou a generalizáciou onkologického ochorenia presahovali sérové hodnoty hranicu 20 nmol/l už od 1. pooperačného dňa a vrchol dosiahli 2. pooperačný deň (obr. 3) (vzorka 2: 25,4 nmol/l).

Napokon sme sledovali dynamiku séroveho NPT v 10 kritických stavoch s diagnózou sepsy, peritonitídy alebo syndrómu systémovej zápalovej odpovede organizmu (SIRS — systemic inflammatory response syndrome). Pretože súbor (skupina C) (obr. 4) sa skladá len z 10 pacientov a u niektorých sa podarilo uskutočniť len 1—2 odbery, štatistika nedovoľuje robiť hlbšie závery, treba však zvýrazniť klinicko-laboratórne pozorovanie, podľa ktorého hladiny NPT nad 50 nmol/l pri onkologických kritických stavoch boli spojené so zlým klinickým stavom (SOFA skóre viac ako 5, APACHE viac ako 15 bodov), nepriaznivou prognózou a skorou mortalitou do 30 dní — až 50 % mortalita (tab. 3). Dynamika neopterinu v sére pri kritických stavoch je znázornená na obrázku 4.

Diskusia

Neopterin je nový laboratórny parameter, ktorý informuje o stave bunkovej imunity, o priebehu vírusovej infekcie (HIV,

CMV, hepatitída B, C), o generalizácii a progresii niektorých typov malígnych nádorov a rejeckii transplantovaných orgánov. Neopterin — marker tvorený makrofágmi, je stabilný, citlivý, ale nešpecifický ukazovateľ bunkovej imunity, ktorý odzrkadľuje kooperáciu T4-lymfocytov a makrofágov v boji proti víruso-

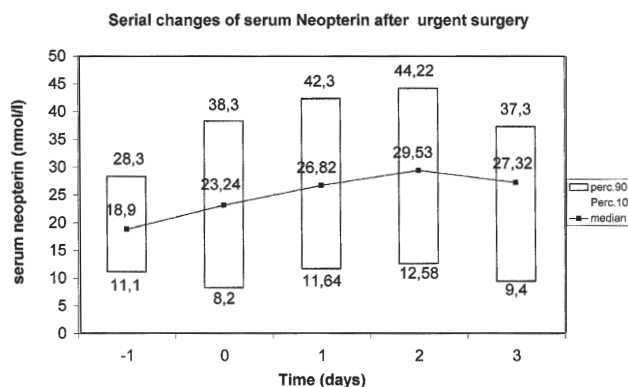


Fig. 3. Serial changes in serum neopterin levels after urgent surgery in 15 oncological patients with ileus or complicated abdominal sepsis.

Obr. 3. Zmeny hladiny séroveho neopterinu po urgentnom chirurgickom výkone, u 5 onkologických pacientov s ileom alebo abdominálnou sepsou s komplikovaným pooperačným priebehom.

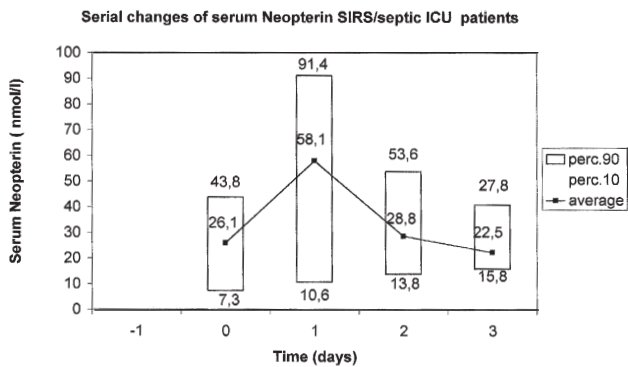


Fig. 4. Serial changes in serum neopterin levels in critically ill oncological patients.

Obr. 4. Zmeny hladiny sérového neopterinu u kritických onkologických pacientov.

vej infekcii, nádorovému malígnemu ochoreniu, ale aj proti vlastným štruktúram organizmu: autoimunitné ochorenia — reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, sclerosis multiplex a transplantátom. Oproti cytokínom, ktoré majú krátky polčas života a vyznačujú sa vysokou variabilitou, laboratórnou a ekonomickou náročnosťou stanovovania, je neopterin naopak veľmi výhodný pre svoju stabilitu, vysokú senzitivnosť, dostupnosť a metodickú jednoduchosť. Neopterin sa vylučuje močom, a preto môže byť stanovovaný aj v moči vo vzťahu ku kreatinínii (pomer neopterin/kreatinín).

V prezentovanej pilotnej štúdií sme sledovali dynamiku sérového NPT v pooperačnom období u nekomplikovaných a komplikovaných onkologických pacientov. V oboch skupinách sme pozorovali nárast sérovej hladiny NPT v pooperačnom období, ktorý vrcholil medzi 2. a 3. pooperačným dňom. Nárast nesúvisel s poruchou vylučovania moču (kreatinémia a kreatinúria sa v pooperačnom období významne nemenili), preto ich možno pripísať nárastu bunkovej imunity, postupnému zvýšeniu aktivity T4-pomocných lymfocytov a makrofágov a imunologicky vyvolanému oxidačnému stresu v neskoršom pooperačnom období (po 48—72 hodinách), pretože neopterin plní aj funkciu zosilňovača radikálnych cytotoxických reakcií (Weiss a spol., 1991).

Pozorovanie postupného nárastu sérovej hladiny neopterinu v pooperačnom období podporuje známy jav, že v bezprostrednom pooperačnom období (12—24 hodín po výkone) dochádza najprv k depresii bunkovej imunity, ktorá sa prejavuje poklesom celkového počtu cirkulujúcich lymfocytov (o 30—80 %) a zmenou pomeru T4- a T8-lymfocytov (Dionigi a spol., 1994). Bifázická odpoveď imunitného systému na operačný, traumatický alebo popáleninový stres sa prejavuje v bezprostrednom období prudkým poklesom počtu T4-pomocných lymfocytov a zníženou produkciou IL-2 a interferónu gama T4-lymfocytmi a naopak zvýšenou syntézou IL-5 (Hunt a spol., 1998), s neskorším nasledovaným nárastom populácie T4-lymfocytov v počte i aktivite, ktorá sa upravuje po 4—5 dňoch a maximum nárastu dosiahne po 10—14 dňoch v závislosti od veľkosti poškodenia, traumy, resp. schopnosti imunitného systému vysporiadať sa so záťažou (stresom).

Tab. 3. Serum Neopterin in Medical Oncological ICU patients (nmol/l).
Tab. 3. Sérový neopterin u nechirurgických onkologických kritických pacientov (nmol/l).

Gender	Dg	1st ICU d	2nd ICU d	3rd ICU d	Outcome
M	pancreat.ac	7,6	16,1	19,4	Survived
W	septic shock	32,6	—	—	Died
W	polytrauma	15,5	16,0	—	Survived
W	septic shock	52,6	—	316	Died
W	SIRS	46	—	86,1	Died
W	SIRS/sepsis	32	40,6	32,9	Survived
M	severe sepsis	35,3	44,8	56,5	Died
M	sepsis	20	27,2	25,5	Survived
M	haem.shock	19,9	22,4	26,2	Died
W	severe sepsis	19,8	35,9	38	Survived

Ďalším výsledkom observačnej štúdie boli významne zvýšené hodnoty neopterinu u pacientov s generalizovaným nádorovým ochorením (mnohopočetné metastázy), ktoré presahovali hranicu 15—20 nmol/l. Sérové hodnoty neopterinu sa významne zvyšovali aj u pacientov, ktorí boli v ťažkej sepe, mali peritonitídu alebo SIRS. Nález zvýšených hodnôt neopterinu nad 20—25 nmol/l svedčí o mohutnej, ale oneskorenej aktivizácii makrofágov počas zápalovej odpovede imunitného systému na bakteriálny zápal (skupina komplikovaných chirurgických pacientov, vzostup po 2—3 dňoch (obr. 3), a skupina onkologických kritických stavov, po 1—2 dňoch (tab. 3, obr. 4). Treba zdôrazniť, že kým prokalcitonín je zápalový marker, ktorý reaguje na systémový bakteriálny zápal rýchlo (za 12—24 hodín) a veľmi prudko: 50—1000-násobné zvýšenie oproti fyziologickým hodnotám (Setvák a Záhořec, 2000), neopterin tak reaguje na primárne vírusové infekcie, resp. reakciu transplantátu. Pre diferenciálnu diagnostiku bakteriálneho, resp. vírusového systémového zápalu je výhodné vykonávať súčasne vyšetrovanie sérového prokalcitonínu i neopterinu denne a sledovať dynamiku hodnôt u pacientov v intenzívnej starostlivosti.

Vysoké hodnoty oboch parametrov (neopterin nad 50 nmol/l, prokalcitonín nad 10 ng/ml) svedčia o klinickej závažnosti zápalu, resp. sepsy a o zlej prognóze pacienta.

Neopterin je senzitivný index bunkovej imunitnej odpovede sprostredkovej interferónom gama, ktorý signalizuje prítomnosť patologického procesu v organizme. Pomáha v rýchlej orientácii v diferenciálnodiagnostickom procese, napr. u pacienta po transplantácii rýchly vzostup sérového NPT môže svedčiť buď o oportúnnej vírusovej infekcii (napr. cytomegalovírusom — CMV) alebo o akútnej reakcii transplantátu. Vzostup hladiny NPT v sére predbieha sérodiagnostiku vírusového ochorenia, resp. aj klinické príznaky reakcie transplantátu. Vírusové infekcie pri kritických stavoch v intenzívnej starostlivosti sú neskoro a zle rozpoznateľnou skupinou komplikujúcich diagnóz. Z týchto dôvodov by sa denné určovanie neopterinu v sére a moči kritických pacientov malo stať súčasťou rutínnej laboratórnej diagnostiky na oddeleniach intenzívnej starostlivosti.

Záver

Spôľahlivosť neopterinu ako markera zápalu sme overovali v pilotnej pozorovacej štúdií.

Na skupine 75 onkologických pacientov v intenzívnej starostlivosti sme sledovali dynamiku sérových hodnôt neopterinu na báze denného vyšetovania vždy ráno. Neopterin sa osvedčil ako vhodný, dostupný a senzitívny zápalový parameter, ktorý odráža mieru imunitnej odpovede makrofágov na chirurgický výkon (neopterin ako amplifikátor oxidačného stresu), na prot-rahovaný a závažný bakteriálny zápal (oneskorený vzostup NPT o 3—4 dni), resp. na progresiu onkologického ochorenia. Využitie určovania neopterinu v intenzívnej medicíne je omnoho širšie (diagnostika akútnych vírusových infekcií, rejekcií transplantátov, rozvoj autoimunitných ochorení), vyžaduje však koreláciu s klinickým stavom pacienta a použitie komplementárnych klinicko-laboratórných metód na spresnenie diagnózy. Prvé pozorovania ukazujú, že neopterin možno využiť nielen na diagnostiku, ale aj na sledovanie dynamiky zápalového a nádorového ochorenia a ich prognózu.

Literatúra

Daňová K.: Neopterin a jeho klinický význam. *Lek. Obzor*, 47, 1998, s. 117—120.

Dionigi R., Dominioni L., Benevento G., Giudice G., Cuffari S., Bordonone N., Caravati F.: Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepato-Gastroenterol.*, 41, 1994, s. 471—476.

Fuchs D., Weiss G., Reibnegger H.: The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant diseases. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 29, 1992, s. 304—341.

Hunt J.P., Hunter C.T., Brownstein M.R., Giannopoulos A., Hultman C.S., deSerres S., Bracey L.: The effector component of the cytotoxic t-lymphocyte response has a biphasic pattern after burn injury. *J. Surg. Res.*, 80, 1998, s. 243—251.

Reibnegger G., Hetzel H., Fuchs D.: Clinical significance of neopterin for prognosis and follow-up in ovarian cancer. *Cancer Res.*, 47, 1987, s. 4977—4981.

Schoebersberger W., Hoffmann G., Hobisch-Hagen K.: Neopterin and 7,8-dihydroneopterin induce apoptosis in the rat alveolar epithelial cell line L2. *FEBS Lett.*, 397, 1996, s. 12—16.

Setvák D., Záhorec R., Mišianik J.: Procalcitonin — marker zápalovej odpovede u kritických stavov. *Anesteziol. Neodkl. Péče*, 10, 2000, s. 221—225.

Weiss G., Fuchs D., Hausen A.: Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chloride species. *FEBS Lett.*, 321, 1993, s. 89—92.

Received June 7, 2000.

Accepted October 20, 2000.