

NEOPTERÍN A JEHO KLINICKÝ VÝZNAM

Katarína DAŇOVÁ

(Z Oddelenia klinickej biochémie, Slovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave, primár prof. MUDr. I. Pechán, DrSc.)

Neopterín, syntetizovaný a uvoľňovaný ľudskými monocytmi/makrofágmi po stimulácii interferónom gama, je citlivý marker aktivity imunitného systému. Práca prehľadne uvádza dostupné poznatky týkajúce sa neopterínu. Porovnaním literárnych údajov o užitočnosti stanovenia NPT vymedzuje oblasti klinickej aplikácie tohto parametra.

Kľúčové slová: neopterín – transplantácie – autoimúnne ochorenia – malignity – transfúzna medicína.

Úvod

Neopterín (D-erytroneopterín alebo 2-amino-4-hydroxy-6-(D-erythro-1', 2', 3'-trihydroxy-propyl)-pteridín) (NPT) bol prvýkrát izolovaný v roku 1963 z materskej včelej kašičky a zo včiel. O štyri roky neskôr sa podarilo *Saturaiovi a Gotovi* objaviť tú istú chemickú substanciu v ľudskom moči (1). Spolu s biopterínom, izoxantopterínom, sepiapterínom, xantopterínom, kyselinou listovou, riboflavínom a metanopterínom patria medzi pteridíny. Tie tvoria skupinu biheterocyklických zlúčenín odvodených z pyrazínu zlúčeného s pyrimidínom (2). Biosyntéza pteridínov sa začína z guanozín-trifosfátu. Intermediárny produkt 7, 8-dihydroneopterín-trifosfát je kľúčovým prekursorom biosyntézy kyseliny listovej, riboflavínu, metanopterínu, tetrahydrobiopterínu a neopterínu. Evolúciou stratili cicavce schopnosť syntetizovať kyselinu listovú, ale zachovali si schopnosť syntetizovať pteríny, ako je tetrahydrobiopterín, neopterín a molybdopterín (1). Imunitný systém rozlišuje štruktúru nie vlastnú, t.j. modifikovanú celulárnu štruktúru – bunky napadnuté vírusom s expresiou vírusových antigénov na povrch buniek, cudzie bunky po alotransplantácii, malígne zmenené bunky. Všetky tieto aktivačné stimuly spôsobujú uvoľnenie cytokínov z buniek krvi. Cytokíny sú signálne látky celulárneho pôvodu. Patria k nim interleukíny, interferóny, cytotoxíny, kolónie-stimulujúce faktory a iné rastové faktory. Na rozdiel od hormónov pôsobia len na najkratších vzdialenostiach. Z hľadiska chemickej štruktúry ide väčšinou o glykoproteíny, menej o jednoduché proteíny (1, 2, 3). Ukázalo sa, že pre tvorbu a uvoľňovanie NPT sú kľúčovými cytokínmi INF- γ a TNF- α . Makrofágy a monocyty sú najväčším zdrojom NPT a INF- γ najsilnejším stimulom pre produkciu NPT týmito bunkami (1, 4).

Metódy stanovenia neopterínu

V súčasnosti sa na stanovenie NPT v biologických tekutinách používa: HPLC bez oxidačnej prípravy vzorky alebo s oxidačnou prípravou vzorky, EIA a RIA (1). V r. 1993 uviedol *Rautenberg a spoluprac.* údaje o senzitivnej metóde EIA na stanovenie NPT v sére. Zakladá sa na princípe kompetitívnej EIA. Podľa autorov test umožňuje presné stanovenie NPT v sére a hodí sa teda pre rutinnú prax (5).

Referenčné hodnoty neopterínu v moči. V porovnaní s inými biologickými tekutinami moč nemá konštantný obsah vody. Z tohto dôvodu sa odporúča stanovovať NPT v zbiera-

nom 24-hodinovom moči. Niekedy sa táto podmienka nedá dodržať. *Auzeby a spoluprac.* (cit. podľa 1) uvádzajú ako ďalšiu možnosť zber prvého ranného moču. Kreatinín sa vylučuje do moču v celkovo konštantnom množstve, preto sa používa pomer NPT/kreatinín. Uvedený pomer je konštantný dlhší čas u zdravých jedincov a prakticky nezávisí od príjmu alebo straty vody. Muži majú normálne väčšiu svalovú hmotu než ženy, preto existuje závislosť pomeru NPT/kreatinín od veku a pohlavia. Ženy vykazujú vyššie hodnoty pomeru NPT/kreatinín. Používa sa jednotka $\mu\text{mol/mol}$ kreatinínu (1) (tab. 1).

Referenčné hodnoty neopterínu v sére. Na rozdiel od referenčných hodnôt NPT v moči neexistuje závislosť hladín NPT v sére na pohlaví, ale iba na veku (podľa 1) (tab. 2). Viacerí autori potvrdili závislosť hladiny NPT od veku a zistili vyššie hladiny u bielej rasy než u čiernej (5,06 nmol/l vs 4,49 nmol/l) (6). Koncentrácia NPT v sére sa udáva v nmol/l.

Referenčné hodnoty neopterínu v cerebrospinálnom likvore. Tabuľka 3 porovnáva normálne hodnoty NPT v sére a v cerebrospinálnom likvore (nmol/l); hladiny NPT sú o niečo vyššie než v sére (1).

Neopterín v orgánovej transplantácii

Silnou zbraňou modernej medicíny sa stala náhrada malfunkčných orgánov a tkanív. Napriek významným pokrokom transplantáčnej medicíny dosiahnutým počas posledných ro-

Tabuľka 1. Koncentrácie neopterínu v moči u zdravých osôb ($\mu\text{mol/mol}$ kreatinínu) (podľa 1)

Vek	Pohlavie	N	Aritmetický priemer/SD	Horná hranica normy
0 – 3 dni	m, ž	13	972 (661)	–
4 dni	m, ž	21	1510 (641)	–
5 dní	m, ž	15	1602 (657)	–
1 mesiac	m, ž	9	906 (527)	–
3 – 8 mesiacov	m, ž	4	560 (53)	–
1 – 4 roky	m, ž	13	267 (94)	432
4 – 7 rokov	m, ž	25	226 (76)	405
7 – 12 rokov	m, ž	55	181 (73)	374
12 – 15 rokov	m, ž	45	171 (73)	343
15 – 18 rokov	m, ž	11	144 (65)	320
18 – 25 rokov	m	42	123 (30)	195
26 – 35 rokov	m	29	101 (33)	182
36 – 45 rokov	m	41	109 (28)	176
46 – 55 rokov	m	32	105 (36)	197
56 – 65 rokov	m	31	119 (39)	218
> 65 rokov	m	33	133 (38)	229
18 – 25 rokov	ž	55	128 (33)	208
26 – 35 rokov	ž	28	124 (33)	209
36 – 45 rokov	ž	31	140 (39)	239
46 – 55 rokov	ž	28	147 (32)	229
56 – 65 rokov	ž	26	156 (35)	249
> 65 rokov	ž	41	151(40)	251

Vysvetlivky: m – muži, ž – ženy

Tabuľka 2. Koncentrácia neopterínu v sére zdravých osôb (nmol/l) (podľa 1)

Vek (roky)	Pohlavie	N	Aritmetický priemer/SE	Horná hranica 95 percentilu
0 – 18	m, ž	263	6,78 (0,22)	13,5
19 – 75	m, ž	359	5,34 (0,14)	8,7
> 75	m, ž	40	9,67 (0,79)	19,0

Vysvetlivky: m – muži, ž – ženy

Tabuľka 3. Koncentrácie neopterínu v sére a v cerebrospinálnom likvore (CSF) u zdravých osôb (nmol/l) (podľa 1)

Autor	CSF	Sérum
<i>Fredrikson a spoluprac., 1987 (N = 19)</i>		
Rozmedzie	1,25 – 3,30	2,30 – 9,80
Aritmetický priemer	1,6	4,7
SD	0,6	2,1
Medián	1,25	4,3
<i>Griffin a spoluprac., 1991 (N = 46)</i>		
Aritmetický priemer	8,8	9,3
SD	2,6	0,8

Vysvetlivky: CSF = mozgomiešňový mok

kov zostáva rejekcia transplantátov naďalej vážnym problémom. Jedným z mnohých lymfokínov vylučovaných v skoréj fáze interakcie medzi organizmom a štepom je INF- γ . V ďalšom slede pôsobí na makrofágy, z ktorých sa uvoľňuje NPT. Rejekcia transplantovaných tkanív a orgánov nie je jediným imunologickým problémom. Vzhľadom k potrebnej supresii imunitného systému recipienta je infekcia vážnou komplikáciou, zvyšujúcou morbiditu a mortalitu pacientov. Niekoľko nezávislých pracovných skupín potvrdilo, že stanovenie koncentrácie NPT v telových tekutinách príjemcov štepov má klinický význam z hľadiska krátkodobej prognózy počas imunologických komplikácií, ako je rejekcia a infekcia (1, 2, 5, 7).

Transplantácia obličiek a neopterín v moči. Koncentrácia NPT v moči je citlivý prostriedok na monitorovanie stavu imunity štepu. U väčšiny pacientov predchádza rejekciu a infekciu významný vzostup koncentrácie NPT; úspešnosť imunosupresívnej bolusovej liečby alebo vyliečenie infekcie idú s poklesom koncentrácie NPT v moči. Hladina NPT v moči nie je zvýšená na rozdiel od hladiny NPT v sére v prípade nefrotoxicity. Môže byť teda užitočným markerom na rozlíšenie akútnej rejekcie od epizódy nefrotoxicity (7, 8).

Koncentrácie NPT v moči u pacientov bez imunologických komplikácií sú vo všeobecnosti nízke a stabilné, s priemernou hodnotou okolo 200 μ mol/mol kreatinínu. Zvýšenie exkrécie NPT sa pozoruje niekoľko dní pred klinickou manifestáciou rejekcie. Skorá diagnostika rejekcie umožní skorú špecifickú liečbu, ktorou sa predídne príliš veľkému poškodeniu štepu. Tým sa zlepší krátkodobá a dlhodobá prognóza pacienta. Pri nízkom a stabilnom NPT v moči sú imunologické komplikácie takmer nepravdepodobné (1). Počas vírusových a niekedy bakteriálnych infekcií sú hladiny NPT v moči u pacientov po transplantácii obličky dokonca vyššie než len počas "čistej" rejekcie (cit. podľa 1). Denné monitorovanie NPT v moči, sérového amyloidu A a anafylatoxínu C5a v moči umožňuje diferenciáciu medzi vírusovou infekciou a rejekciou štepu (9). Stanovenie exkrécie NPT u pacientov po transplantácii dáva informáciu nielen o imunitnom stave pacienta, ale aj pomáha kategorizovať pacientov do rozdielnych rizikových skupín, pre ktoré platia rozdielne schémy imunosupresívnej liečby (1).

Transplantácia obličiek a neopterín v sére. U pacientov bez imunologických komplikácií iniciálne zvýšené hladiny NPT v sére rýchlo klesajú (z 80 nmol/l na 30 nmol/l v priebehu jedného týždňa po operácii) a zostávajú stabilné, hoci sú vyššie než u zdravých jedincov (cit. podľa 1). Podobné výsledky získali *Kameoka a spoluprac.* (8). Stanovenie hladiny NPT v sére u pacientov po transplantácii obličky je prakticky rovnako vhodné ako stanovenie NPT v moči s tým, že renálnu funkciu treba zohľadniť použitím vzťahu NPT/kreatinín v sére (1).

Transplantácia pečene a neopterín. Stanovenie NPT v sére a v moči po transplantácii pečene je užitočné na predikciu rizika imunologických komplikácií. Pacienti po hepatálnej transplantácii vykazujú významne zvýšené koncentrácie NPT v moči s vrcholom okolo 7. dňa po transplantácii. Ak nastanú imunologické komplikácie, mení sa hladina NPT rovnako ako v prípade imunologických komplikácií pri renálnej transplantácii (1). Pri vážnych infekciách po transplantácii pečene boli priemerné hodnoty NPT, sTNF-RII a kyseliny hyalurónovej v sére významne zvýšené. Vzostup NPT a sTNF-RII bol vyšší u pacientov s letálnou infekciou v porovnaní s vážnou infekciou (10). Rutinné monitorovanie týchto parametrov môže zlepšiť súčasné diagnostické možnosti a viesť k skoréj detekcii rizikových pacientov po transplantácii pečene, a tým ovplyvňovať zmenu terapeutického postupu pri rejekcii a infekcii (10, 11).

Transplantácia srdca a neopterín. Napriek značnému pokroku, dosiahnutému za minulé roky pri transplantácii srdca, zostáva rejekcia vážnou komplikáciou. Endomyokardiálna biopsia si udržala rolu zlatého štandardu v diagnostike rejekcie. Neopterín sa dá opäť použiť ako marker imunologickej komplikácie (cit. podľa 1). Odporúča sa denne monitorovať hladiny NPT a kreatinínu v moči. Keď u hemodynamicky stabilných pacientov nie je zmena pomeru NPT/kreatinín významná, endomyokardiálna biopsia nemusí byť potrebná (12). Výška hladiny NPT rozhodne o potrebe endomyokardiálnej biopsie pri transplantácii srdca. Zvyšujúca sa hladina je vážnym znakom prebiehajúcej imunologickej komplikácie a na ďalšiu diferenciáciu je potrebná endomyokardiálna biopsia (1). Rozlíšenie medzi akútnou rejekciou a infekciou len na základe stanovenia hladiny NPT nie je možné (13). Rejekcia je pravdepodobná, keď exkrécia NPT a hladina beta-2-mikroglobulínu v sére stúpa. Ak exkrécia NPT zostáva stabilná a hladina beta-2-mikroglobulínu stúpa v súhlase s hladinou kreatinínu v sére, poukazuje to na zhoršenú renálnu funkciu (cit. podľa 1).

Transplantácia kostnej drene a neopterín. Transplantácia kostnej drene sa stala prostriedkom v liečbe hemopoetických malignít. Úplná deštrukcia hostiteľského imunitného systému v predtransplantačnom období (masívna chemoterapia, celotelové ožiarenie) pokračuje transplantáciou hemopoetických buniek darcu. Keďže nový imunitný systém pochádza od darcu, nejde o zvyčajnú rejekciu hostiteľ versus štep, ale štep versus hostiteľ. Ak hladinu NPT v moči pred transplantáciou označíme 100 %, po chemoterapii cyklofosfamidom stúpne na 250 %. Potom po celotelovom ožiarení a v súlade s drastickým poklesom počtu cirkulujúcich leukocytov klesá asi na 70 %. Ďalej hladina NPT stúpa, dosahujúc 200 % v prvých dvoch dňoch. Ak sa nevyskytnú imunologické komplikácie, exkrécia NPT vzrastá ešte 1 – 2 dni (300 – 400 %) a potom nepretržite klesá a normalizuje sa, ak sa nevyskytnú komplikácie. Infekcia počas aplázie kostnej drene neindukuje výraznú eleváciu NPT (1).

Neopterín pri autoimúnnych a zápalových ochoreniach. Koncentrácie NPT v moči pacientov s reumatoidnou artritídou sú signifikantne vyššie než u pacientov s osteoartritídou bez imunologického vzplanutia (1). Poznatok o signifikantnej a pozitívnej korelácii medzi koncentráciou NPT v synoviálnej tekutine a systémovou aktivitou choroby (12) potvrdil význam stanovenia NPT pri posudzovaní klinického štádia a úspešnosti liečby.

Podobne v prípade lupus erythematosus sa zistilo (13, 14), že koncentrácie NPT v sére a v moči sú užitočnými nezávislými ukazovateľmi aktivity choroby, signifikantne korelujú s jej kolísaním. Sú vhodné na monitorovanie antiinflamačnej liečby, ktorej úspešnosť sa odrazí v poklese hladiny NPT.

Dôležitým pomocníkom pri stanovení prognózy a liečby sarkoidózy je NPT (15). Posledné roky priniesli mnohé poznatky o tom, že imunitné fenomény hrajú hlavnú úlohu v progresívnej demyelinizácii pri sclerosis multiplex (1). Exkrécia NPT močom je zvýšená pri progredujúcej a relapsujúcej sclerosis multiplex (16) a hladina NPT v mozgomiechovom moku koreluje s aktivitou choroby u asymptomatických pacientov (17).

Neopterín a malígne ochorenia. Pri malígnej premene bunky sa stáva povrchová štruktúra bunky odlišnou od normálnych buniek. Vysoké koncentrácie NPT nepochádzajú z tumorových buniek, ale poukazujú na spustenie kaskády imunitnej aktivity (1). Spoločnou vlastnosťou hematologických malignít je, že v aktívnom štádiu sú vo všeobecnosti zvýšené hladiny NPT. Koncentrácia NPT v moči je dôležitou prognostickou informáciou o priebehu hematologickej malignity. O korelácii NPT v moči s INF- γ existujú v literatúre rozdielne údaje (1, 18).

Predoperačné stanovenie NPT v sére pomáha rozlišovať medzi malígnymi a benígnymi **tumormi ovária**. Kombinácia CA 125 a NPT vykazuje lepšiu senzitivitu v diagnostike ovariálneho karcinómu ako NPT samotný (19, 20). V literatúre existujú odlišné názory na použitie NPT pri monitorovaní stavu pacienta s **karcinómom obličky** (1, 21). *Stamey a spoluprac.* (22) hodnotia NPT ako nešpecifický tumorový marker, ktorý má vzťah ku krátkodobej prognóze pacienta s **karcinómom prostaty**. Podobne nejednoznačne ako pri karcinóme obličky aj v prípade karcinómu pľúc vyznievajú názory na jeho význam z hľadiska prognózy pacienta (1, 23).

Z prognostického pohľadu je koncentrácia NPT v moči u pacientov s **adenokarcinómom hrubého čreva** štatisticky nezávislý ukazovateľ (24). Samotný chirurgický výkon má za následok zvýšenie hladiny NPT. To poukazuje na vplyv chirurgickej traumy na hladinu NPT; zvýšenie hladiny NPT možno pozorovať aj u iných pacientov po chirurgických zárokoch bez ohľadu na príčinu invazívnej liečby (cit. podľa 1).

Hladiny NPT počas malígnej choroby odrážajú interakciu medzi rakovinovými bunkami a hostiteľskými bunkami. Niet dôkazu o tom, že by rakovinové bunky vylučovali zvýšené množstvo NPT. Koncentrácie NPT sú zvýšené v závislosti od typu tumoru, miesta a rozsahu malígneho procesu. Stanovenie NPT v sére a v moči dáva signifikantnú a klinicky dôležitú informáciu o stave imunity pacienta. Neopterín nie je vo všeobecnosti užitočný ako skriningový marker pre skorú diagnostiku malignity, v skorých štádiách je diagnostická senzitivita veľmi nízka (s výnimkou hematologických malignít, pri ktorých sú detegovateľné zvýšené hladiny v skorých štádiách). Je vhodnejší na monitorovanie stavu pacienta a hodnotenie jeho prognózy. Napriek tomu, že nie je tumorovým markerom, svojím úzkym vzťahom s fenoménmi imunitnej aktivity prispieva k rozšíreniu informácie o stave pacienta (1, 2, 5).

Neopterín a infekčné ochorenia. Rozsiahla štúdia týkajúca sa exkrécie NPT močom (1) u pacientov s rôznymi formami **vírusových hepatítid** ukázala, že prítomnosť samotného HB_s antigénu nespôsobuje vo všeobecnosti zvýšenie hladiny NPT, zatiaľ čo symptomatická hepatitída typu B sa spája so zvýšením exkrécie NPT. Existuje pozitívna korelácia medzi výškou hladiny NPT a klinickou závažnosťou hepatitídy; pacienti s akútnou hepatitídou typu B mali najvyššie hladiny NPT, za nimi nasledovali pacienti s chronickou agresívnou a nakoniec s chronickou perzistujúcou hepatitídou typu B. Zistila sa signifikantne pozitívna korelácia medzi koncentráciou NPT a enzymatickou aktivitou alanínaminotransferázy. *Daito a spoluprac.* (25) dopĺňajú, že NPT v sére a v moči sa dá použiť ako marker celulóvej imunity počas liečby interferónom pri chronickej aktívnej hepatitíde typu B. Fakt, že NPT je citlivý marker v prípade hepatitídy typu C, možno využiť v transfúznej medicíne (1).

Zvýšenie hladiny NPT v rámci bežných vírusových ochorení, ako sú **parotitis epidemica, varicella, rubeola a influenza** prvýkrát zaznamenali *Wachter a spoluprac.* v r. 1979 (1, 5). Všeobecne možno povedať, že hladina NPT pri vírusových infekciách rastie počas inkubačnej doby, dosahuje vrchol v období klinických príznakov a prudko klesá a sa normalizuje v období rekonvalescencie, keď sa dajú zistiť titre neutralizujúcich protilátok (1).

Využitie stanovenia hladiny NPT u pacientov **infikovaných HIV-1 typom** súvisí s tým, že táto vzrastá u väčšiny infikovaných jedincov takmer vždy pred sérologickou identifikáciou protilátok proti HIV-1 a osvedčuje sa ako jeden z najlepších prediktívnych markerov tejto chronickej choroby. Čím vyššia je hladina NPT v rôznych telových tekutinách, tým vyššia je pravdepodobnosť zhoršenia choroby (1). Novšie práce potvrdzujú tento poznatok (26, 27, 28). Autori navrhujú stanovovať súčasne s NPT aj hladinu beta-2-mikroglobulínu v sére. Oba parametre sú vhodné na rozlíšenie HIV-1 pozitívnych pacientov s progresiou od asymptomatických a HIV-1 negatívnych. Fenomény imunitnej aktivity sa môžu paralelne vyvíjať v krvi a CNS. *Gisslen a spoluprac.* (29) dokázali, že napriek neurologicky asymptomatickému stavu môže HIV-1 infekcia progredovať, čo sa odrazí vo zvýšení hladín NPT a β -2-mikroglobulínu v cerebrospinálnom likvore.

Intracelulárne a fakultatívne intracelulárne baktérie vyvolávajú bunkami sprostredkovanú aktiváciu imunitného systému, môžu spôsobiť signifikantné zvýšenie koncentrácie NPT v telových tekutinách. V chronickom štádiu bakteriálnych infekcií a pri rozsiahlych bakteriálnych infekciách vyúsťujúcich až do septických komplikácií je koncentrácia NPT zvýšená (1, 30). Stanovenie NPT a sIL – 2R pomáha identifikovať pacientov s gramnegatívnou sepsou, u ktorých hrozí septický šok (31). Skorú a presnú diagnózu septického stavu môže poskytnúť simultánne stanovenie hladiny CRP, NPT a sIL – 2R v sére (32). Veľmi vysoké hladiny NPT v sére sa ukázali ako dôležitý marker rozsiahlej a fatálne končiackej sepsy (1, 33).

Neopterín v transfúznej medicíne

Riziko prenosu infekčných patogénov krvnou transfúziou je známe niekoľko rokov. Mimoriadne nebezpeční sú čerstvo infikovaní darcovia krvi HIV-1/2, u ktorých sa nepriamy dôkaz protilátok ešte nepodarí. Diagnostické okno týkajúce sa laboratórneho dôkazu znamená riziko pre príjemcu krvi, existuje tiež pri všetkých iných vírusových a parazitárnych o-

choreniach, ktoré sa rovnako ako HIV-1/2 infekcia môžu prenášať krvnou transfúziou. Cytomegalovírus a Toxoplazma gondii dokážu u imunosuprimovaných pacientov vyvolať najťažšie komplikácie. Hladina NPT je v čase antigenémie pred zjavením sa špecifických protilátok zvýšená. Darcovia krvi s hladinou NPT v sére viac ako 10 nmol/l sú vylúčení z darcovstva krvi. Stanovenie NPT je mimoriadne cenné nielen pre príjemcu krvi, u ktorého sa minimalizuje riziko nákazy, ale aj dodatočne kontroluje zdravotný stav darcu (tbc, malária, toxoplazmóza, autoimúnne ochorenia, malignity) (30).

Z á v e r

Neopterin patrí do triedy pteridínov rozšírených v rastlinnej a živočíšnej ríši. Po objavení zvýšených koncentrácií NPT v moči pacientov s malígnymi a vírusovými ochoreniami v r. 1979 sa vykryštalizoval jeho význam ako produktu aktivovaných monocytov/makrofágov. Dnes je známe, že NPT syntetizujú a secernujú monocyty/makrofágy po aktivácii $\text{INF-}\gamma$ produkovaným T lymfocytmi (5). Ukázalo sa, že koncentrácia NPT stúpa pred manifestáciou klinických príznakov choroby alebo pred zodpovedajúcou protilátkovou odpoveďou postihnutého organizmu. Stanovenie NPT sa dnes používa pri ochoreniach, pri ktorých hrajú úlohu celulárne imunitné fenomény, napr. vírusové ochorenia, autoimúnne ochorenia, ochorenia vyvolané intracelulárnymi organizmami, niektoré malígne ochorenia a rejekcia po orgánovej transplantácii (5, 34). V transfúznej medicíne sa javí dôležitým stanovovať spolu s HB_s antigénom a anti-HIV protilátkami aj NPT na vylúčenie rizika infekcie darcovskou krvou (30). NPT nie je špecifický pre konkrétnu chorobnú jednotku, sú potrebné ďalšie diferenciálne diagnostické postupy na exaktné určenie diagnózy (30).

Literatúra: 1. Wachter, H., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G.: Neopterin: biochemistry – methods – clinical application. New York, Walter de Gruyter 1992, 285 s. 2. Niederwieser, D., Huber, C., Wachter, H.: Neopterin, ein neuer biochemischer Marker zur Erfassung aktivierter T-Lymphozyten. Wien Klin Wochenschr, 95, 1983, č. 5, s. 161–164. 3. Baron, A.: Cytokine – Biologie und klinische Bedeutung. Labor aktuell, 1995, č. 2, s. 15–18. 4. Dukes, C. S., Matthews, T. J., Rivadeneira, E. D.: Neopterin producing by HIV-1-infected mononuclear phagocytes. J Leucoc Biol, 1994, č. 5, s. 650–653. 5. Rautenberg, W., Heubner, A., Neumann, S.: Kompetitiver Enzymimmunoassay zur Bestimmung von Neopterin in Humanserum. Klin Lab, 39, 1993, č. 7–8, s. 503–510. 6. Diamondstone, L. S., Tollerud, D. J.: Factors influencing serum neopterin and beta-2-microglobulin levels in healthy diverse population. J Clin Immunol, 14, 1994, č. 6, s. 368–374. 7. Fuchs, D., Stahl-Henning, C., Gruber, A.: Neopterin – its clinical use in urinalysis. Kidney Int, 47, 1994, Suppl., s. 8–11. 8. Kameoka, H., Okuyama, A., Takano, Y.: Serum and urinary neopterin as markers in renal patients. Int Urol Nephrol, 26, 1994, č. 1, s. 107–115. 9. Müller, T. F., Neumann, C. M., Greb, C.: The anaphylatoxin C5a, a new parameter in the diagnosis of renal allograft rejection. Transpl Int, 9, 1996, Suppl.1, s. 58–62. 10. Müller, A. R., Platz, K. P., Wiehe, I.: Cytokine pattern in patients with infections after liver transplantation. Transpl Int, 9, 1996, Suppl.1, s. 126–131. 11. Platz, K. P., Müller, A. R., Rossaint, R.: Cytokine pattern during rejection and infection after liver transplantation – improvements in postoperative monitoring? Transplantation, 62, 1996, č. 10, s. 1441–1450. 12. Wang, S. S., Chu, S. H., Ko, W. J.: Neopterin changes after clinical heart transplantation. Transplant Proc, 28, 1996, č. 3, s. 1730–1732. 13. Wasler, A., Petutschnigg, B., Iberer, F.: Nichtinvasives Abstossungsmonitoring bei Herztransplantations – Patienten. Wien Klin Wochenschr, 103, 1991, č. 4, s. 105–110. 14. Wollheim, F. A.: Predictors of joint damage in rheumatoid arthritis. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand, 104, 1996, č. 2, s. 81–93. 15. Lim, K. L., Muir, K., Powell, R. J.: Urine neopterin: a new parameter for serial monitoring of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 53, 1994, č. 11, s. 743–748. 16. Samsonov, M. Y., Tilz, G. P., Egorova, O.: Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus

erythematosus. Lupus, 4, 1994, č. 1, s. 29–32. 17. Müller-Quernheim, M. J.: Monitoring sarcoidosis therapy with immunologic parameters. Pneumologie, 48, 1994, č. 5, s. 47–49. 18. Giovannoni, G., Lai, M., Kidd, D.: Daily urinary neopterin excretion as an immunological marker of disease activity in multiple sclerosis. Brain, 120, 1997, (Pt 1), s. 1–13. 19. Shaw, C. E., Dunbar, P. R., Macaulay, H. A.: Measurement of immune markers in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients during clinical remission. J Neurol, 242, 1995, č. 2, s. 53–58. 20. Špička, O., Tomšová, Z., Procházka, B.: Urinary excretion of neopterin and plasma levels of interferon gamma in patients with multiple myeloma. Vnitř Lek, 42, 1996, č. 10, s. 665–668. 21. Gaducci, A., Ferdeghini, M., Malagnino, G.: Elevated serum levels of neopterin and soluble interleukin-2 receptor in patients with ovarian cancer. Gynecol Oncol, 52, 1994, č. 3, s. 386–391. 22. Park, I. S., Lee, Y. S., Kim, J. C., Hwang, S. G.: Serum neopterin levels in ovarian tumors. Int J Gynecol Obstet, 51, 1995, č. 3, s. 229–234. 23. Hobarth, K., Szabo, N., Hallas, A.: Serum neopterin as a parameter for monitoring the course of renal cell carcinoma during interferon-gamma therapy. Clin Immunol Immunopathol, 70, 1994, č. 3, s. 241–244. 24. Stamey, T. A., Ekman, P. E., Blankenstein, M. A.: Tumor markers. 12–13 May, Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer, 1993, Stockholm – Sweden. 25. Gebhard, F., Lenz, J., Bruckner, U. B.: Liberation of neopterin after lung resecting interventions with and without bronchial carcinoma. Chirurg, 67, 1996, č. 7, s. 725–729. 26. Weiss, G., Kronberger, P., Conrad, F.: Neopterin and prognosis in patients with adenocarcinoma of the colon. Cancer Res, 53, 1993, č. 2, s. 260–265. 27. Daito, K., Suou, T., Kawasaki, H.: Serum and urinary neopterin levels in patients with chronic active hepatitis B treated with interferon. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 83, 1994, č. 3, s. 303–316. 28. Tsoukas, C. M., Bernard, N. F.: Markers predicting progression of human immunodeficiency virus-related viral infections. Clin Microbiol Rev, 7, 1994, č. 1, s. 179–185. 29. Whittle, H., Egboga, A., Todd, J.: Clinical and laboratory predictors of survival in Gambian patients with symptomatic HIV-1 or HIV-2 infection. AIDS, 6, 1992, č. 7, s. 685–689. 30. Zaknun, D., Di Franco, M., Oswald, H. P.: Association between neopterin and beta-2-microglobulin levels and HIV status in Romanian orphanage children. Wien Klin Wochenschr, 105, 1993, č. 10, s. 284–288. 31. Gisslen, M., Chiodi, F., Fuchs, D., Norkrans, G.: Markers of immune stimulation in the cerebrospinal fluid during HIV infection: a longitudinal study. Scand J Infect Dis, 26, 1994, č. 5, s. 523–533. 32. Hönlinger, M.: Neopterinbestimmung – ein Schritt zur erhöhter Sicherheit im Transfusionswesen. Labor aktuell, 1989, č. 6, s. 9–13. 33. Delogu, G., Casula, M. A., Mancini, P., Tellan, G., Signore, L.: Serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor for prediction of shock state in gram-negative sepsis. J Crit Care, 10, 1995, č. 2, s. 64–71. 34. Jürges, E. S., Henderson, D. C.: Inflammatory and immunological markers in preterm infants: correlation with disease. Clin Exp Immunol, 105, 1996, č. 3, s. 551–555. 35. Gomez-Jimenez, J., Martin, M. C., Sauri, R.: Interleukin-10 and the monocyte/macrophage – induced inflammatory response in septic shock. J Infect Dis, 171, 1995, č. 2, s. 472–475. 36. Melichar, B.: Neopterin and its importance in clinical diagnosis. Čas Lék Česk, 133, 1994, č. 15, s. 455–458.

Do redakcie došlo: 2. 2. 1998

Adresa autora: K. D. Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava

K. Daňová: Neopterin and its clinical significance

Neopterin, synthesized and released by human monocytes/makro-fages after the stimulation by interferon gamma, is a sensitive marker of the activation of immune system. The paper presents available knowledge and information concerning neopterin. The comparison of literature data on usefulness of NPT (neopterin) assessment, determines the areas of clinical application of this parameter.

Zoznam použitých skratiek : NPT – neopterin, $\text{INF-}\gamma$ – interferón gama, $\text{TNF-}\alpha$ – tumor nekrotizujúci faktor alfa, HPLC – vysokotučinná kvapalinová chromatografia, EIA – enzýmimunoesej, RIA – rádioimunoesej, CSF – cerebrospinálny likvor, sTNF-RII – solubilný receptor II tumor nekrotizujúceho faktora, LES – lupus erythematosus systemicus, sIL-2R – solubilný receptor interleukínu 2, CRP – C reaktívny proteín.