

JADWIGA NOWICKA^{1,2}, WIESŁAWA NAHACZEWSKA², IWONA URBANOWICZ², MIECZYŚLAW WOŹNIAK³

Neopteryna jako wskaźnik stanu zapalnego i rozrostu nowotworowego w ostrych białaczkach

Neopterin as an inflammatory and neoplastic marker in acute leukemias

¹Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Zakład Hematologii Laboratoryjnej, Katedra Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

³Zakład Chemii Klinicznej, Katedra Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

KEYWORDS

neopterin, acute leukemias, inflammation

SUMMARY

Introduction. Neopterin (NPT) is a sensitive marker for cellular immune responses. It is a pteridine group compound as a dye substance in insects, lower vertebrata and mammals. Neopterin is released from human monocytes, macrophages and dendritic cells upon stimulation by interferon gamma produced by T-lymphocytes. High neopterin concentrations in serum and urine were shown to be a reliable indicator for the severity of bacterial, viral infections including autoimmune diseases, allograft rejections and various malignant disorders.

Aim. The aim of the study was the concentration of the neopterin in acute leukemias may be an endogenous marker of unfavorable processes in acute leukemia for which the growth of the tumor, the coexistence of inflammation.

Material and methods. The studies involved 80 patients suffering from acute leukemias including 53 patients with acute myeloid leukemia, 21 patients with acute lymphoblastic leukemia and 6 patients with mixed phenotype acute leukemia. The patients with acute leukemia was analyzed as a group with inflammatory condition and a group without inflammatory condition. The quantitative assessment of serum neopterin level was performed by means of immunoenzymatic test ELISA.

Results. Patients with all types of leukemia showed elevated serum neopterin levels in comparison to the control group and significantly elevated neopterin levels in patients with coexisting inflammation compared to the values of these parameters in patients without inflammation. The neopterin concentration was highest in the group of patients diagnosed with acute M4 and M5 leukemia, both without inflammation (32.8 ± 13.6 nmol/l) and with co-existing inflammation (116.57 ± 97.0 nmol/l) ($p = 0.00024$).

Conclusions. Neopterin as a marker of malignant hyperplasia may be used only in cases where inflammation does not occur.

WSTĘP

Neopteryna (NPT) jest czułym wskaźnikiem nieswoistej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Należy do grupy związków o charakterze barwników nazywanych pterydynami, z których neopteryna jest najczęściej oznaczanym związkiem. Synteza neopteryny odbywa się w monocytach, makrofagach oraz komórkach dendrytycznych. Czynnikiem stymulującym syntezę neopteryny jest interferon gamma (INF- γ), którego źródłem są limfocyty T: CD4+, CD8+ oraz NK (1, 2). Przyjmuje się, że limfocyty T po rozpoznaniu

zmienionej lub nieznanego pochodzenia cząsteczki rozpoczynają syntezę limfokin, z których interferon gamma pobudza najsilniej aktywność enzymu GTP – cyklohydrolazy I w kierunku przekształcenia guanozyno-trójfosforanu (GTP) do trójfosforanu 7,8-dihydroneopteryny (7,8-NH₂TP). Ten pośredni związek na drodze kolejnych przemian z udziałem m.in. syntetazy pirogronylotetrahydrobiopteryny (PTPS) tworzy 5,6,7,8-tetrahydrobiopterynę (BH₄). Związek ten jest m.in. zasadniczym kofaktorem hydroksylacji fenyloalaniny do tyrozyny i tryptofanu do 5-hydroksytryptofanu, co

stanowi istotny element w procesie syntezy neurotransmiterów typu dopamina i serotonina (2, 3).

Prawie wszystkie komórki ludzkiego organizmu syntezują tetrahydrobiopterynę z wyjątkiem monocytów i komórek dendrytycznych, gdzie ilość enzymu syntetazy PTPS jest nieznaczna (2, 3). W komórkach tych nieenzymatyczny cykl przemian 7,8-dihydroneopteryny poprzez defosforylację i oksydację prowadzi do powstania neopteryny. Przyjmuje się, że stosunek ilości neopteryny do 7,8-dihydroneopteryny wynosi 1:2 i fizjologicznie jest stały w surowicy, płynie mózgowo-rdzeniowym, jak również w moczu, co sugeruje, że neopteryna jest wydalana przez nerki w postaci niezmienniej (2, 3). Najsilniejszym induktorem produkcji neopteryny jest IFN- γ , którego efekt działania może być potęgowany przez czynnik martwicy guza alfa (ang. *tumor necrosis factor* – TNF α). Z kolei neopteryna może amplifikować wydzielanie TNF α z komórek monocytowych poprzez stymulowanie lipopolisacharydami (LPS), IFN- γ i IL-2 (3, 4).

W szerokim panelu chorób o podłożu autoimmunologicznym typu reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), toczeń układowy (SLE), podwyższone stężenie neopteryny może służyć jako marker diagnostyczno-prognostyczny (5, 6). U dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (JIR) spektakularnie wysokie stężenie neopteryny w płynie maziówkowym potwierdza rozpoznanie choroby. Z kolei wysokie stężenie neopteryny w surowicy zwykle koreluje dodatnio z podwyższoną wartością OB i stopniem aktywności JIR (6). Podobnie u chorych z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego neopteryna jest wykorzystywana jako przydatny marker w ocenie stopnia zaawansowania choroby (7).

W patogenezie chorób sercowo-naczyniowych zastosowanie znalazło wiele markerów biochemicznych. Wykazano m.in., że wysokie stężenie neopteryny może być stymulatorem zwiększonej ekspresji genu syntazy tlenku azotu (iNOS), co prowadzi do zwiększonej produkcji NO w komórkach mięśni gładkich i wskazuje na rolę neopteryny jako silnego modulatora stresu oksydacyjnego i rozwoju miażdżycy (8). W chorobie niedokrwiennej serca neopteryna uważana jest za wyznacznik uszkodzenia śródbłonka naczyń krwionośnych w wyniku wzrostu aktywności komórek linii monocytowej (9).

Rozrosty nowotworowe pod postacią guzów litych o różnej lokalizacji, jak również reakcje odrzucenia przeszczepu manifestują się także podwyższonym stężeniem neopteryny w surowicy lub zwiększonym jej wydalaniem z moczem (10-12). Biorcy nerki, u których wystąpiło ostre odrzucenie przeszczepu, zwykle wykazywali zniżenie wysokie stężenie neopteryny we wczesnej fazie po przeszczepie, którego nie obserwuje się w późniejszej fazie odrzucenia narządu (13, 14).

Szczególne znaczenie diagnostyczno-terapeutyczne przypisuje się neopterynie w przebiegu zakażeń. Wykazano wysokie stężenie tego parametru w zakażeniach wirusowych, bakteryjnych z sepsą włącznie, pierwotniakowych i grzybiczych (14, 15). W przypadku zakażeń bakteryjnych Murr

i wsp. (14) podkreślają wzrost stężenia neopteryny jedynie w zakażeniach bakteryjnych wewnątrzkomórkowych, gdzie ma miejsce efekt odpowiedzi komórkowej stymulowanej IFN-gamma. Z kolei w przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV wzrost stężenia NPT zwykle wyprzedza zmniejszenie subpopulacji limfocytów T CD4+, co koresponduje ze złą prognozą i krótkim czasem przeżycia (14).

Stany zapalne i posocznica wklajające ostrą białaczkę stanowią trudny problem diagnostyczny i leczniczy, a neutropenia będąca skutkiem ostrej białaczki utrudnia ocenę nasilenia procesu chorobowego (16). Podwyższone wartości stężeń neopteryny zarówno w rozrostach nowotworowych, jak i stanach zapalnych mogą być ważnym i przydatnym wskaźnikiem diagnostycznym w ostrych białaczkach, zwłaszcza że monocyty z krwi obwodowej szybko migrują do tkanek, gdzie ich czas przeżycia określa się na 2-3 miesiące (17).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena stężenia neopteryny w surowicy chorych na ostre białaczki jako potencjalnego markera rozrostu nowotworowego oraz wskaźnika stanu zapalnego w tych schorzeniach.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 80 chorych na ostre białaczki (ang. *acute leukemia* – AL): 37 kobiet i 43 mężczyzn w wieku od 22 do 80 lat. U 53 chorych zdiagnozowano ostrą białaczkę szpikową (ang. *acute myeloid leukemia* – AML), u 21 – ostrą białaczkę limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ALL), u 6 pacjentów ostrą białaczkę o mieszanym fenotypie (ang. *mixed phenotype acute leukemia* – MPAL). Ponadto w grupie pacjentów na ostre białaczki szpikowe wyróżniono grupę chorych z ostrą białaczką mielomonocytową (M4 wg FAB) oraz ostrą monoblastyczną (M5 wg FAB), w których dominuje klonalny rozrost linii monocytowej. W analizie statystycznej nie uwzględniono chorych na MPAL jako oddzielnej grupy ze względu na ich małą liczbę, jedynie wprowadzono do oceny grup z infekcją i bez niej.

Do grupy chorych z ostrą białaczką bez stanu zapalnego zaliczono 33 chorych, w tym 21 z AML, 10 z ALL i 2 z MPAL. Grupa chorych z ostrą białaczką i współistniejącym stanem zapalnym liczyła 47 chorych, w tym 32 z AML, 11 z ALL i 4 z MPAL. Stan zapalny (infekcja) był określany na podstawie badań radiologicznych, mikrobiologicznych oraz oceny klinicznej pacjenta. U 15 chorych rozpoznano infekcję układu oddechowego w postaci: zapalenia zatok szczękowych – 1 chory, anginy ropnej – 1 chory, zapalenia oskrzeli – 6 chorych, zapalenia płuc – 7 chorych. W infekcjach przewodu pokarmowego rozpoznano zapalenie śluzówki przewodu pokarmowego – 6 chorych, zapalenie pęcherzyka żółciowego w przebiegu kamicy – 2 chorych, ropień okołoodbytniczy – 4 chorych, szczerlinę odbytu – 1 chory. Zakażenie układu moczowego stwierdzono u 10 chorych, zapalenie żył – 2 chorych, obecny stan septyczny – 2 chorych oraz zmiany skórne w postaci opryszczki, grzybicy lub zmian ropnych na skórze – u 5 chorych. W całej badanej grupie chorych

przeważały zakażenia bakteryjne, u 12 osób stwierdzono infekcje grzybicze.

Grupę kontrolną stanowiło 15 osób subiektywnie zdrowych: 8 kobiet i 7 mężczyzn w wieku 33-54 lat.

Materiałem do badań były próbki krwi pobrane na skrzep, z której po odwirowaniu zbierano surowicę i zamrażano w temperaturze -20°C . Stężenie neopteryny w surowicy krwi oznaczano przy użyciu enzymoimmunochemicznego testu fazy stałej – ELISA, stosując zestaw odczynnikowy firmy IBL Hamburg. Pomiarów dokonano przy użyciu czytnika płytek ELISA. Wykonywano również oznaczenie morfologii krwi na analizatorze hematologicznym Sysmex 4500 oraz manualny rozmaz krwi obwodowej, barwiony metodą Maya-Grünwalda i Giemzy (MGG). Analiza statystyczna obejmowała obliczenie średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego oraz ocenę istotności statystycznej różnic między badanymi grupami. Badane zmienne nie podlegały rozkładowi normalnemu, dlatego zastosowano test Manna-Whitneya U. Kierunek i siłę związku pomiędzy zmiennymi badano, obliczając współczynnik korelacji porządku rang Spearmana. Wyniki testów statystycznych o poziomie istotności $p < 0,05$ przyjęto jako znamienne.

Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu nr KB 157/2016.

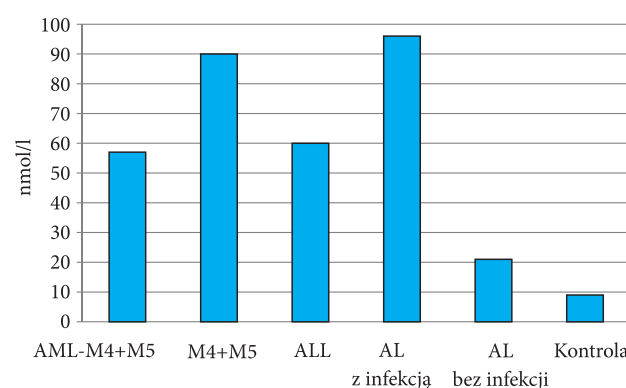
WYNIKI

U wszystkich chorych na ostre białaczki, zarówno ostre szpikowe: bez M4 i M5 oraz M4 i M5, jak i ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) stwierdzono podwyższone stężenie neopteryny (NPT) z różnicą znamienne statystyczną w odniesieniu do wartości referencyjnej tego parametru (odpowiednio $p < 0,00013$, $p < 0,0000001$, $p < 0,000001$). Fakt ten

może sugerować, że sam proces nowotworowy implikuje wyższe wartości stężeń tego parametru. Najwyższą wartość stężenia NPT uzyskano w grupie chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki mielomonocytovej (M4) i ostrej białaczki monoblastycznej (M5) (tab. 1).

Z kolei uwzględniając obecność stanu zapalnego (infekcji) w grupie chorych na ostre białaczki, stężenie neopteryny wynosiło $96,80 \pm 93,90$ nmol/l, natomiast w grupie pacjentów bez stanu zapalnego $29,73 \pm 13,9$ nmol/l. Dla wartości tych uzyskano poziom istotności statystycznej z wartością $p < 0,0000001$ (tab. 2) (ryc. 1).

W wyróżnionych typach ostrych białacek najwyższe stężenie NPT obserwowano w grupie chorych na ostre białaczki szpikowe M4 i M5 wg FAB zarówno bez współistniejącego stanu zapalnego, jak i z nim, kolejno: $22,58 \pm$



Ryc. 1. Stężenie neopteryny w badanych grupach ostrych białacek oraz sumarycznie w ostrych białaczkach (AL) z obecnym i nieobecnym stanem zapalnym (infekcja)

Tab. 1. Stężenie neopteryny w poszczególnych grupach chorych na ostre białaczki

Grupa	Liczba badanych (n)	Stężenie neopteryny $X \pm SD$ [nmol/l]	Poziom istotności (p)
AML bez M4 i M5	32	$77,13 \pm 96,80$	$p < 0,00013$
M4 i M5	21	$89,80 \pm 75,86$	$p < 0,0000001$
ALL	21	$59,15 \pm 60,10$	$p < 0,0000001$
Grupa kontrolna	15	$8,67 \pm 4,19$	

AML – ostra białaczka szpikowa; ALL – ostra białaczka limfoblastyczna

Tab. 2. Stężenie neopteryny w ostrych białaczkach (AL) ze stanem zapalnym i bez niego

Grupa	Liczba badanych (n)	Stężenie neopteryny $X \pm SD$ [nmol/l]	Poziom istotności (p)
AL z obecnym stanem zapalnym	47	$96,80 \pm 93,90$	$p < 0,0000001$
AL bez stanu zapalnego	33	$29,73 \pm 13,90$	$p < 0,0000001$
Grupa kontrolna	15	$8,67 \pm 4,19$	

13,6 nmol/l, 116,57 ± 97,00 nmol/l (p = 0,00024). W grupie chorych na pozostałe ostre białaczki szpikowe wykazano również statystycznie istotną różnicę w stężeniu neopteryny (p = 0,00095) w przypadku występującego stanu zapalnego (93,16 ± 86,66 nmol/l) w porównaniu do jego braku (16,30 ± 9,86 nmol/l).

W grupie chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną i obecnym procesem zapalnym średnie stężenie neopteryny wynosiło 87,54 ± 73,64 nmol/l, podczas gdy u chorych z tym samym typem białaczki bez infekcji: 25,07 ± 17,83 nmol/l. Wykazano różnicę istotną statystycznie p = 0,0034 pomiędzy wartościami NPT obu grup (tab. 3).

Porównanie liczby komórek blastycznych z wartością stężenia neopteryny we wszystkich badanych grupach chorych wykazało dodatnią korelację z różnicą istotną statystycznie zarówno w AL ze współistniejącym stanem zapalnym, jak i bez niego (tab. 4).

Znaleziono również ujemną korelację między stężeniem hemoglobiny, liczbą erytrocytów oraz płytek krwi a stężeniem NPT w surowicy u wszystkich chorych z AL bez stanu zapalnego i w grupie AML - (M4 + M5) bez stanu zapalnego oraz NPT a stężeniem Hb i liczbą płytek u wszystkich osób z AML - (M4 + M5) i ALL bez względu na współistnienie stanu zapalnego (tab. 5).

DYSKUSJA

Ocenę stężenia neopteryny w badanych grupach chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki analizowano przede wszystkim w aspekcie rozrostu nowotworowego. Wykazano podwyższoną wartość stężenia neopteryny we wszystkich typach ostrej białaczki, zarówno w szpikowych (AML), jak i limfoblastycznych (ALL). Porównanie średnich stężeń neopteryny w badanych grupach chorych bez stanu zapalnego z wartościami stężenia w grupie referencyjnej wykazało, że

Tab. 3. Różnice pomiędzy średnimi wybranych parametrów hematologicznych i neopteryny w białaczkach zależne od obecności stanu zapalnego

Grupa	n	Neopteryna (nmol/l)	Hb (g/dl)	RBC (T/l)	PLT (G/l)	WBC (G/l)	Blasty (G/l)
AL + stan zapalny	47	96,80 ± 98,90	9,50 ± 1,55	3,12 ± 0,55	51,07 ± 55,18	21,60 ± 44,68	16,69 ± 41,37
AL bez stanu zapalnego	33	29,73 ± 13,9	10,89 ± 2,06	3,52 ± 0,70	107,06 ± 104,2	16,14 ± 42,20	9,92 ± 35,09
Poziom istotności p =		< 0,0000001	0,00065	0,0036	0,0055	NS	0,031
AML - (M4 + M5) + stan zapalny	17	93,16 ± 130,66	9,25 ± 1,08	3,03 ± 0,51	39,18 ± 34,52	22,96 ± 44,83	19,67 ± 40,07
AML - (M4 + M5) bez stanu zapalnego	15	16,30 ± 8,98	10,75 ± 2,26	3,45 ± 0,79	78,67 ± 64,75	6,06 ± 6,12	1,38 ± 3,29
Poziom istotności p =		0,00095	0,018	NS	0,030	NS	0,037
M4 + M5 + stan zapalny	15	116,57 ± 101,77	9,83 ± 1,89	3,24 ± 0,67	46,55 ± 46,23	29,91 ± 60,43	22,74 ± 59,27
M4 + M5 bez stanu zapalnego	6	22,58 ± 13,69	9,73 ± 1,74	3,15 ± 0,54	97,17 ± 87,75	32,62 ± 64,07	24,02 ± 58,10
Poziom istotności p =		0,0024	NS	NS	NS	NS	NS
ALL + stan zapalny	11	87,54 ± 73,64	9,49 ± 1,71	3,11 ± 0,49	62,42 ± 65,12	14,86 ± 26,54	17,61 ± 3,11
ALL bez stanu zapalnego	10	25,07 ± 17,83	11,77 ± 1,93	3,83 ± 0,61	131,8 ± 121,5	23,93 ± 59,48	16,19 ± 46,56
Poziom istotności p =		0,0034	0,021	0,0071	NS	NS	NS

NS – nieistotny statystycznie

Tab. 4. Istotności różnic pomiędzy stężeniami neopteryny w badanych grupach

Badana grupa	Istotne korelacje	Współczynnik korelacji (Rs)	Poziom istotności (p)
AL + stan zapalny	Neopteryna: blasty	0,44	0,0018
AL bez stanu zapalnego	Neopteryna: blasty	0,46	0,0073

Tab. 5. Istotne korelacje między stężeniem neopteryny i wynikami badań hematologicznych

Badana grupa	Istotne korelacje	Współczynnik korelacji (Rs)	Poziom istotności (p)
AL + stan zapalny	Neopteryna: WBC	0,44	0,0017
	Neopteryna: blasty	0,44	0,0018
AL bez stanu zapalnego	Neopteryna: Hb	-0,48	0,0044
	Neopteryna: RBC	-0,48	0,0048
	Neopteryna: PLT	-0,52	0,0020
	Neopteryna: blasty	0,46	0,0073
	Neopteryna: Hb	-0,42	0,017
AML - (M4 + M5)	Neopteryna: PLT	-0,39	0,026
	Neopteryna: blasty	0,44	0,012
	AML - (M4 + M5) + stan zapalny brak korelacji		
AML - (M4 + M5) bez stanu zapalnego	Neopteryna: Hb	-0,66	0,077
	Neopteryna: RBC	-0,68	0,0049
	Neopteryna: PLT	-0,58	0,0220
M4 + M5	Neopteryna: WBC	0,46	0,038
	Neopteryna: blasty	0,49	0,026
ALL	Neopteryna: Hb	- 0,43	0,048
	Neopteryna: PLT	-0,50	0,015
	Neopteryna: blasty	0,50	0,019

sam proces nowotworowy w postaci ostrej białaczki spowodował 2-3-krotny wzrost stężenia neopteryny z najwyższą wartością u chorych z rozpoznaniem białaczki M4 i M5. W grupie tej stwierdzono również najwyższą liczbę komórek blastycznych w 1 μ l krwi zarówno u chorych ze stanem zapalnym, jak i w grupie bez infekcji. Prawdopodobnie wysokie stężenie neopteryny może być stymulatorem zwiększonej proliferacji blastów. Nasze obserwacje odnieśliśmy do badań Kanbe i wsp. (18), którzy w eksperymencie przeprowadzonym na modelu zwierzęcym wykazali, że dootrzewnowe podanie neopteryny spowodowało wzrost ilości leukocytów we krwi obwodowej, wzrost ilości czynnika wzrostu komórek progenitorowych linii granulocytowo-monocytovej (GFU-GM), jak również podwyższenie stężenia interleukiny 6 (IL-6). Badacze sugerują, że neopteryna poprzez aktywację komórek mikrośrodowiska hematopoetycznego może pośrednio stymulować proliferację i różnicowanie komórek hematopoetycznych. W przypadku ostrych białaczek defekt hematopoezy w postaci zahamowania dojrzewania poszczególnych linii komórkowych mógł spowodować rozrost i proliferację nowotworowych komórek blastycznych. Według badaczy dalsze analizy w kierunku oceny wpływu neopteryny na poszczególne rodzaje komórek mikrośrodowiska szpiku

typu fibroblasty, adipocyty, makrofagi czy komórki endotelialne może pogłębić wiedzę na temat tych zależności (18). Z kolei Belen i wsp. (19) zainspirowani doniesieniami o wysokich stężeniach neopteryny w schorzeniach hematologicznych u dorosłych przeprowadzili podobne badania u dzieci chorych na ostre białaczki. Obserwowali wysokie stężenie neopteryny u chorych w momencie rozpoznania białaczki i zdecydowany spadek wartości tego parametru podczas chemioterapii. Tak znaczącej różnicy w stężeniu neopteryny nie zaobserwowano w równoległe badanej grupie dzieci z rozpoznaniem gorączki neutropenicznej, jak również w grupie chorych z gorączką o nieznanym pochodzeniu (19). Wyniki w/w autorów przemawiają za celowością uwzględniania neopteryny w panelu badań chorych na ostre białaczki zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i monitorowania jej leczenia (19). Podobnie w rozrostach limfoproliferacyjnych typu chłoniaki nieziarnicze autorzy kilku prac wykazali przydatność diagnostyczną i prognostyczną neopteryny. Tomandl i wsp. (20) opisali pacjenta z rozpoznaniem w IV stadium chłoniaka nieziarniczego i wykazali podwyższone wartości stężenia neopteryny w moczu, które w trakcie leczenia chemioterapią i miejscowo radioterapią uległy normalizacji do fizjologicznych stężeń.

Z kolei Boccadoro i wsp. (21) wykazali podwyższone wartości stężeń neopteryny w szpiczaku plazmocytowym z różnicą istotną statystycznie w porównaniu do chorych z rozpoznaniem gammatpii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS). Istotnym spostrzeżeniem badaczy było stwierdzenie wysokiego wzrostu stężenia neopteryny w progresji szpiczaka, co wskazywałoby na korelację ze zwiększeniem stopnia aktywności choroby, a w ocenie klinicznej przekłada się na krótszy czas przeżycia pacjentów (21). Wyzwaniem badawczym dla Viacoz i wsp. (22) była ocena poziomu neopteryny w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego. Lokalizacja chłoniaka w tkance mózgu może być tak głęboka, że wykonanie biopsji jest trudne lub wręcz niemożliwe. W ocenie badaczy stężenie neopteryny w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z rozpoznaniem chłoniakiem było istotnie statystycznie podwyższone w porównaniu do stężenia tego parametru w innych typach nowotworów mózgu. Przemawia to za możliwością wykorzystania neopteryny jako markera diagnostycznie różnicującego chłoniaka mózgu od innych nowotworów tej tkanki (22).

Dominujący wpływ na wysokie stężenie NPT obserwowane w ostrych białaczkach w niniejszej pracy miał proces zapalny (infekcja). We wszystkich badanych grupach chorych z obecnym stanem zapalnym stężenia neopteryny były wielokrotnie wyższe w porównaniu z chorymi tej samej grupy bez występującego stanu zapalnego. W grupie chorych z rozrostem monocytowym M4 i M5 podwyższone stężenia neopteryny i najwyższa liczba komórek blastycznych korelowały również ze współistniejącym procesem zapalnym. Prawdopodobnie aktywność proliferacyjna linii monocytowej zainicjowała wzrost syntezy neopteryny. Stąd można wnioskować, że w rozrostach hematologicznych proces nowotworowy zależy od liczby komórek blastycznych, a dodatkowo stan zapalny wiktający ostre białaczki powoduje wzrost stężenia neopteryny. Dlatego marker ten mógłby służyć jako wskaźnik rozrostu

nowotworowego wyłącznie w tych przypadkach, gdzie nie stwierdza się współistnienia stanu zapalnego. Nowicka i wsp. (23, 24) zaobserwowali, że w białaczkach typu M4 i M5 najczęściej występują infekcje zarówno bakteryjne, jak i grzybicze, co nasuwa przypuszczenie, że marker stanu zapalnego typu neopteryna może mieć potencjalną użyteczność w diagnozowaniu rodzaju zakażenia. Z kolei badania Eisenhuta (25) sprowadzają neopterynę do roli niespecyficznego markera aktywności komórek immunologicznych i sugerują większą użyteczność tego parametru w zakażeniach wirusowych. Według autora (25) stężenie neopteryny może być lepszym predykcyjnym markerem oceny przeżycia pacjentów zakażonych wirusem HIV niż objawy kliniczne choroby, a w przypadku zakażenia wątroby wirusami hepatotropowymi szczególnie HCV można zastosować neopterynę jako czuły marker odpowiedzi na leczenie. Denz i wsp. (26) w przebadanej grupie chorych na ostre białaczki, jak również w innych nowotworach hematologicznych wykazali ujemną korelację między stężeniem neopteryny i hemoglobiny. W naszym badanym materiale potwierdzamy za w/w autorami obserwowaną zależność, jak również stwierdzoną w naszych badaniach ujemną korelację stężenia neopteryny z liczbą płytek krwi, co sugeruje wpływ NPT na rozwój niedokrwistości i małopłytkowości w ostrych białaczkach.

WNIOSKI

1. W ostrych białaczkach neopteryna może być wskaźnikiem zarówno procesu nowotworowego, jak i zapalnego, jednakże jako marker rozrostu nowotworowego może być zastosowana wyłącznie w tych przypadkach, gdzie nie stwierdza się współistnienia stanu zapalnego.
2. Najwyższe stężenie neopteryny obserwowano u chorych z ostrą białaczką szpikową M4 i M5 zarówno bez stanu zapalnego, jak i z obecnym stanem zapalnym, co jest najprawdopodobniej związane z nadmierną aktywnością proliferacyjną linii monocytowej.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Wiesława Nahaczewska
Zakład Hematologii i Laboratorijnej
Katedra Analityki Medycznej
Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław
tel.: +48 (71) 784-06-23
wieslawa.nahaczewska@umed.wroc.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Kozłowska-Murawska J, Obuchowicz A: Przydatność kliniczna oznaczenia neopteryny. *Wiad Lek* 2008; 61: 269-272.
2. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D: Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003; 52(8): 313-321.
3. Sucher R, Schroecksnadel K, Weiss G et al.: Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Letters* 2010; 287: 13-22.
4. Schroecksnadel S, Jenny M, Kurz K et al.: ULPS-induced NF-kappaB expression in THP-1Blue cells correlates with neopterin production and activity of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399: 642-646.
5. D'agostino LE, Ventimiglia F, Verna JA: Correlation between DAS-28 and neopterin as a biochemical marker of immune system activation in early rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2013; 46(1): 44-49.
6. Shady MM, Fathy HA, Ali A: Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity. *J Pediatr (Rio J)* 2015; 91(4): 352-357.

7. Durastanti V, Lugaresi A, Bramanti P et al.: Neopterin production and tryptophan degradation during 24-months therapy with interferon beta-1a in multiple sclerosis patients. *J Trans Med* 2011; 18: 9-24.
8. Mangge H, Becker K, Fuchs D: Antioxidants inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol* 2014; 6: 462-477.
9. Cojocaru IM, Cojocaru M, Burcin C, Atanasiu A: Detection of neopterin as parameter of potential monocyte activation in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med* 2007; 45(4): 365-369.
10. Kalábová H, Krcmová L, Kasparová M et al.: Prognostic significance of increased urinary neopterin concentrations in patients with breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32(5): 525-529.
11. El-Akawi ZJ, Abu-Awad AM, Sharra AM, Khader Y: The importance of alpha-1 antitrypsin (alpha1-AT) and neopterin serum levels in the evaluation of non-small cell lung and prostate cancer patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 1: 113-116.
12. Unal B, Kocer B, Altun B et al.: Serum neopterin as a prognostic indicator in patients with gastric carcinoma. *J Invest Surg* 2009; 22(6): 419-425.
13. Chin GK, Adams CL, Carey BS et al.: The value of serum neopterin, interferon-gamma levels and interleukin-12B polymorphisms in predicting acute renal allograft rejection. *Clin Exp Immunol* 2008; 152: 239-244.
14. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D: Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 2002; 3(2): 175-187.
15. Bavunoglu I, Genc H, Konukoglu D et al.: Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(10): 1045-1052.
16. Kurz K, Garimorth K, Joannidis M et al.: Altered immune responses during septicemia in patients suffering from haematological malignancies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25(1): 147-156.
17. Rieder J, Lirk P, Hoffmann G: Neopterin as a potential modulator of tumor cell growth and proliferation. *Med Hypothese* 2003; 60: 531-534.
18. Kanbe E, Hatta Y, Tsuboi I et al.: Effects of neopterin on the hematopoietic microenvironment of senescence-accelerated mice (SAM). *Biol Pharm Bull* 2006; 29(1): 43-48.
19. Belen FB, Kocak U, Albayrak M et al.: Diagnostic value of neopterin during neutropenic fever and determination of disease activity in childhood leukemias. *Disease Markers* 2012; 33: 11-18.
20. Tomandl J, Palyza V, Tallová J, Drbal J: Time course of urinary neopterin in a non-Hodgkin's lymphoma patient during chemotherapy and radiotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23(1): 157-161.
21. Boccadoro M, Battaglio S, Omedè P et al.: Increased serum neopterin concentration as indicator of disease severity and poor survival in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1991; 47(4): 305-309.
22. Viacozz A, Ducray F, Tholance Y et al.: CSF neopterin level as a diagnostic marker in primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2015; 17(11): 1497-503.
23. Nowicka J, Nawrot U, Sowa M, Nahaczewska W: Mannan antigen of *Candida*, galactomannan antigen of *Aspergillus* and neopterin concentrations in serum of acute leukaemia patients. 6th Congress of the European Confederation of Medical Mycology Societies. P3-009. *Rev Iberoamericana Micologia* 2000; 17: 131.
24. Nowicka J, Milczarska J: IL-6, IL-8 and C-reactive protein serum concentrations in patients without and with clinical symptoms of infection. International Symposium: Acute Leukemias IX, Basic Research, Experimental Approaches and Novel Therapies. February 24-28, 2001, Munich, Germany. Abstracts. *Ann Hematol* 2001; 80 (suppl. II): 100.
25. Eisenhut M: Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. *J Biomark* 2013; 2013(196432): 1-10.
26. Denz H, Fuchs D, Huber N et al.: Correlation between neopterin, interferon gamma and hemoglobin in patients with hematological disorders. *Eur J Haematol* 1990; 44: 186-189.

nadesłano: 12.01.2018
zaakceptowano do druku: 2.02.2018