

## Protein S100B

Protein S100B je produktem buněk centrální i periferní nervové soustavy, melanocytů, adipocytů nebo chondrocytů. Jde o malý dimerický protein o mol. hmotnosti cca 10,5 kDa, který se intracelulárně podílí na regulaci buněčného metabolismu vápníku. V ústřední nervové soustavě má ve fyziologických – nanomolárních – koncentracích neurotropní účinky: stimuluje růst neuronů během intrauterinního vývoje, podporuje restituci neuronů po úrazech, stimuluje růst nervových vláken. V koncentracích o tři řády vyšších – mikromolárních – se však uplatňuje jako toxin: vyvolává apoptózu nervových buněk (pozorováno u Downova sy nebo Alzheimerovy demence).

**Stanovení proteinu S100B se stále více prosazuje v diagnostice poškození mozku různé etiologie.** Jde o úrazy hlavy, hypoxické poškození CNS (např. při zástavě srdeční, u asfyktických novorozenců, při operacích srdce v mimotělním oběhu), cévní mozkové příhody, metastatické poškození, neurodegenerativní nemoci a infekce.

Klinici stále častěji využívají protein S100B při tzv. malých poraněních hlavy. V takových případech je často rtg vyšetření bez patologického nálezu, ale elevace hladiny S100B upozorní klinika na (byť drobné) poškození tkáně mozku a vede k přijetí adekvátních terapeutických opatření.

V posledních letech se stanovení proteinu S100B prosazuje v onkologické diagnostice u dispenzarizovaných nemocných s maligním melanomem. Pravidelné kontroly hladiny S100B umožní řádově o týdny a měsíce rychlejší **záchyt diseminace maligního melanomu** ve srovnání s klinickým vyšetřením a zobrazovacími metodami.

Rozhodovací limit (tzv. **cut-off** hodnota) proteinu S100B (platí pro analytický systém Elecsys® Roche Diagnostics) u dospělých osob je **0,105 µg/l**. U dětí jsou hladiny fyziologicky několikanásobně vyšší a jsou liší se v různých vývojových obdobích.

Protein S100B lze vyšetřit v režimu **statim**. Jde o odběr nesrážlivé krve, bez žádných zvláštních podmínek.

Vyšetření proteinu S100B může být od 1. ledna 2006 plně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění (Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami platný od 1.1. 2006, kód vyšetření 81717).

## Stanovení proteinu S100

### Metody

Enzymatická imunoassay (EIA), radioimunoassay (RIA), imunoradiometrické stanovení (IRMA), luminiscenční metody (LIA), elektrochemiluminiscence (ECLIA). Většina komerčních souprav pro stanovení proteinu S100B používá mono- nebo polyklonální protilátky proti jeho beta-podjednotce a detekují tak izoformy S100A a S100B. Existují i metody, které umožňují detailní rozlišení jednotlivých podtypů S100.

### Vyšetřovaný materiál

Sérum, likvor

### Referenční rozmezí

Sérum <0,1 µg/l

Toto rozmezí platí pro měření na analytických systémech cobas®, Elecsys®, LIA-mat®.

95 % zdravých dospělých probandů vykazuje hodnoty S100 v séru nižší, než uvedená hodnota.

Pro stanovení jinými analyzátoři je třeba respektovat referenční rozmezí uvedené výrobcem.

## Hodnocení

### *S100 u zdravých dospělých jedinců a pacientů s benigním onemocněním*

95 % zdravých dospělých má hodnoty proteinu S100 v séru nižší než 0,1 µg/l (medián 0,04 µg/l). V dospělém věku nejsou známy věkové nebo pohlavní rozdíly hodnot. U pacientů s benigními tumory jsou koncentrace S100 jen mírně zvýšené, podobně jako u nemocných s malignitami. Medián hodnot S100 u nemocných s benigními nemocemi plic, gastrointestinálního (GIT) a urogenitálního traktu, stejně jako u pacientů s autoimunitními nemocemi, je blízký mediánu hodnot zdravých dospělých a jen výjimečně koncentrace dosahuje výše 0,4 µg/l. Diagnostické potíže může způsobit závažná bakteriální infekce (např. u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče). U některých nemocných se závažnými bakteriálními infekty může hodnota S100 dosáhnout i 2,0 µg/l. K mírné elevaci hodnot proteinu S100 dochází při jaterní cirhóze a ledvinné nedostatečnosti. S vysokými koncentracemi S100 se můžeme setkat při rozsáhlých srdečních infarktech.

### *S100 u nemocných s malignitami*

S výjimkou maligního melanomu nedochází u pacientů se solidními maligními tumory k výrazné elevaci koncentrace S100. U nemocných s karcinomem mammy, ovarií, žaludku, jater, pankreatu, močového měchýře a prostaty leží medián hodnot S100 v oblasti zdravých kontrol. U nemocných s bronchiálním karcinomem, karcinomem kolorekta a děložního čípku je medián S100 dokonce nižší, než u zdravých dospělých kontrol. U solidních malignit (s výjimkou maligního melanomu) dosahují koncentrace S100 jen výjimečně hodnoty 0,6 µg/l, leží tedy v oblasti podobné benigním onemocněním. Existují ojedinělé údaje, že u pacientů s bronchiálním karcinomem, karcinomem žaludku a u lymfoproliferativních onemocněních dosáhly koncentrace S100 výše nad 1,0 µg/l.

**Maligní melanom** vede k výraznému zvýšení koncentrací S100 v séru. Absolutní naměřené hodnoty přitom souvisejí s aktivitou a stádiem onemocnění. Ve stádiu I-II je medián hodnot nemocných poblíž mediánu zdravých osob a jen 1-10 % pacientů vykazuje vyšší koncentrace, než je tomu u zdravých kontrol. Ve stádiu III jsou však podstatně zvýšené koncentrace udávány u 4-20 % nemocných a ve stádiu IV (rozvoj vzdálených metastáz) u 30 – 90 % nemocných. Ve stádiu III a IV jsou popisovány hodnoty vyšší než 6 µg/l, dokonce v jedné studii šlo o koncentraci S100 90 µg/l. Protein S100 je možné u pacientů s maligním melanomem využít k včasné detekci diseminace melanomu. Nejvyšší hodnoty S100 jsou popisovány u metastáz do jater a skeletu, naproti tomu kožní metastázy vedou k méně výrazné elevaci hodnot. Doporučuje se opakované stanovení S100 u dispenzarizovaných pacientů. Pozitivní lead time S100 je v rozmezí 5-23 týdnů. To znamená, že pokud dojde k vytvoření vzdálených metastáz, předchází elevace S100 v séru o několik měsíců klinické projevy diseminace. Při úspěšné léčbě dochází k poklesu koncentrací až na téměř neměřitelné hodnoty. S100 má dále důležitý prognostický význam u nemocných s maligním melanomem. (viz též kapitola ...).

### *S100 u nemocných s poškozením nervové soustavy a neurodegenerativními nemocemi*

Destrukce nervové tkáně a neurodegenerativní postižení mají za následek uvolnění proteinu S100 z astrocytárních gliových buněk a elevaci jeho hladiny v likvoru. Pokud dojde zároveň k poškození hematoencefalické bariéry, pronikne S100 do systémové cirkulace a v krvi se zjistí zvýšené hodnoty S100. Zvýšené koncentrace S100 v séru se detekují u mozkových traumát, cerebrálních ischemií jakékoli etiologie, infekcí mozku, hypoxického poškození CNS po srdeční zástavě nebo kardiochirurgických operacích v mimotělním oběhu. Při akutním poškození mozku dojde ke zvýšení S100 v séru během několika málo hodin a maximálních koncentrací se dosáhne za jeden až tři dny. Při nekomplikovaném průběhu hojení dojde k návratu na fyziologické hodnoty během jednoho týdne. Dosažení maximálních hodnot S100 v séru je po ischemické cévní mozkové příhodě delší ve srovnání s hemorhagickou nebo hypoxickou lézí a traumaty mozku. Více studií prokázalo u pacientů s traumaty mozku, krvácením do mozku a

ischemickým poškozením mozku těsnou korelaci mezi hodnotou S100 v séru a objektivním nálezem poškození mozku při vyšetření počítačovou tomografií (CT), klinickým stavem nemocných a krátko- i střednědobou prognózou schopnosti rehabilitace po příhodě.

V séru pacientů s neurodegenerativními nemocemi, autoimunitními nebo psychiatrickými onemocněními nebyly pozorovány zvýšené koncentrace S100. Naproti tomu koncentrace S100 v likvoru byly opakovaně zvýšené ve studiích s pacienty trpícími Alzheimerovou nemocí, Creutzfeld-Jakobovou chorobou, při exacerbaci roztroušené sklerózy, u nemocných se syndromem Guillain-Barré, při bakteriálních infekcích CNS a u nemocných s některými psychiatrickými diagnózami. U takových nemocných se doporučuje stanovení S100 v séru a likvoru zároveň, abychom zachytili posun fyziologického poměru 18:1 (likvor : sérum).

Souhrnně lze říci, že co nejčasnější stanovení proteinu S100 je doporučeno u všech akutních poškození CNS, a to i při negativním nálezů na CT hlavy, aby bylo možné co nejdříve zachytit poškození CNS. Opakované (sériové) měření se doporučuje pro kontrolu klinického vývoje a stanovení prognózy.

**Tab.: Hodnoty S100 u zdravých dospělých, u nemocných s benigními tumory a u nemocných s malignitami**

<i>skupina</i>	<i>medián</i>	<i>rozmezí</i>	<i>95. percentil</i>
	( $\mu\text{g/l}$ )	( $\mu\text{g/l}$ )	( $\mu\text{g/l}$ )
zdraví jedinci	0,041	0,001 – 0,14	0,096
benigní nemoci GIT	0,05	0,02 – 0,22	0,16
benigní gynekol. nemoci	0,06	0,03 – 0,11	0,10
benigní nemoci plic	0,05	0,02 – 0,19	0,15
benigní nemoci prsu	0,04	0,01 – 0,08	0,07
benigní urol. nemoci	0,04	0,001 – 0,12	0,09
benigní hyperplazie prostaty	0,05	0,01 – 0,11	0,10
autoimunitní nemoci	0,03	0,001 – 0,39	0,37
infekty	0,05	0,02 – 1,96	1,07
bronchiální karcinom	0,02	0,001 – 0,30	0,06
kolorektální karcinom	0,02	0,001 – 0,53	0,06
karcinom mammy	0,05	0,003 – 0,19	0,16
ovariální karcinom	0,04	0,006 – 0,11	0,09
karcinom cervixu a těla děložního	0,03	0,002 – 0,24	0,19
karcinom žaludku	0,04	0,001 – 0,37	0,35
karcinom jater	0,06	0,02 – 0,46	0,32
karcinom prostaty	0,04	0,01 – 0,26	0,18
karcinom pankreatu	0,05	0,01 – 0,17	0,13