

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 traumatech, cerebrálních ischemiích 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 hemoragickou nebo hypoxickou lézí a traumaty mozku. Více studií prokázalo u pacientů s traumaty mozku, krvácením do mozku a

ischemickým poškozením mozku těsnou korelací 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 nálezu 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