

# Gyulladásos markerek szerepe és kimutatása malignus hemopátiákban

Mareş Ferencz Gizella

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Orvosi Biokémia Tanszék

## Rolul și determinarea markerilor inflamatorii în hemopatii maligne

Scopul studiului este de a stabili rolul procesului inflamator în hemopatiile maligne încă de la debutul bolii până în stadiile finale. Au fost incluși în studiu 50 de pacienți, internați în Clinica Medicală I din Târgu-Mureș, în perioada 2000-2008, diagnosticați cu limfom Hodgkin (n=30), limfom non-Hodgkin (n=20). Dintre markerii inflamatori am determinat proteinele de fază acută prin electroforeză și metoda ELISA. Am urmărit modificarea acestora în evoluția bolii, înainte și după faza citostatică. S-au constatat valori crescute ale proteinelor de fază acută încă de la debutul bolii:  $\alpha 1$  antitripsina (60,4%) din totalul cazurilor, haptoglobina (64,5%), ceruloplasmina (58,4%),  $\alpha 1$  glicoproteina (62,1%) și proteina C reactivă (70,3%). După aplicarea terapiei citostatice am constatat normalizarea valorilor proteinelor de fază acută: limfomul non-Hodgkin (76,4%) și limfomul Hodgkin (98,7%). Proteinele de fază acută cresc semnificativ în limfoame. Terapia citostatică influențează pozitiv evoluția bolii prin reducerea masei tumorale și negativarea markerilor inflamatori.

*Cuvinte cheie: hemopatii maligne, markeri inflamatori, terapie citostatică*

## The rule and determination of inflammatory markers in malignant haemopathies

The aim of our study is to establish the rule of inflammatory process in malignant haemopathies from the beginning of the disease until its final stage. We have included in our study 50 patients, hospitalized in Medical Clinic I from Târgu Mureș between 2000 and 2008, diagnosed with Hodgkin lymphoma (n=30), and non Hodgkin lymphoma (n=20). We determined the inflammatory markers using ELISA and electrophoresis methods. We studied the modification of inflammatory markers during disease evolution, before and after the application of chemotherapy. We obtained high values of the acute phase proteins even from the beginning of the disease:  $\alpha 1$  antitrypsin (60,4%), haptoglobin (64,5%), ceruloplasmin (58,4%),  $\alpha 1$  glycoprotein (62,1%) and C reactive protein (70,3%). After the application of the cytostatic treatment we observed the normalization of the acute phase protein values: non-Hodgkin lymphoma (76,4%) and Hodgkin lymphoma (98,7%). Acute phase proteins increase significantly in lymphomas. Cytostatic therapy influences the disease evolution in a positive manner by reducing the tumoral mass and normalizing the inflammatory markers.

*Keywords: inflammatory markers, malignant haemopathies.*

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (4): 251-252

www.orvtudert.ro

A vérképző és immunrendszer rosszfunkcionáló betegségei az akut és krónikus leukémiák és a malignus limfómák (Hodgkin-kór és non-Hodgkin-limfómák). Ezen megbetegedések patomechanizmusában immunológiai tényezők játszanak szerepet. A szervezet a szöveti károsodásokra gyulladásos reakcióval, ún. akut fázis reakcióval válaszol. Ennek létrejöttében számos mediátor és citokin (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ ) vesz részt [1, 11].

Akut fázis reakcióban az említett mediátorok és citokinek hatására emelkedik a testhőmérséklet, emelkedik a fehérvérsejtszám, megváltozik a szérumfehérjék koncentrációja és fokozódik a vörösvérsejtsüllyedés sebessége. Így gyulladás esetén megnövekedik a szérumban a C-reaktív fehérje, a szérumamyloid A fehérje, az  $\alpha 1$  kimotripszin,  $\alpha 1$  glikoprotein, haptoglobin és a fibrinogén koncentrációja, valamint a komplement C3, C4 és a ceruloplazmin szint.

Ugyanakkor csökken néhány fehérje koncentrációja (albumin, transferrin) ezeket nevezik anti-akut fázis fehérjéknek [2, 9, 8, 13].

Több tanulmány felteszi a kérdést: mi a gyulladás szerepe a malignus elváltozások etiopatogenezisében? Bebizonyított tény, hogy az akut fázis fehérjék értéke magas limfómákban, a citosztatikus kezelés elkezdése előtt [12, 13].

A dolgozatunk célja az, hogy meghatározzuk a gyulladás markerek szerepét a malignus hemopátiákban, a betegség kezdetétől egészen a végső stádiumig.

## Anyag és módszer

Prospektív tanulmányunkhoz a Marosvásárhelyi 1. sz. Belgyógyászati Klinika beteganyagából választottunk 50 beteget, akiket Hodgkin- és non-Hodgkin-limfómával

diagnosztizáltak és 2000-2008 közötti periódusban voltak beutalva.

A kontrollcsoport 50 személyből tevődött össze, akiknél nem volt diagnosztizálva malignus hemopátia és a Marosvásárhelyi Sürgősségi Kórházba voltak beutalva.

Megfigyeltük az akut fázis fehérjék értékét, amit elektroforézissel és ELISA módszerrel határoztunk meg. A C-reaktív protein meghatározása kvantitatívan és kvalitatívan történt. Követtük ezen paraméterek változását a citosztatikumokkal történő kezelés elkezdése előtt és után.

Kiszámítottuk az Odds Ratiót (OR), valamint a biztonsági intervallumot (IC), a  $\chi^2$ -tesztet használva, Yates-korrekciónal.

## Eredmények

2 x 2-es táblázatot alkalmaztunk a gyulladásos markerek szerepének a meghatározására, a  $\chi^2$  tesztet használva, Yates-korrekciónal és kiszámoltuk az Odds Ratiót, a citosztatikummal történő kezelés előtt és után.

Null hipotézis: nincs szignifikáns különbség statisztikai szempontból a limfómás és nem limfómás személyek között a gyulladást tekintve.

H1 hipotézis: van szignifikáns különbség statisztikai szempontból a limfómás és nem limfómás személyek között a gyulladást tekintve.

A  $\chi$ -teszt eredménye 35,042 volt (Yates-korrekciónal), ami megfelel a kritikus intervallumnak és  $p < 0,001$ , ami nagyon szignifikáns. Tehát elfogadjuk a H1 hipotézist.

Az Odds Ratio 21,000 (6,958-63,78 IC 95%) volt.

Null hipotézis: nincs szignifikáns különbség statisztikai



**1.táblázat.** Citosztatikummal történő kezelés előtti paraméterek

	Limfóma	Limfóma nélkül	Össz
Gyulladás	45	15	60
Marker értéke magas			
Gyulladás nélkül	5	35	40
Marker értéke normális			
Össz	50	50	100

szempontból a limfómás és nem limfómás személyek között a gyulladást tekintve.

H1 hipotézis: van szignifikáns különbség statisztikai szempontból a limfómás és nem limfómás személyek között a gyulladást tekintve.

A  $\chi^2$ -teszt eredménye 10,206 volt (Yates-korrekcióval), ami megfelel a kritikus intervallumnak és a  $p < 0,0014$ , ami nagyon szignifikáns. Tehát elfogadjuk a H1 hipotézist.

Az Odds Ratio 0,09722(0,02887-0,4529 IC 95%) volt.

Az akut fázis fehérjék értéke magas volt a betegség kezdetén, a citosztatikummal történő kezelés elkezdése előtt:  $\alpha 1$  antitripszin (60,4%), haptoglobin (64,5%), cöruoplazmin (58,4%),  $\alpha 1$  glikoprotein (62,1%) és a C-reaktív protein (70,3%).

A citosztatikummal történő kezelés után az akut fázis fehérjék értéke normalizálódott a limfómák esetén (96%).

Az  $\alpha 1$  antitripszin értéke normalizálódott a citosztatikumokkal történő kezelés után az esetek 86%-ban, a haptoglobin értéke 92%-ban, a cöruoplazmin értéke az esetek 87%-ban volt normál referencia érték. Az  $\alpha 1$  glikoprotein értéke az esetek 78%-ban volt normális, míg a legérzékenyebb akut fázis fehérje a C-reaktív protein volt a citosztatikus kezelésre (98%-ban mutatott normál értéket).

## Megbeszélés

A statisztikai tesztek alkalmazása során a citosztatikummal történő kezelés előtt és után észrevettük, hogy a gyulladásos markerek értéke magas volt a kezelés elkezdése előtt a limfómás betegeknél. A 21,000 értékű Odds Ratio a kezelés előtt és a 0,09722 érték a kezelés után azt mutatja, hogy a citosztatikumokkal történő kezelés csökkenti a gyulladásos markerek értékét a limfómás betegeknél.

Az akut fázis fehérjék közül a haptoglobin és a C-reaktív protein esetében észleltük a legnagyobb érzékenységet a gyulladásos folyamattal szemben a limfómákban.

A gyulladás egy újabb rizikófaktornak számít úgy a cardiovascularis betegségekben, mint a malignus hemopátiákban [7,10].

Több tanulmány foglalkozott a limfómák etiopatogenezisével, amelyek kimutatták a krónikus gyulladás negatív szerepét ezen betegségekben [4, 6].

Eredményeink bizonyítják a citosztatikumokkal történő kezelés hatékonyságát a gyulladás csökkentésében, ellenben az elkövetkezendő tanulmányban szeretnénk nagyobb betegszámra kiterjeszteni kutatásunkat.

Ugyancsak szeretnénk kiterjeszteni a malignus

**2.táblázat.** Citosztatikummal történő kezelés utáni paraméterek

	Limfóma	Limfóma nélkül	Össz
Gyulladás	2	15	17
Gyulladás nélkül	48	35	83
Össz	50	50	100

hemopátiákra is egy bővebb intervallumot, éspedig nemcsak a limfómákban fogjuk tanulmányozni a gyulladásos markereket, hanem a leukémiában is.

A gyulladásos markerek közül fontosnak tartjuk továbbá citokinek kimutatását is, mivel a citokinek már az antitumorális terápia részei [3,5].

## Következtetések

Az akut fázis fehérjék értéke szignifikánsan növekszik a limfómákban a citosztatikus kezelés elkezdése előtt.

A citosztatikus kezelés pozitívan befolyásolja a betegség lezajlását a daganat csökkenésével és a gyulladásos markerek normalizálódásával.

## Irodalom

1. Ádám V. – *Orvosi biokémia*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001,10-13.
2. Barlogie B., Epstein J. – *Plasma cell myeloma-new biological insights and advances*, Blood, 2000, 73 :865-879.
3. Beck W.S. – *Hematology*, MIT Press Cambridge, Cambridge, 1990, 346-350.
4. De Vita V.T.,Hubbard S.M. – *Hodgkin's disease*, New Eng.J. of Med, 1993, 328:560-565.
5. Erdei A. – *Immunológiai módszerek*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006, 440-444.
6. Harvey R., Champe P. – *Biochemistry*, Lippincott Illustrated, 3rd Edition, USA, 2005,45-48.
7. Jennings C.D., K. A. Foon – *Recent Advances in Flow Cytometry: Application to the Diagnosis of Hematologic Malignancy*, Blood, 1997, 90 : 2863-2892.
8. Lin.W., Karin M. – *A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer*. J. Clin. Invest, 2007, 117(5): 1175-1183.
9. Matolcsy A., Udvardy M., Kopper L. – *Hematológiai betegségek atlasza*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006, 12-13.
10. Nomura S., Kagawa H., Ozaki Y. et al. – *Relationship between platelet activation and cytokines in systemic inflammatory response syndrome patients with hematological malignancies*, Thromb Res., 1999, 95(5):205-213.
11. Popescu M.D. – *Hematologie clinică*, Editura Medicală, Bucureşti, 2003, 188-194.
12. Wu A. – *Tietz Clinical guide to laboratory tests*, Saunders Editure, California, 2005, 110-112.
13. Williams W.J. – *Manual of Hematology*, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2003, 269-271.