

Význam stanovení solubilního receptoru ST2 v diagnostice a prognostické stratifikaci pacientů se srdečním selháním

Filip Málek, Dagmar Vondráková, Petr Neužil

Kardiologické oddělení Kardiocentra Nemocnice Na Homolce, Praha, přednosta MUDr. Ivo Skalský, Ph.D., MBA

Souhrn

ST2 je členem skupiny receptorů interleukinu 1 (IL1), skládá se z transmembránového ligandu (ST2L) a solubilní formy (sST2). sST2 se uvolňuje z kardiomyocytů a srdečních fibroblastů při mechanickém zatěžování. Byl nově označen za nový ukazatel myokardiálního zatížení, fibrózy a remodelace. Řada studií prokázala, že stanovení sST2 přináší významnou prognostickou informaci u pacientů se srdečním selháním. Zvýšené koncentrace sST2 předpokládaly riziko hospitalizace a úmrtí, a to nezávisle na koncentraci natriuretických peptidů a nezávisle na některých klinických parametrech. Některé práce rovněž prokázaly diagnostický význam stanovení sST2 u pacientů se srdečním selháním a normální ejekční frakcí levé komory.

Klíčová slova: diagnóza – prognostická stratifikace – srdeční selhání – sST2

Role of soluble receptor ST2 measurment in diagnosis and prognostic stratification in patients with heart failure

Summary

ST2 is a member of the interleukin 1 (IL1) receptor family and consists of a trans-membrane ligand (STL2) and a soluble form (sST2). sST2 is released from cardiomyocytes and fibroblasts after mechanical strain and has been identified as a novel biomarker of cardiac stress, fibrosis and remodelling. Many studies showed that sST2 brings important prognostic information in patients with heart failure. Elevated sST2 concentrations predicted risk of hospitalization and mortality independently on natriuretic peptides levels and on other clinical variables. Some studies showed diagnostic role of sST2 u patients with heart failure and normal ejection fraction.

Key words: diagnosis – heart failure – prognostic stratification – sST2

Úvod

Biomarkery srdečního selhání přispívají významnou měrou k posouzení a zhodnocení patogeneze srdečního selhání, identifikaci jedinců s vysokým rizikem rozvoje srdečního selhání, při stanovení diagnózy CHSS a monitoraci optimální terapie [1]. Nejrozšířenější klinické uplatnění našly biomarkery ze skupiny natriuretických peptidů: B natriuretický peptid (BNP) a N-terminální fragment prohormonu B natriuretického peptidu (NT-proBNP), které jsou již rutinně používány k diagnostice srdečního selhání, diferenciální diagnostice akutní dušnosti, stratifikaci rizika nemocných v preklinických stadiích srdečního selhání a u nemocných s již rozvinutým a pokročilým CHSS a k posouzení optimální léčby CHSS [2,3]. Výzkum přinesl poznatky o dalších biomarkerech myokardiálního zatížení, které byly identifikovány ve zvýšené koncentraci u nemocných po in-

farktu myokardu a pacientů s akutním a chronickým srdečním selháním. Je to mimo jiné **solubilní receptor ST2 (sST2)**. Solubilní receptor ST2 je protein, který je ve zvýšené míře vytvářen kardiomyocyty při mechanickém zatížení [4]. Zvýšené koncentrace sST2 se objevují v krvi pacientů s pokročilým CHSS. Biologický účinek sST2 spočívá v supresi produkce zánětlivých cytokinů interleukinu 6 a interleukinu 12. Koncentrace sST2 se ukázaly být významnými ukazateli krátkodobé prognózy pacientů po infarktu myokardu a nemocných s akutním srdečním selháním [5,6].

sST2 v diagnostice kardiovaskulárních onemocnění

ST2 je členem skupiny receptorů interleukinu 1 (IL1) a skládá se z transmembránového ligandu (ST2L) a solubilní formy (sST2). sST2 se uvolňuje z kardiomyocytů a sr-

dečních fibroblastů při mechanickém zatěžování. Byl nově označen za nový ukazatel myokardiálního zatížení, fibrózy a remodelace. Zvýšené koncentrace sST2 mají vztah k rozvoji srdečního selhání a mohou se uplatnit v patofyziologii ischemické choroby srdeční [7,8]. Hlavní úlohou ST2L je zprostředkování účinku IL33 ve tkáních, výsledkem je antifibrotický a antihypertrofický efekt zajištěný inhibicí účinků katecholaminů a angiotenzinu II. ST2L podporuje kardioprotektivní účinek IL33. Uplatňuje se tedy u stavů s nadměrnou aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron a při nadměrné sympatoadrenální aktivaci, které jsou typickou neurohumorální reakcí u srdečního selhání. sST2, který stanovujeme v periferní krvi, zřejmě slouží jako falešný receptor, který vyvazuje IL33, a tím snižuje možnost jeho kardioprotektivního působení na membránově vázaných ST2L [4].

Oporou k využití sST2 v detekci efektu terapie a hodnocení prognózy kardiovaskulárních onemocnění jsou informace vycházející z epidemiologických poznatků [9].

sST2 v diferenciální diagnostice akutní dušnosti

Studie PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) byla prospektivní zaslepená studie hodnotící význam stanovení sST2, NT-proBNP, C-reaktivního proteinu (CRP) u 599 pacientů přijatých na pohotovost s akutní dušností [10]. Studie ukázala, že koncentrace sST2 jsou vyšší u pacientů s dušností při srdečním selhání než u nemocných s dušností z jiné příčiny. Diagnostický význam sST2 pro srdeční selhání však byl nižší než NT-proBNP. Naproti tomu, koncentrace sST2 byly významnější v předpovědi jednoročního rizika úmrtí [11].

V další studii nebyl nalezen rozdíl v koncentraci sST2 u pacientů s dušností při akutním srdečním selhání a s dušností při akutním zánětlivém plicním onemocnění [12].

To snižuje význam sST2 v diferenciální diagnostice akutní dušnosti. Vysvětlením tohoto jevu může být fakt, že mimo myokard dochází ke zvýšené expresi ST2 v T-lymfocytech, a proto byly nalezeny zvýšené koncentrace sST2 u různých plicních chorob včetně asthma bronchiale a plicní fibrózy [13–15]. Proto nás nepřekvapí, že koncentrace sST2 mají prognostický význam i u nemocných s akutní dušností plicní etiologie [16].

Úloha sST2 v patofyziologii akutního zánětu zřejmě také vysvětluje, proč jsou koncentrace sST2 vyšší u pacientů se septickým šokem než u nemocných s kardiogenním šokem u akutního infarktu myokardu a proč nejsou koncentrace sST2 dobrým prognostickým ukazatelem v těchto klinických situacích [17].

sST2 u akutní dekompenzace chronického srdečního selhání

Řada prací prokázala především prognostický význam stanovení sST2 u akutní dekompenzace CHSS, prognostický význam je srovnatelný s NT-proBNP, sou-

časné stanovení obou biomarkerů má význam aditivní v predikci krátkodobé prognózy [18].

Opakovaným měřením sST2 bylo zjištěno, že zvýšení koncentrace sST2 u téhož nemocného o více než 15 % bylo spojeno s horší prognózou. Podobně zvýšení poměru sST2 na začátku a během 2 týdnů po dekompenzaci CHSS nad 0,75 bylo rovněž spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. Prognostický význam stanovení sST2 u téhož pacienta s dekompenzací CHSS byl potvrzen hned v několika studiích [10,19,20].

sST2 u chronického srdečního selhání v závislosti na úrovni srdeční funkce

Některé práce prokázaly vztah koncentrace sST2 k tíži srdečního selhání u stabilního systolického CHSS a poměrně dobrou korelaci sST2 k dalším biomarkerům srdečního selhání (BNP, proANP – proatrial natriuretic peptid, norepinefrin) [21]. Ukazuje se, že koncentrace sST2 jsou nezávislé na funkci levé komory [22].

V posledních desetiletích se ukazuje, že významná část nemocných s klinickým syndromem srdečního selhání má normální ejekční frakci levé komory (EF LK). Prevalence srdečního selhání s normální (heart failure with normal ejection fraction – HFNEF) nebo se zachovalou (heart failure with preserved ejection fraction – HFPEF) EF LK se odhaduje až na 50 %. Prognóza nemocných s HFNEF, respektive HFPEF, je po hospitalizaci pro akutní srdeční selhání stejná jako u pacientů s HFREF: riziko úmrtí je 65 % během 5 let.

Převážná většina studií, která se problematikou prognostického významu stanovení biomarkerů CHSS zabývala, zahrnovala pouze pacienty se srdečním selháním se systolickou dysfunkcí LK (HFREF). O významu stanovení nových biomarkerů CHSS, včetně sST2, u nemocných s HFNEF, respektive HFPEF, je informací podstatně méně [23].

Některé práce rovněž prokázaly diagnostický význam stanovení sST2 u pacientů se srdečním selháním a normální ejekční frakcí levé komory. Koncentrace sST2 byly vyšší u pacientů s HFNEF než u zdravých kontrol, nelišily se však koncentrace sST2 u HFNEF a HFREF [24,25].

Závěr

Nový biomarker sST2 se ukazuje být významným ukazatelem při stratifikaci rizika pacientů s akutní dušností, pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání a prognostickým ukazatelem u srdečního selhání bez ohledu na srdeční funkci. Diagnostický význam stanovení sST2 pro srdeční selhání je však nižší než stanovení koncentrace NT-proBNP. Naproti tomu, současné stanovení sST2 spolu s NT-proBNP přináší aditivní prognostickou informaci [26]. Využití více biomarkerů zpřesňuje stratifikaci pacientů s kardiovaskulárním onemocněním obecně [27]. Oproti jiným biomarkerům je výhodné, že prognostický význam stanovení sST2 u chronického srdečního selhání (CHSS) je nezávislý na funkci ledvin [28].

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG 140505.

Literatura

1. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl J Med* 2008; 358(20): 2148–2159.
2. Bejšovec R, Jokl I. Natriuretický peptid typu B (BNP) – použitelnost v diferenciální diagnostice dušnosti. *Vnitř Lék* 2005; 51(6): 658–663.
3. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(14): 1498–1506.
4. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007; 117(6): 1538–1549.
5. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106(23): 2961–2966.
6. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1458–1465.
7. Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2011; 107(2): 259–267.
8. Ky B, French B, Levy WC et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5(2): 183–190.
9. Chen LQ, de Lemos JA, Das SR et al. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: The Dallas Heart Study. *Clin Chem* 2013; 59(3): 536–546.
10. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): 607–613.
11. Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem* 2010; 43(9): 714–719.
12. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail* 2009; 2(4): 311–319.
13. Mangan NE, Dasvarma A, McKenzie AN et al. T1/ST2 expression on Th2 cells negatively regulates allergic pulmonary inflammation. *Eur J Immunol* 2007; 37(5): 1302–1312.
14. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2): 277–281.
15. Tajima S, Oshikawa K, Tominaga S et al. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 124(4): 1206–1214.
16. Martinez-Rumayor A, Camargo CA, Green SM et al. Soluble ST2 Plasma Concentrations Predict 1-Year Mortality in Acutely Dyspneic Emergency Department Patients With Pulmonary Disease. *Am J Clin Pathol* 2008; 130(4): 578–584.
17. Pařenica J, Malaska J, Jarkovský J et al. Soluble ST2 levels in patients with cardiogenic and septic shock are not predictors of mortality. *Exp Clin Cardiol* 2012; 17(4): 205–209.
18. Boisot S, Beede J, Isakson S et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail* 2008; 14(9): 732–738.
19. Diez J. Serum soluble ST2 as a biochemical marker of acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1466–1467.
20. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 2008; 54(4): 752–756.
21. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S et al. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003; 107(5): 721–726.
22. Bartunek J, Delrue L, van Durme F et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2166–2174.
23. Wang YC, Yu CC, Chiu FC et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients. *J Card Fail* 2013; 19(3): 163–168.
24. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(12): 1338–1347.
25. Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC et al. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(12): 1350–1362.
26. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(1): 32–38.
27. Zethelius B, Berglund L, Sundström J et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; 358(20): 2107–2116.
28. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail* 2013; 19(11): 768–775.

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

✉ filip.malek@homolka.cz

Kardiologické centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

www.homolka.cz

Doručeno do redakce 27. 4. 2015

Přijato po recenzi 6. 6. 2015