

# NGAL v roce 2014: několik otazníků

Jabor A., Franeková J.

V roce 2011 jsme na konferenci Nejedlého Kladno (13.4.2011) přednesli sdělení s názvem „NGAL: proč ano, proč ne“. Sdělení mělo za cíl upozornit na zajímavé informace týkající se využití lipokalinu asociovaného s želatinázou neutrofilů (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin), z nichž část představovala optimistické informace o významu NGAL v diagnostice akutního poškození ledvin (AKI), a část upozorňovala na sporné nebo dosud nevyřešené oblasti využití tohoto biomarkeru. S odstupem několika let se situace nevyjasnila, stále existují doklady podporující využití NGAL v diagnostice AKI a dalších onemocnění, podobně jako existují rozdílné nebo dokonce opačné názory.

## Charakteristika NGAL

NGAL je součástí antioxidačního renoprotektivního systému, podobně jako hepcidin sekvestruje nadbytečné železo, je aktivován u řady inzultů postihujících renální tubuly. Zvýšení NGAL způsobují procesy vedoucí k rozvoji AKI v intenzivní péči, jako je například mimotělní oběh, použití nefrotoxických látek, látek vyvolávajících kontrastní nefropatii, procesy vedoucí k rhabdomyolýze s následným poškozením ledvin a další. NGAL ale není produkován pouze ledvinovými tubuly, produkce se zvyšuje při poškození více tkání (játra, myokard, leukocyty), a proto mohla u starších polymorbidních pacientů detekce AKI selhávat a naopak se objevily vztahy k chronickým nemocem nebo chronickým typům kardiorenálního syndromu.

K dispozici jsou automatizovaná stanovení s poměrně uspokojivými analytickými charakteristikami (opakovatelnost, mezilehlá preciznost), není ale dosud k dispozici kalibrátor s vyšší metrologickou úrovní. Stanovení komplikují různé cirkulující formy (monomery, homodimery, heterodimery). Referenční hodnoty jsou silně závislé na typu diagnostické soupravy a pohybují se v moči v rozsahu 100 – 200 µg/l u dospělých a 100 – 135 µg/l u dětí, lze používat poměr ke kreatininu (hodnoty jsou do 13 mg/mol kreatininu). V plazmě jsou hodnoty do 150 µg/l. Interpretaci naopak usnadňuje velmi rychlá dynamika změn a zvýšení koncentrací v moči až o 2 řády. Po ukončení inzultu je pokles rychlý, poločas eliminace je velmi krátký (kolem 10 minut).

## NGAL a vývoj poznání u akutního poškození ledvin

Využití NGAL, kteří někteří s určitou nadsázkou označovali za „troponin nefrologů“, bylo akcelerováno sérií prací u pacientů s vysokým rizikem AKI. Šlo o práce na souborech pacientů operovaných v mimotělním oběhu, kde NGAL predikoval rozvoj AKI. Je nutné poznamenat, že publikace pracovaly s poměrně přísně selektovanými skupinami pacientů – šlo například o kardiochirurgické zákroky u jinak zdravých dětí. Úspěšnost predikce byla dána mimo jiné tím, že pravděpodobnost rozvoje AKI je u těchto pacientů poměrně vysoká a zvyšuje se tak pozitivní prediktivní účinnost testu. Strůžlivější data zpracoval k datům dostupným v roce 2009 Haase v jedné z prvních dostupných metaanalýz (kombinovaná senzitivita pro AKI byla 75,5% se specifícností 75,1%, sumární ROC analýza ukázala plochu pod křivkou (AUC) 0,78 (Haase, 2010). Postupně začala narůstat databáze informací o analytických charakteristikách a klinické efektivitě NGAL v různých stavech.

Sporné body využití NGAL v klinické diagnostice lze popsat například takto:

- Zvýšené koncentrace nejsou jen projevem poškození tubulu, ale mohou také znamenat úspěšný protektivní proces v ledvině
- Zvýšení NGAL nemusí být nutně pouze renálního původu
- Akutní poškození ledvin (AKI) není detegováno u všech pacientů, u kterých se rozvine a naopak NGAL zůstává nezvýšen u pacientů, u kterých se rozvine AKI
- NGAL se zvyšuje u jiných chorob než jen AKI
- V cirkulaci jsou různé molekulové formy, s různou afinitou k detekčním protilátkám a s různou dynamikou nárůstu koncentrací při renálním poškození
- Požadavky na preanalytickou fázi se postupně optimalizovaly, sjednotilo se skladování při -70 až -80 °C
- Není vyjasněna doba odběru po akutní události
- Nejasný postoj k opakovaným vyšetřením (kolikrát, v jakém intervalu)?
- Přes dobré analytické charakteristiky není dořešena návaznost, není porovnatelnost metod různých výrobců, nejsou jednotné referenční hodnoty a hodnoty cut-off, nejsou jednotné hodnocení přístupy k využití koncentrace v séru (plazmě), moči a k využití poměru NGAL/kreatinin, nejsou jasně definovány hodnoty cut-off pro dětský věk nebo různá pohlaví
- POCT metody jsou málo spolehlivé

- Není jasná role u chronických onemocnění ledvin, u chronického srdečního selhání, u dalších chorob s hromadným významem (diabetes, metabolický syndrom, kardiovaskulární choroby, hypertenze apod.)

S rostoucím poznáním se objevily nové diagnostické oblasti pro použití NGAL: sepsa, nemocí myokardu, kardiorenální syndrom, transplantace, systémová onemocnění a další. Velký propagátor využití NGAL v detekci AKI (prof. Claudio Ronco) upozornil na možnou roli tohoto biomarkeru také v dalších klinických situacích. Práce s názvem “NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions” problematiku uzavřela tak, že “... nedávné důkazy rovněž naznačují jeho roli jako biomarkeru u řady dalších renálních a nerenálních onemocnění” (Soni, 2010). Pro použití NGAL jako rizika rozvoje AKI jsou sice poměrně silné důkazy, ale i v roce 2014 zůstávají určité pochyby o možnosti použít tuto diagnostiku v guideline a není dosud vyřešena jednoznačně kvalita a porovnatelnost komerčních souprav stanovení NGAL (Haase-Fielitz, 2014). Naproti tomu existuje řada názorů expertů podporujících další vyhodnocování role NGAL v diagnostice AKI i kardiorenálního syndromu (Peacock, 2013, McCullough, 2013).

### NGAL jako kardiorenální biomarker

Současné postižení srdce a ledvin je natolik časté, že byla definována jednotka označená kardiorenální syndrom, která se rozpadá na 5 typů podle příčiny a chronicity. Chowdhury v přehledné práci zařadil NGAL společně s KIM-1 a cystatinem C u srdečního selhání do kategorie kardiorenálních biomarkerů (Chowdhury, 2013). Ale ani tato nová indikační oblast není bez otázníků, i zde vykazuje NGAL slabší diagnostickou efektivitu u polymorbidních smíšených populací. Kritické zhodnocení role NGAL v kardiologii přinesl Breidthardt, který poukázal na neschopnost NGAL predikovat AKI u akutního srdečního selhání (Breidthardt, 2012). Budou se zřejmě hledat nové formy využití NGAL v diagnostice kardiorenálního syndromu. V současné době myšlenka použití NGAL jako prediktoru vývoje AKI již neplatí (Martensson, 2014) a použití NGAL v kardiologii nemá jasné literární důkazy.

### NGAL v dalších situacích

Sepsa byla označena jako jedna z možných indikačních oblastí pro využití NGAL, protože postižení ledvin je v této situaci časté. Nezdá se ale, že by stanovení NGAL pomohlo identifikovat pacienty s nutností použít náhradu funkce ledvin (RRT, renal replacement therapy), predikovat AKI nebo mortalitu (Hjortrup, 2014).

### NGAL vs. albuminurie

Z hlediska praktické aplikace laboratorní diagnostiky byly překvapivě záměry práce Wareho a spolupracovníků: autoři již v roce 2010 ukázali na možnost použití stanovení albuminu v moči u akutního poškození ledvin. Práce na animálním modelu demonstrovala, že albumin se u AKI zvýšeně syntetizuje v renálních tubulech (rychlá indukce genu při AKI), takže albumin lze považovat za stresem aktivovaný protein s možnou protektivní rolí. Výpovědní hodnota albuminurie u experimentální AKI byla obdobná jako vykazoval NGAL nebo monocytární chemoatraktivní protein (MCP-1). Autoři současně komentovali význam albuminurie jako biomarkeru AKI, protože v klinické medicíně jde o široce dostupný marker. Práce popisující roli albuminurie při detekci AKI nejsou zcela jednotné, ale existují doklady o prediktivní roli albuminurie (nebo indexu albumin/kreatinin, ACR) jak pro rozvoj AKI, tak pro prognózu pacientů. U pacientů přijímaných na jednotky intenzivní péče byla vstupní hodnota ACR spojena jak s rizikem rozvoje AKI, tak s mortalitou a délkou pobytu na jednotce intenzivní péče (Zhang, 2013). Podobné výsledky přinesla studie Cullena a kolektivu, kdy NGAL nepredikoval rozvoj AKI, ale zvýšené předoperační hodnoty ACR byly častěji u pacientů, kde se AKI rozvinulo. NGAL však měl vztah k prognóze a byl častěji zvýšen u pacientů s rozvojem infekčních komplikací (Cullen, 2014).

### Závěry

Pro používání NGAL jako biomarkeru AKI je celá řada důkazů, ale je zatím obtížné vysledovat možný budoucí vývoj. Analyzují se podrobně dostupná data s cílem najít vhodné diagnostické algoritmy, hledá se využití v jiných diagnostických oblastech než je akutní poškození ledvin nebo kardiorenální syndrom. Expertní skupiny se v blízké době pokusí vypracovat způsob využití NGAL společně s ostatními biomarkery, kde možná stanovení albuminurie může přesáhnout svou původní indikační oblast (diabetes, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární riziko) a přidat interpretační hodnotu v oblasti akutního poškození ledvin se zasažením tubulů. Jsou také snahy identifikovat renálně-specifickou molekulu s jednoznačnou vazbou na detekci poškození tubulu a nepochybně je nutné zlepšit porovnatelnost diagnostických souprav. Ke konci roku 2014 je tedy před stanovením NGAL stále ještě zajímavá budoucnost.

### Literatura

Breidthardt T., Socrates T., Drexler B., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. Crit Care 2012; 16(1): R2.

- Cullen M. R., Jhanji S., Pearse R. M., Fitzgibbon M. C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and albuminuria as predictors of acute kidney injury in patients treated with goal-directed haemodynamic therapy after major abdominal surgery. *Ann Clin Biochem.* 2014 May;51(Pt 3):392-9.
- Haase, M., Bellomo, R., Haase-Fielitz, A.: Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J. Am. Col. Cardiol.*, 55, 2010, s. 2024-2033.
- Haase-Fielitz A., Haase M., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem.* 2014 May;51(Pt 3):335-51.
- Hjortrup P. B., Haase N., Treschow F., Møller M. H., Perner A. Predictive value of NGAL for use of renal replacement therapy in patients with severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014 Nov 2. doi: 10.1111/aas.12427. [Epub ahead of print]
- Chowdhury P., Kehl D., Choudhary R., et al. The use of biomarkers in the patient with heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(6): 372.
- Mårtensson J., Bellomo R. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2014; 37(4): 304-310. [Epub ahead of print]
- McCullough P. A., Shaw A. D., Haase M., Bouchard J., Waikar S. S., Siew E. D., Murray P. T., Mehta R. L., Ronco C. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol.* 2013;182:13-29.
- Peacock W. F. 4<sup>th</sup>, Maisel A., Kim J., Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury. *Postgrad Med.* 2013 Nov;125(6):82-93.
- Soni S. S., Cruz D., Bobek I., Chionh C. Y., Nalesso E., Lentini P., de Cal M., Corradi V., Virzi G., Ronco C. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol.* 2010 Mar;42(1):141-50.
- Ware L. B., Johnson A. C. M., Zager R. A. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011 Mar;300(3):F628-38.
- Zhang Z., Lu B., Ni H., Sheng X., Jin N. Microalbuminuria can predict the development of acute kidney injury in critically ill septic patients. *J Nephrol.* 2013 Jul-Aug;26(4):724-30