



A tápcsatorna betegségeinek laboratóriumi jelei

Dr. Patócs Attila PhD., DSC.

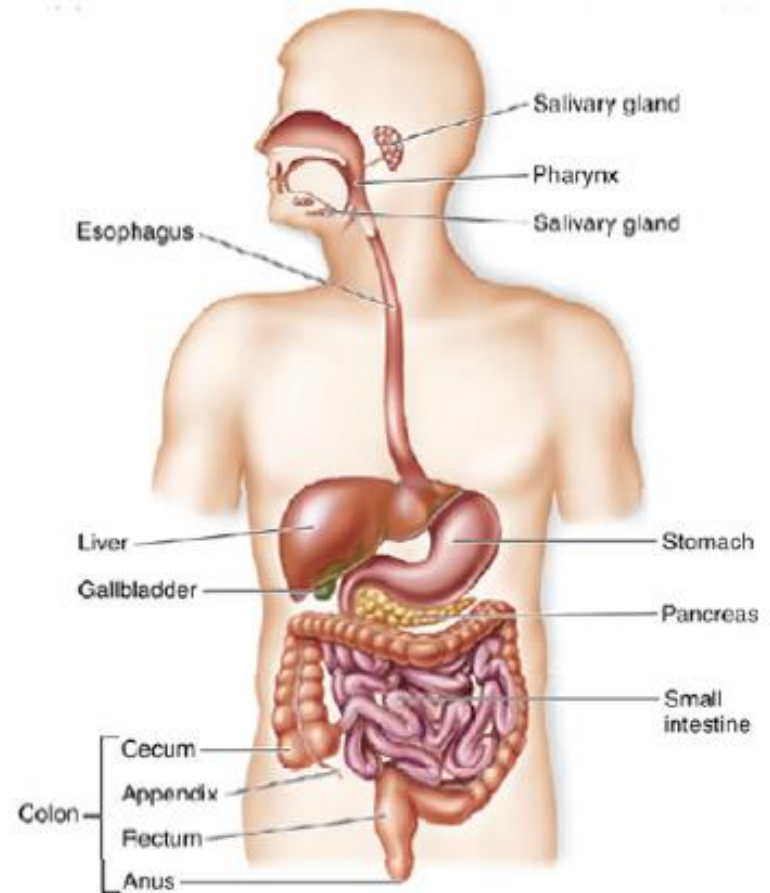
Egyetemi docens, laboratóriumvezető

Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet

SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok
Kutatócsoport

Tápcsatorna szerepe

- **Táplálékfelvétel**
- **Emésztés**
A táplálék mechanikai darabolása
- **Motilitás**
A táplálék továbbítás
- **Szekréció**
Emésztőnedvek kiválasztása
A táplálék kémiai „darabolása”
- **Felszívás**
A táplálék felszívása a vérbe és/vagy nyirokrendszerbe
- **Tárolás**
A táplálék raktározása
- **Védő funkció**
Mechanikai, kémiai és immunológiai védelem a káros anyagok/behatások ellen
- **Salakanyagok eltávolítása**



A tápcsatorna betegségei

Veleszületett malformációk

Gyulladások (gastritis, gyulladásos bélbetegség, hasnyálmirigy-gyulladás)

Fertőző kórképek

Daganatok

Sérülések, traumák

Speciális kórképek (felszívódási zavar)

Tápcsatorna betegségeinek osztályozása lokalizációjuk alapján

- Gyomor betegségei
- Bélbetegségek
- Hasnyálmirigy eltérései
- Májbetegségek

Tápcsatorna betegségeinek kivizsgálása

- Elsősorban nem laboratóriumi vizsgálatokra alapul
 - Klinikai tünetek
 - Gasztroenterológiai vizsgálatok
 - Endoszkópia
 - Képalkotók
 - Labor szerepe ezek kiegészítése

Speciális kórképek (felszívódási zavarok)

Definíció: A táplálék tökéletlen emésztése egy vagy több emésztőnedv elégtelen szekréciója miatt

Okai:

- *Gasztrektómia* Fehérje malabszorpció
- *Pankreász* (krónikus gyulladás) Fehérje, cukor és zsír malabszorpció (minden táplálékkomponens emésztésében részt vesz)
- *Máj biliáris traktus* A zsírok malabszorpciója, vitaminok
 - » Az A, D, E és K zsírban oldódó vitaminok nem kellő mértékben szívódnak fel.

Cöliákia

Szinonimák

- lisztérzékenység
- gluténszenzitív enteropathia (GSE)
- (nem-trópusi) sprue

A coeliakia (gluténszenzitív enteropathia) immunmediált szisztémás kórkép, amelyet a gabonafélék (búza, rozs, árpa) proaminjai, leggyakrabban **a glutén**, idéznek elő **genetikailag fogékony egyéneknél**

Főbb jellemzői a változatos intestinalis és extraintestinalis tünetek, az enteropathia, ***coeliakia-specifikus antitestek jelenléte***, valamint a **HLA-DQ2.5 vagy DQ8 haplotípus** hordozása

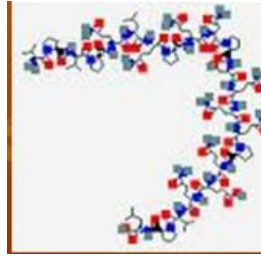
Cöliákia jellegzetességei

Cöliákia – fehérje malabszorpció

- ***Oka*** a *glutén érzékenység* – a gabonafélék egyik fehérje komponensére kialakuló érzékenység
- A mukóza gyulladását okozza és következményes boholy atrófiát → csökken a felszívó felület a vékonybélben
- Bármely életkorban jelentkezhet!
- coeliakiás jéghegy:
 - látens - silent - manifeszt coeliakia
- Gyakori: 1:100
- Női dominancia

Glutén

Glutén = gliadin + glutenin



Búzaliszt 10-40% glutén tartalommal rendelkezik

Emésztéssel nem bomlik el, 33Mer mint epitóp immunválaszt vált ki

Cöliákia tünetei gyermekkorban

- Étvágytalanság, anorexia
- Krónikus hasmenés ill. nagy tömegű, világos, bűzös, zsírfényű széklet
- Hossz és súlyfejlődésben való elmaradás
- Csökkent bőrálatti kötőszövet (rossz turgor)
- Fogzománc hypoplasia
- Hypocalcaemia
- Hypoproteinaemia
- Hypoalbuminaemia
- Vitaminhiányok



Cöliákia tünetei felnőttkorban

- teljesen jellegtelen panaszoktól a súlyos állapotig
- kövér ember is lehet coeliakias!
- évtizedeket is késhet a diagnózis
- gyakran csak a **súlyos szövődmények alapján** retrospektíve ismerik fel
 - osteopenia /osteoporosis
 - vashiányos anaemia
 - idiopathias hypertransaminaemia
 - terméketlenség/ habituális vetélés

Cöliákiához társuló egyéb betegségek

Bizonyított kapcsolat

- autoimmun thryeoiditisek
- dermatitis herpetiformis Duhring
- 1-es t. diab. mell.
- szelektív IgA-hiány
- Sjögren sy.
- recurrens aphtosus stomatitis
- celiac hepatitis

Valószínűsített kapcsolat

- IgA nephropathia
- alopecia areata
- PBC / PSC
- autoimmun hepatitisek
- idiop. dilat. CMP
- sclerosis multiplex
- IBD
- fibrotizáló alveolitis
- asthma bronchiale
- cysticus fibrosis
- sarcoidosis
- Down-kór
- atopias dermatitis

Cöliákia diagnózisa

- **Klinikum alapján**
- **Szerológia**
- **Szövettan**

Egyéb vizsgálatok

- ***HLA fenotípus (DQ2/DQ8)***
- endoscopos kép
- családi anamnézis
- terhelés

Cöliákia laboratóriumi kivizsgálása szerológia

Antigén-antitest reakción alapul

- tTG (szöveti transzglutamináz ellenes antitest)
- EMA (endomysium ellenes antitest)
- DGP(deamidált gliadinpeptid)

Indikációja

- szűrés
- GMD compliance kontrolljaként

Szerológia cöliákiában

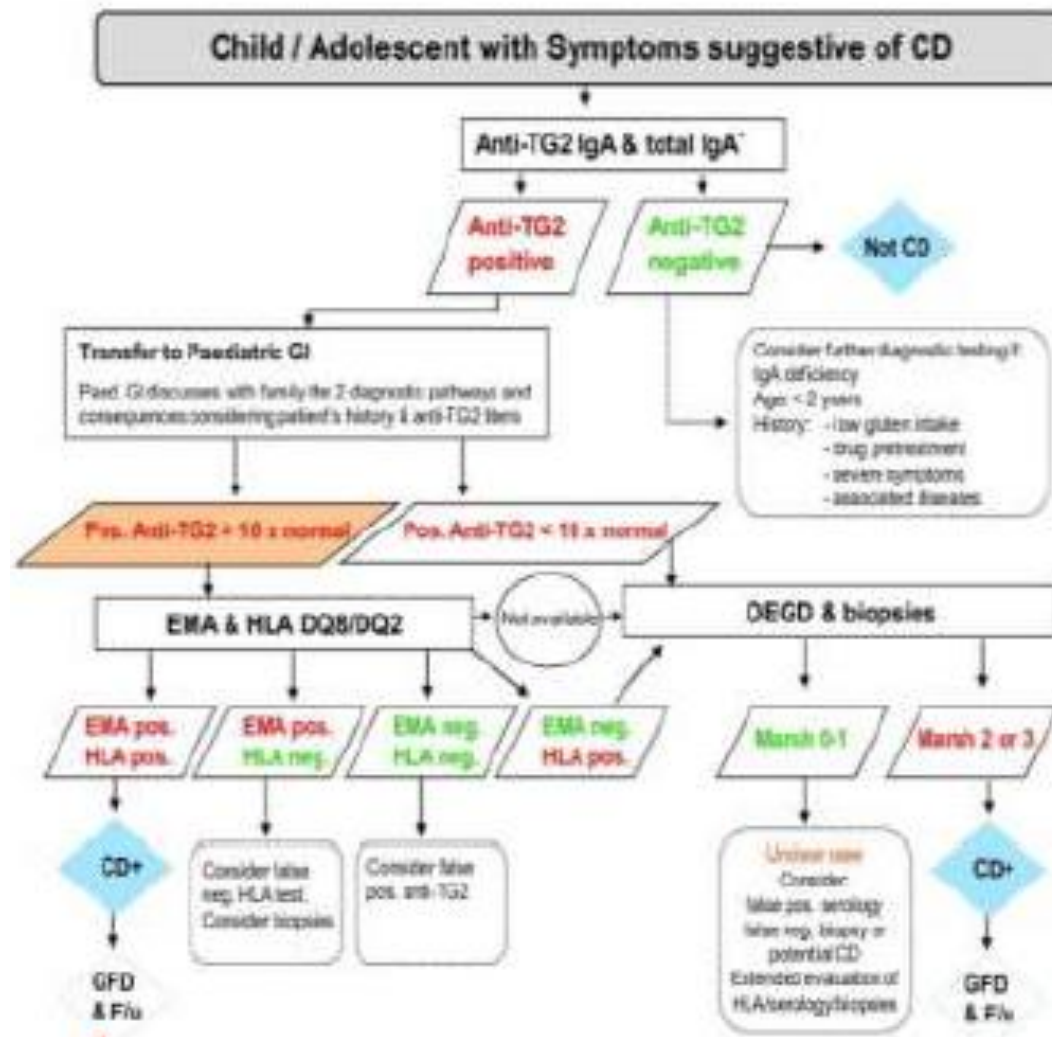
tTG:

- olcsó, kvantitatív
- chr.májbetegségeknél álpozitív lehet!
- változó minőségű kit-ek

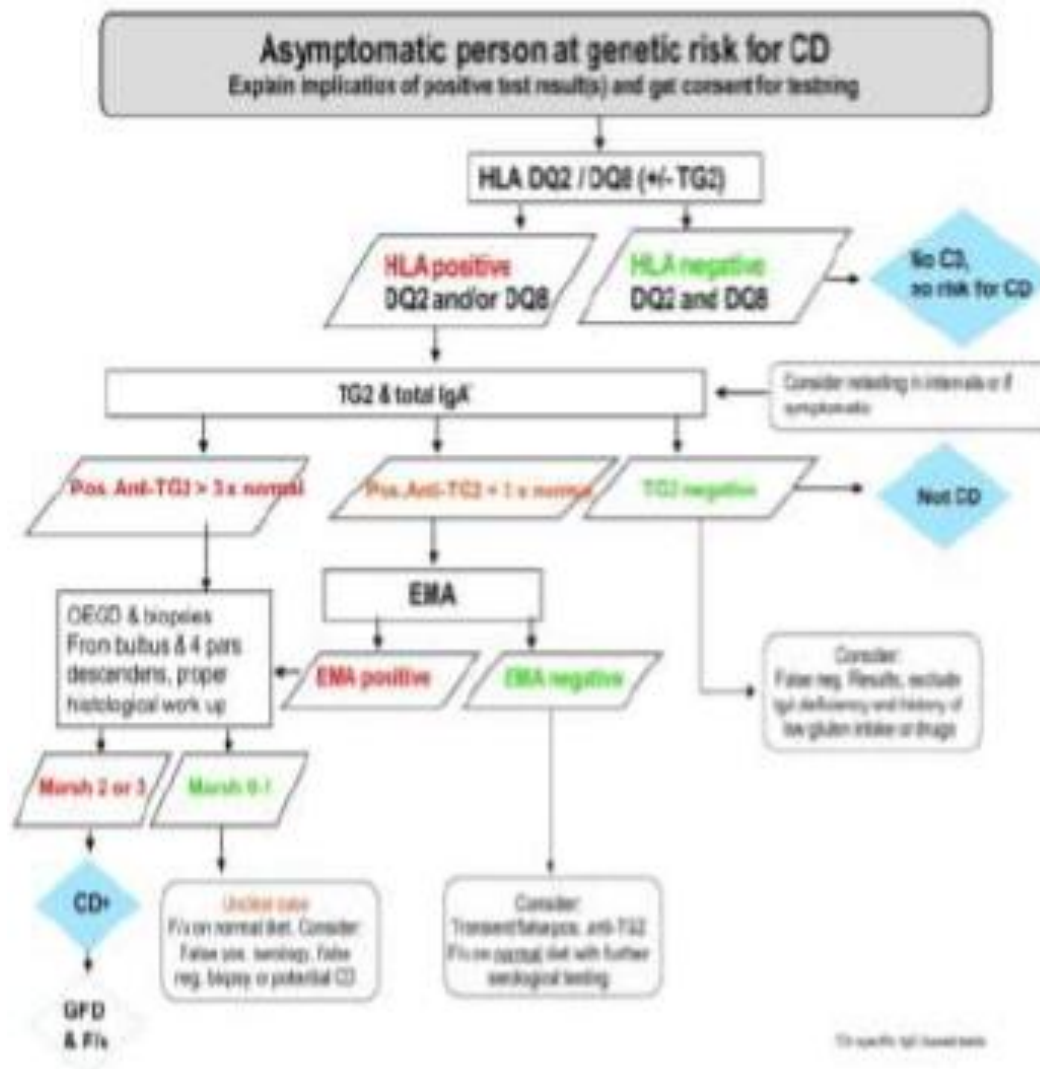
EMA

- jól beállított metodika, tapasztalt vizsgáló:
legjobb metodika
- drága

Diagnosztikai algoritmus cöliákiás gyermek kivizsgálása során

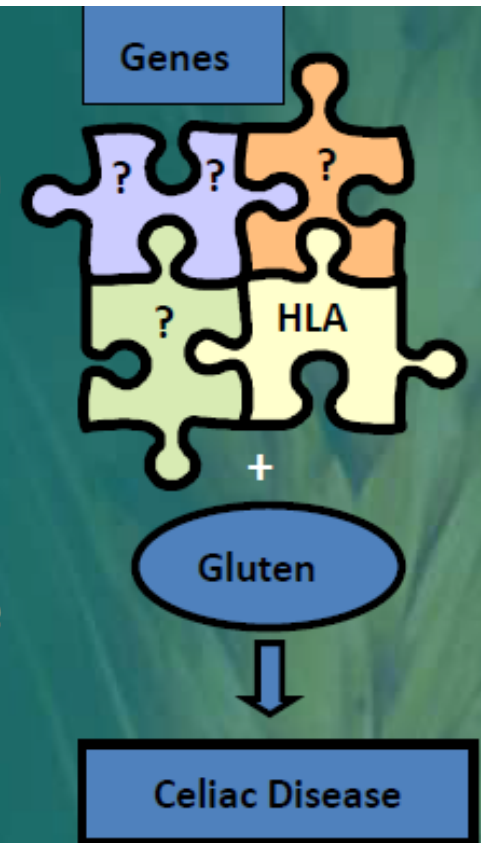


Diagnosztikai algoritmus cöliákiás felnőtt kivizsgálása során



Genetikai hajlam cöliákia predispozícióra

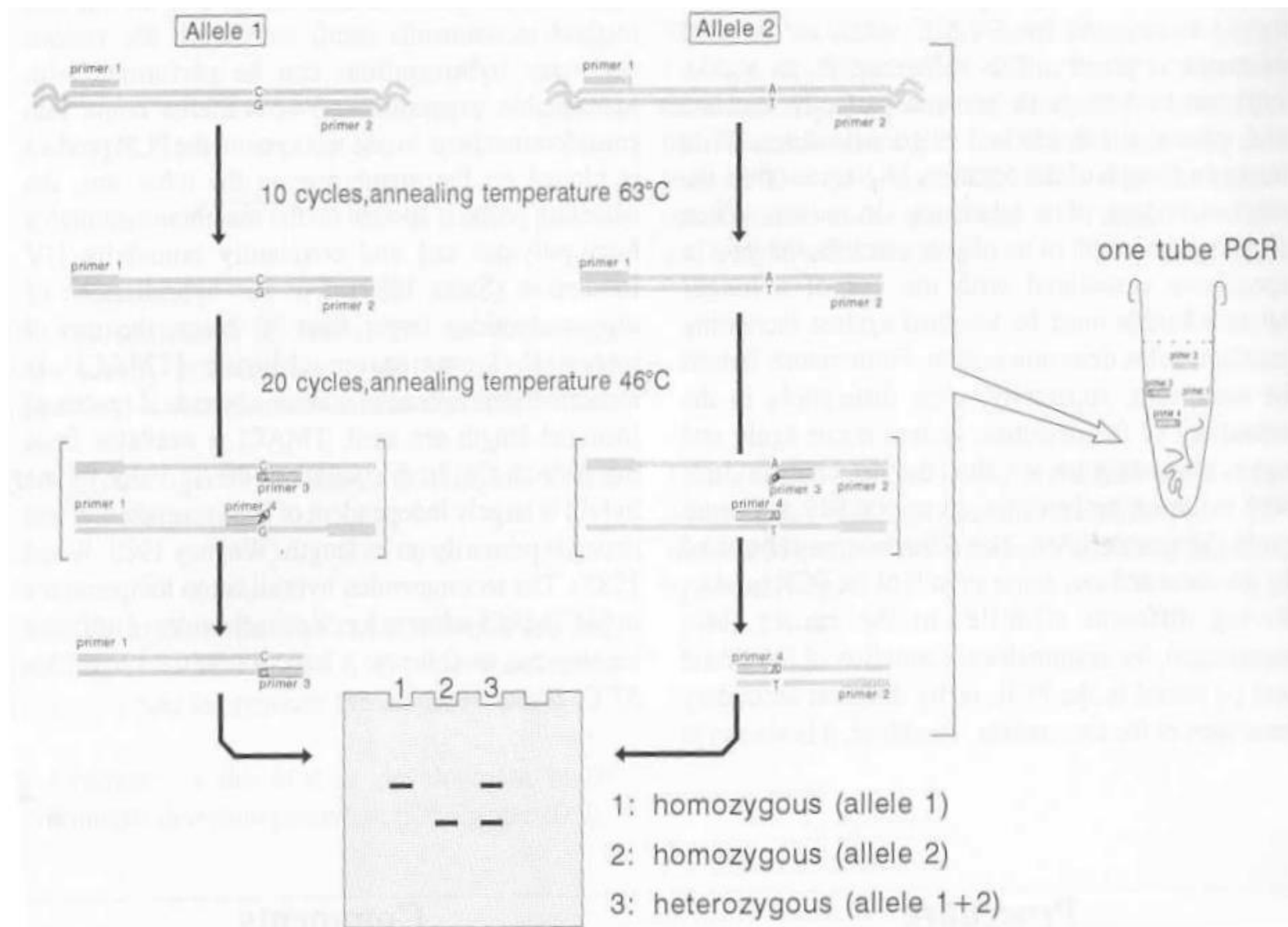
- Several genes are involved
- The most consistent genetic component depends on the presence of HLA-DQ (DQ2.5 and / or DQ8) genes
- Other genes (not yet identified) account for 60 % of the inherited component of the disease
- HLA-DQ2.5 and / or DQ8 genes are necessary (No DQ2.5/8, no Celiac Disease!) but not sufficient for the development of the disease



HLA genotípus kimutatása

- Molekuláris genetikai módszer
- Specifikus primereket próbákat alkalmaz
- Diagnosztikában CE-IVD minősített reagens
- Pozitív és negatív kontrollok mérése is szükséges

Allél specifikus PCR alapelve

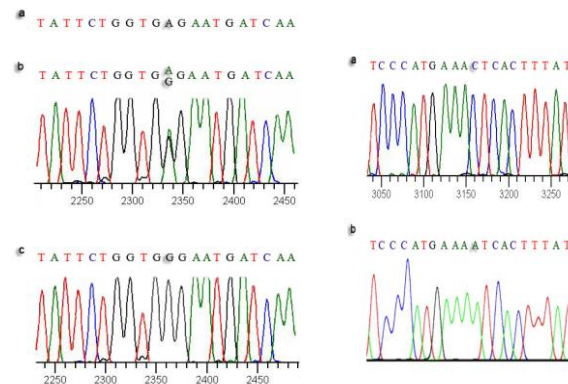
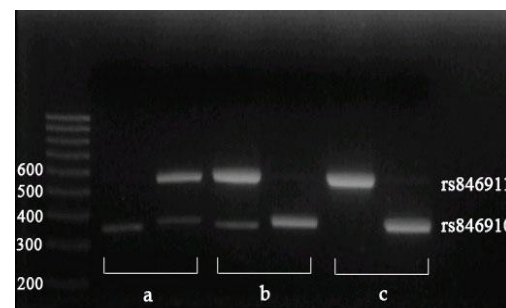
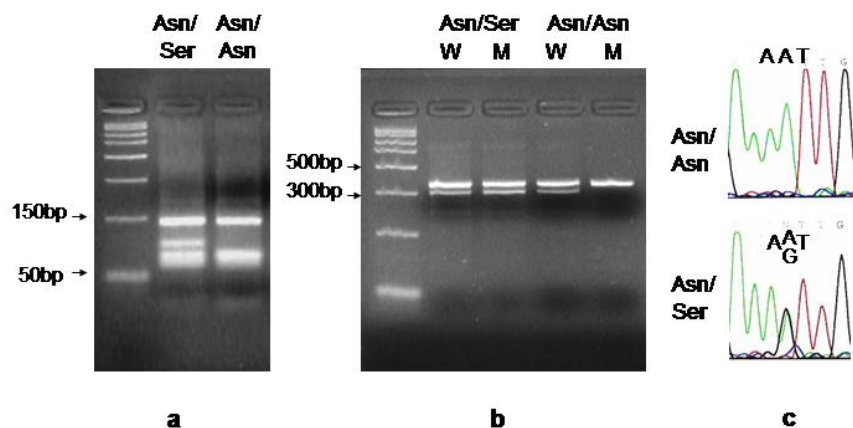
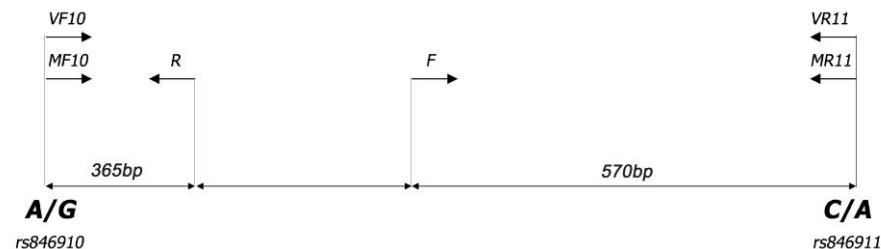


Allél specifikus amplifikáció

A glukokortikoid receptor gén 363-as kodon vizsgálata

CCAGTAATGTAACACTGCCCCAAGTGAAACAGAAAAAGAAGATTTTCATCGAACTCTGCACCCC
 TGGGGTAATTAAGCAAGAGAAACTGGGCACAGTTTACTGTCAGGCAAGCTTTCCTGGAGCAAAT
 ATAATTGGTAATAAAATGTCTGCCATTCTGTTTCATGGTGTGAGTACCTCTGGAGGACAGATGTA
 CCACTATGACATGAATACAGCATCCCTTTCTCAACAGCAGGATCAGAAGCCTATTTTAAATGTCA
 TTCCACCAATTCCCCTGGTTCCGAAATTCGAATAGGTGCCAAGCATCTGGAGATGACAACCTT
 GACTTCTCTGGGGACTCTGAACTTCCCTGGTCGAA

A 11 β -Hydroxysteroid Dehidrogenáz 1-es típusát kódoló gén rs846910 és rs846911 polymorfizmusok együttes vizsgálata multiplex allél-specifikus PCR-rel



Polimorfizmus vizsgálat allél-specifikus PCR valós időben (RT-PCR)

Roche

ABI

Light Cyclcr



Kapillárisban

Roche próbák

Taqman

Sybergreen

IVD

cobas® 4800 System



96/382-es plate

Többféle jelölés

IVD

7500PCR



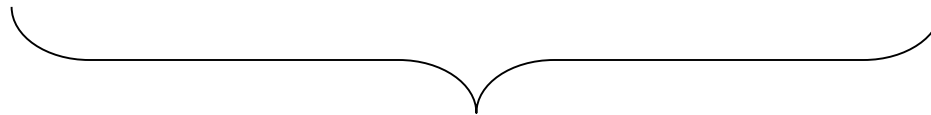
96-os plate

Próbák (6
féle jelölés)

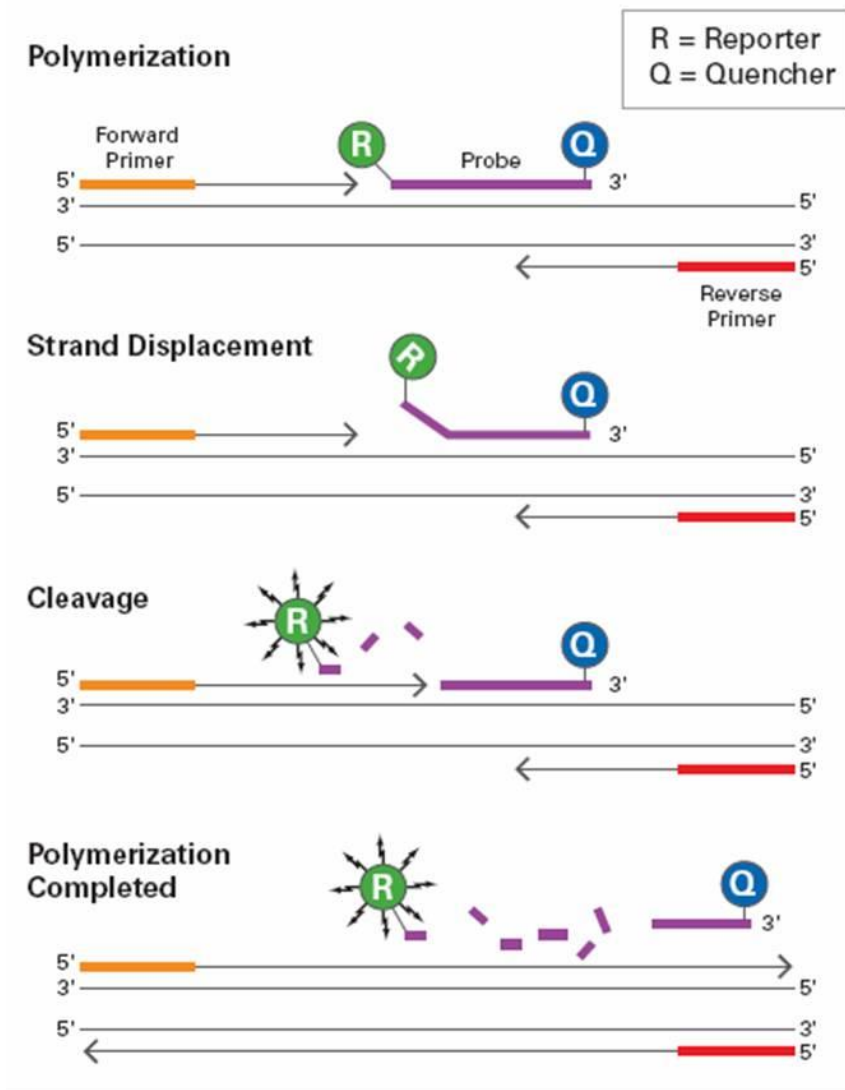
Taqman

Sybergreen

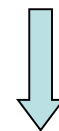
Research Use
Only



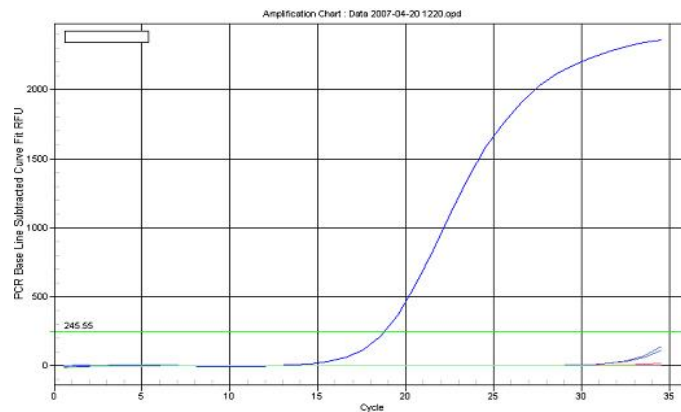
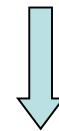
Taqman kémia és a jelképződés alapja



Általában egy polimorfizmus (SNP) esetében a két nukleotid különböző színű próbával van jelölve (FAM, Vic)



Jel csak onnan detektálható ahol megtörtént a hibridizáció

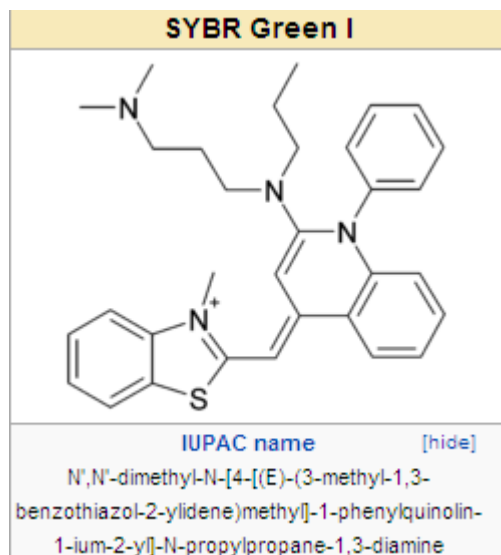


Sybergreen technológia alapja és a jelképződés alapja

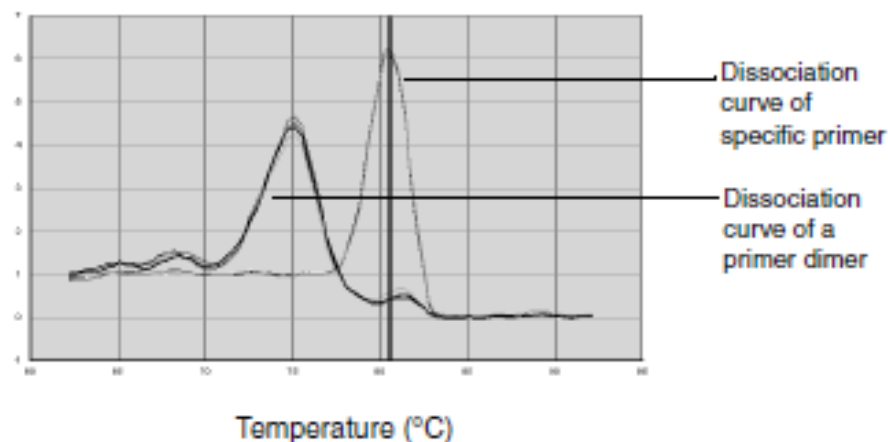
DNS két szála közé
interkaládó festék

Etidium bromidot
kiváltja

DE



PCR esetén az aspecifikus
amplifikáció során pl. a primer
dimér estén is ad jelet.



HLA genotípus kimutatása

4.1 Components in each CeliaSCAN assay kit

1. MasterMix1

3 tubes with a black colour code, labelled "MasterMix1" each containing 200 µl ready to use PCR mix. This mixture contains eight primers for amplification of three HLA-DQ alleles and HLA-F control. It contains the SYBR® GreenER™ intercalating dye for detection of double stranded DNA. The master mix contains all ingredients for PCR amplification including Taq polymerase.

MasterMix1

2. MasterMix2

3 tubes with a blue colour code, labelled "MasterMix2" each containing 200 µl ready to use PCR mix. This mixture contains six primers for amplification of two HLA-DQ alleles and HLA-DRA control. It contains the SYBR® GreenER™ intercalating dye for detection of double stranded DNA. The master mix contains all ingredients for PCR amplification including Taq polymerase.

MasterMix2

3. MasterMix3

3 tubes with a green colour code, labelled "MasterMix3" each containing 200 µl ready to use PCR mix. This mixture contains four primers for amplification of one HLA-DQ allele and HLA-DRA control. It contains the SYBR® GreenER™ intercalating dye for detection of double stranded DNA. The master mix contains all ingredients for PCR amplification including Taq polymerase.

MasterMix3

4. Negative Control

4 tubes with a transparent colour code, labelled "Negative Control" each containing 200 µl negative template control.

Negative Control

5. Positive Control MM1

4 tubes with a red colour code, labelled "Positive Control MM1" each containing 20 µl positive control for MasterMix1.

Positive Control MM1

6. Positive Control MM2

4 tubes with a yellow colour code, labelled "Positive Control MM2" each containing 20 µl positive control for MasterMix2.

Positive Control MM2

7. Positive Control MM3

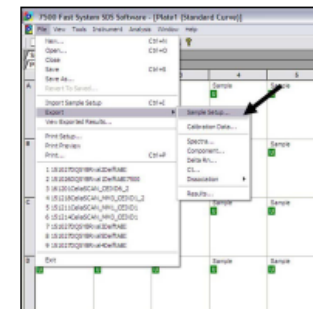
4 tubes with a purple colour code, labelled "Positive Control MM3" each containing 20 µl positive control for MasterMix3.

Positive Control MM3

2. Add 15 µl of mastermix1, mastermix2 and mastermix3 to each reaction according to the scheme below.

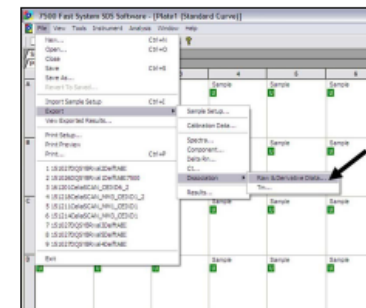
	MasterMix1				MasterMix2				MasterMix3			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Sample1	Sample9	Sample17	Sample25	Sample1	Sample9	Sample17	Sample25	Sample1	Sample9	Sample17	Sample25
B	Sample2	Sample10	Sample18	Sample26	Sample2	Sample10	Sample18	Sample26	Sample2	Sample10	Sample18	Sample26
C	Sample3	Sample11	Sample19	Sample27	Sample3	Sample11	Sample19	Sample27	Sample3	Sample11	Sample19	Sample27
D	Sample4	Sample12	Sample20	Sample28	Sample4	Sample12	Sample20	Sample28	Sample4	Sample12	Sample20	Sample28
E	Sample5	Sample13	Sample21	Sample29	Sample5	Sample13	Sample21	Sample29	Sample5	Sample13	Sample21	Sample29
F	Sample6	Sample14	Sample22	Sample30	Sample6	Sample14	Sample22	Sample30	Sample6	Sample14	Sample22	Sample30
G	Sample7	Sample15	Sample23	PC	Sample7	Sample15	Sample23	PC	Sample7	Sample15	Sample23	PC
H	Sample8	Sample16	Sample24	NC	Sample8	Sample16	Sample24	NC	Sample8	Sample16	Sample24	NC

To export the plate setup on the ABI7500 SDS software version 1.4 do as follows:



Select File → Export → Sample Setup and save the file.

To export the raw data file on the ABI7500 SDS software version 1.4 do as follows:

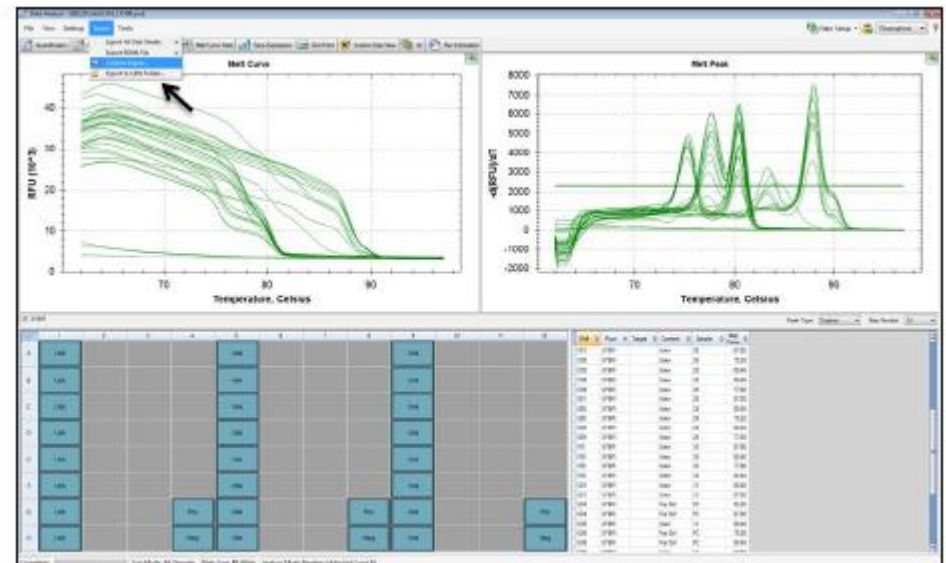


Select File → Export → Dissociation → Raw & Derivative Data and save the file.

HLA genotípus kimutatása



Click the "Export" button.



Laktáz deficiencia

– cukor felszívódás zavara

Oka:

- A ***laktáz enzim hiánya*** miatt a tejcukor nem bomlik le és a béllumenben marad
- a széklet mennyisége nő és híg lesz
- a bélflóra degradálja a laktózt, a végtermékek fokozott gázképződést és irritációt
(klinikai tünetek: böfögés, görcsök és hasmenés.)

Tápcsatorna betegségei

Gyulladások

Hasnyálmirigy betegségei

Gyulladás

Az akut pankreatitisz gyorsan kifejlődő, relatív **gyakori kórkép**, ami könnyen **életveszélyes állapotot** hoz létre.

- Lehet **fokális** vagy **kiterjedt hasnyálmirigy ödéma**, vagy **nekrózis** is.

Okai:

- a **vater papilla** elzáródása, az **Oddi szfinkter** elégtelen záródása és következményes **reflux** vagy a **pankreász** enzimek korai aktiválódása (genetikai ok?)
- Toxikus okok

Függetlenül a kiváltó októl, a problémákat a **pankreász önemésztődése** okozza.

Gyulladásos bélbetegség laboratóriumi jellegzetessége

- Gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease - IBD),
 - Crohn betegség és a kolitisz ulcerosa.

Diagnózisuk elsődlegesen nem laboratóriumi teszteken alapul, a **gold standard a biopsziás mintavétel**

A betegség aktivitásának követésére laboratóriumi tesztek is alkalmasak lehetnek

- szokásos gyulladásos paraméterek (CRP, süllyedés)
- egy speciális fehérje, a **kalprotektin** fekális koncentrációjának meghatározása

Kalprotektin

Neutrofil granulocitákból származik

Koncentrációja a bélfal gyulladásakor emelkedik a székletben.

Értéke jól korrelál a betegség aktivitásával

Emelkedése remisszióban levő betegekben prediktív a relapszusra.

Hasznos lehet irritabilis bél szindrómától (IBS) való elkülönítésre

Kimutatása

- immunanalitika
- gyorsstesztként is elérhető

CalFast egy gyors, megbízható, mennyiségi meghatározása annak, hogy különbséget tudunk tenni organikus betegség (IBD) és funkcionális betegség (IBS) között.

CalFast egy nem-invazív szűrő teszt a bél nyálkahártyáját érintő gyulladás megbízható kimutatására, ami alkalmas:

- differenciál diagnózisra (IBD / IBS)
- a betegség (IBD) és a kezelés nyomon követésére
- visszaesések előrejelzésére



Laboratóriumi vizsgálatok a Gyomor betegségeiben

- A **gyomorban** savas gyomornedv (pepszinogent és a B12-vitamin abszorpciójához fontos intrinzik faktort tartalmaz)
- Biokémiai és laboratóriumi tesztek szerepe korlátozott
 - a gyomorsav-szekréció elemzésére korlátozódik (pl. aklorhidria, fekélybetegség, anémia és vitaminhiány kivizsgálása során kerül sorra)

Hasnyálmirigy gyulladás laboratóriumi jelei

emelkedett amiláz, 24 órán belül

emelkedett lipáz, 72 – 96 órán belül. (Jobb a szenzitivitása)

Egyéb laboratóriumi jelek:

emelkedett WBC

Ranson pontok:

emelkedett glükóz

emelkedett GPT és LDH

48h után:

HCT csökken

artériás pO₂ csökken, bázis deficit

alacsony kalcium

Krónikus hasnyálmirigy gyulladás jelei

Az akut pankreatítist követheti krónikus hasnyálmirigy gyulladás. Nem ritkán azonban akut gyulladás nélkül is kialakul.

Előnytelen anatómiai és szövettani változások következnek be:

- *Atrófia.*
- *A pankreász vezeték tágul, vagy beszűkül.*
- *A mirigyállomány meszesedik.*
- *A hasnyálmirigy körül folyadékgyülem alakulhat ki.*
- *A peripankreatikus zsírszövet módosulhat.*

Tünetek kevésbé erőteljesek, de *ugyanazok mint az akut* gyulladásban: visszatérő epigasztriális fájdalom, hátfájás, kevésbé jellemző hasfájás, flatulencia, súlyvesztés, émelygés, hányás, székrekedés.

Laboratórium:

- fellángolásakor emelkedett **amiláz és lipáz**
- **széklet** egy idő után **akóliás** lehet

Tápcsatorna betegségei

Daganatok

Neuroendokrin rendszer szerveződése

Neuroendokrin daganatok

Hormon termelés

Hormont nem termelő, inkatív daganatok

Dignitás?

Hypothalamus

Thyrotropin-releasing hormone
Dopamine
Growth hormone-releasing hormone
Somatostatin
Gonadotropin-releasing hormone
Corticotropin-releasing hormone
Oxytocin
Vasopressin

Pineal gland

Melatonin

Pituitary Gland

Anterior pituitary	Posterior pituitary
Growth hormone	Oxytocin
Thyroid-stimulating hormone	Vasopressin
Adrenocorticotrophic hormone	Oxytocin (stored)
Follicle-stimulating hormone	Anti-diuretic hormone (stored)
Luteinizing hormone	Prolactin
Intermediate pituitary	
Melanocyte-stimulating hormone	

Thyroid

Triiodothyronine
Thyroxine

Liver

Insulin-like growth factor (somatomedin)
Angiotensinogen
angiotensin
Thrombopoietin

Duodenum

Secretin
Cholecystokinin

Kidney

Renin
Erythropoietin
Calcitriol
Thrombopoietin

Stomach

Gastrin
Ghrelin
Neuropeptide Y
Somatostatin
Histamine
Endothelin

Pancreas

Insulin
Glucagon
Somatostatin
Pancreatic polypeptide

Adrenal glands

Glucocorticoids
Mineralocorticoids
Androgens

Adrenal medulla

Adrenaline
Noradrenaline
Dopamine
Enkephalin

Ovary

Progesterone
Androstenedione
Estrogens
Inhibin

Testes

Androgens
Estradiol
Inhibin

Placenta (when pregnant)

Progesterone
Estrogens
Human chorionic gonadotropin
Human placental lactogen
Inhibin

Uterus (when pregnant)

Prolactin
Relaxin

Tápcsatorna daganatos megbetegedéseinek laboratóriumi markerei

Tumormarkerek

A KORAI DIAGNOSZTIKA AZ ELSŐDLEGES CÉL! De a tumoroknak általában már előrehaladott állapotban okoznak klinikai tüneteket.

•Az elsődleges észlelést követően a diagnózis felállításában a legnagyobb jelentősége a **klinikai vizsgálatnak**, a **képalkotó eljárásoknak** (CT, MRI, PET), a **biopsziának** van

Tumormarker

- minden olyan anyag, amit egy adott daganat ürít és a keringésben vagy egyéb testfolyadékban kimutatható
- pl. hormonok, fehérjék, kis tömegű metabolitok stb..

Kevés a specifikus marker

Diagnosztikai érzékenység rendkívül fontos

Leggyakrabban meghatározott tumormarkerek

	Daganat marker	Indikáció	Tulajdonságok
→	CEA	kolorektális karcinóma, emlődaganat	180 kDa glikoprotein, kb. 50% szénhidrát
→	AFP	hepatocelluláris karcinóma, hererák	70 kDa glikoprotein, kb. 4% szénhidrát
→	CA 19-9	hasnyálmirigy rákok	Lewis vércsoport antigén epitóp
	MCA	melldaganat	350 kDa mucinszerű fehérje
	CA 125	ovárium rák	200 kDa glikoprotein, kb. 25% szénhidrát
→	CA 72-4	gyomorrák, ovárium rák	400 kDa mucin szerű glikoprotein
	CA 15-3	mellrák	300 kDa mucin szerű fehérje
	PSA	prosztatarák	33 kDa glikoprotein, szerin proteáz
	hCG	csírasejtes daganatok, trofoblaszt daganatok	glikoprotein hormon, α/β láncok, 14/24 kDa
	NSE	kissejtes tüdő-karcinóma, endokrin daganatok	87 kDa, enoláz izoform
	CYFRA	nem kissejtes tüdőkarzinómák	30 kDa citokeratin fragment
	SCC	laphámsejtes rák	42 kDa glikoprotein, tumor antigén



Neuroendokrin daganatok

- Hormontermelő tumorok
 - Pajzsmirigy:
 - » Toxikus adenoma (fT3, fT4)
 - » Papillaris cc. (-)
 - » Follikularis cc. (-)
 - » Medullaris cc (calcitonin, specifikus marker)
 - Mellékpajzsmirigy daganat (PTH)
 - Mellékvese daganatok
 - Mellékvesekéreg tumorok: aldoszteron-termelő, kortizol termelő tu, mellékvesekéreg cc (androgén túlsúly)
 - Mellékvesevelő eredetű daganatok (Phaeo, PGL)



Neuroendokrin daganatok

GEP neuroendokrin tumorok

- carcinoid, insulinoma, gastrinoma, glukagonoma, somatostatinoma, VIPoma, Ppoma, CRHoma, GHRHoma, Calcitoninoma,
- hormonálisan inaktív GEP neuroendokrin daganat

Bronchopulmonalis neuroendokrin tumorok

- bronchus carcinoid
- kis sejtes tüdő carcinoma
- nagy sejtes neuroendokrin tüdő carcinoma

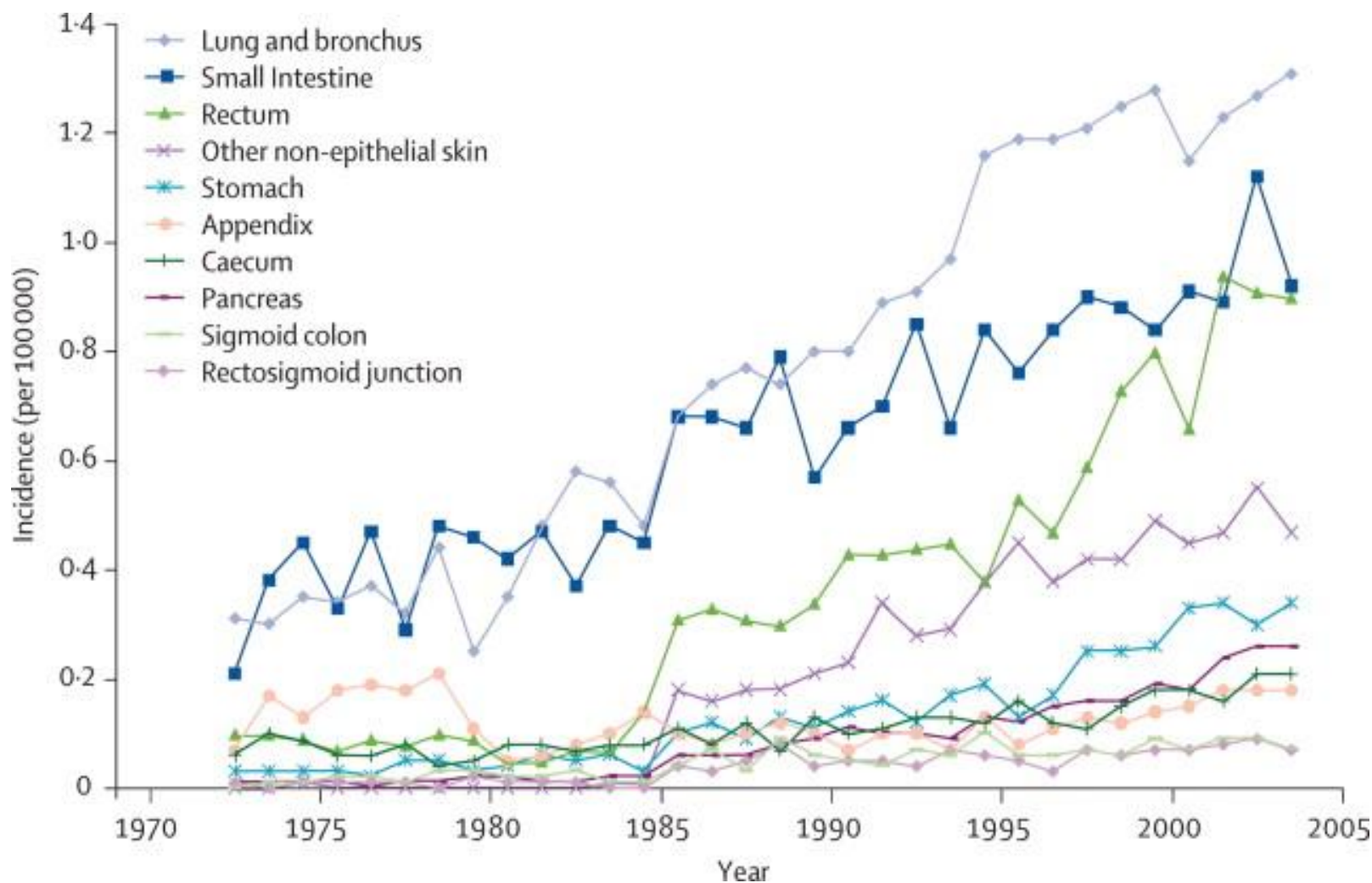
Neuronális tumor

Merkel sejt tumor



Carcinoid tumorok incidenciája

(USA, 1970-2005)



(Modlin et al., Lancet Oncol, 2008 9:61-72)



Carcinoid tumorok jellegzetességei

Lokalizáció: bél ~75%
tüdő ~25%
vese/petefészek <1%

Szekretálhatnak:

Neurotranszmittereket: szerotonint, hisztamint

Neuropeptideket: tachykinineket, VIP-t,
bradykinint, proszttagladinonkat, substance P,
neuropeptide K-t

Laboratóriumi diagnózisa:

Tryp→5-HT → Serotonin → 5-hydroxyindol ecetsav (5-HIAA)

Gyűjtött vizelet 5-HIAA jól korrelál a tumormérettel → biomarker

-*Fals pozitívitas:* banán, kivi, ananász,ogyoró, kávé, csokoládé,
acetaminophen, szalicilátok.

-*Fals negatív:* gyomor, hasnyálmirigy és proximális duodenum carcinoidok
esetén (alacsony az l-aminosav-dekarboxiláz aktivitása)



Neuroendokrin daganatok biokémiai markerei

Hormonok/metabolitok

- **ACTH**
- **Calcitonin**
- **Gastrin**
- VIP
- **Inzulin**
- **Glukagon**
- **5-HIAA**
- **Catecholaminok**
- **Catecholamin metabolitok**

Cytoplasma markerek

- **NSE**
- Synaptophysin
- Protein gene product 9.5
- Protein S100
- Protein P65
- Synapsin (1A, 1B, 2A, 2B)

Szekrécíós granulum markerek

- **Chromogranin A**
- Chromogranin B
- Chromogranin C
- Pancreastatin
- Cytochrome b561
- Leu-7 (HNK-1)

Hagyományos tumormarkerek

- CEA
- **AFP**
- **bHCG**



Neuroendokrin daganatok laboratóriumi diagnosztikája

Hormonlaboratórium

- Hormon túltermelésre utaló tünetek esetén az adott hormon mérése (ACTH, kortizol, GH, IGF1, calcitonin)
- Szérum/plasma Chromogranin A
- NSE, AFP, bHCG
- Gyűjtött vizelet 5-HIAA, catecholamin és metabolitjai

Molekuláris genetikai laboratórium

- Molekuláris biológiai (menin, RET, vhl, SDH gének szűrése)



Chromogranin A

Kémiai szerkezet

- 415-430 aminosav tartalmú glycopeptid, granin család tagja

Biológiai funkció

- **Intracelluláris**
 - szekréciónak granulum érése
 - hormon transzport és tárolás
 - hormon szekréció
- **Extracelluláris**
 - hormon prekursor (pancreastatin, vasostatin I, II, cetastatin)

Klinikai alkalmazás

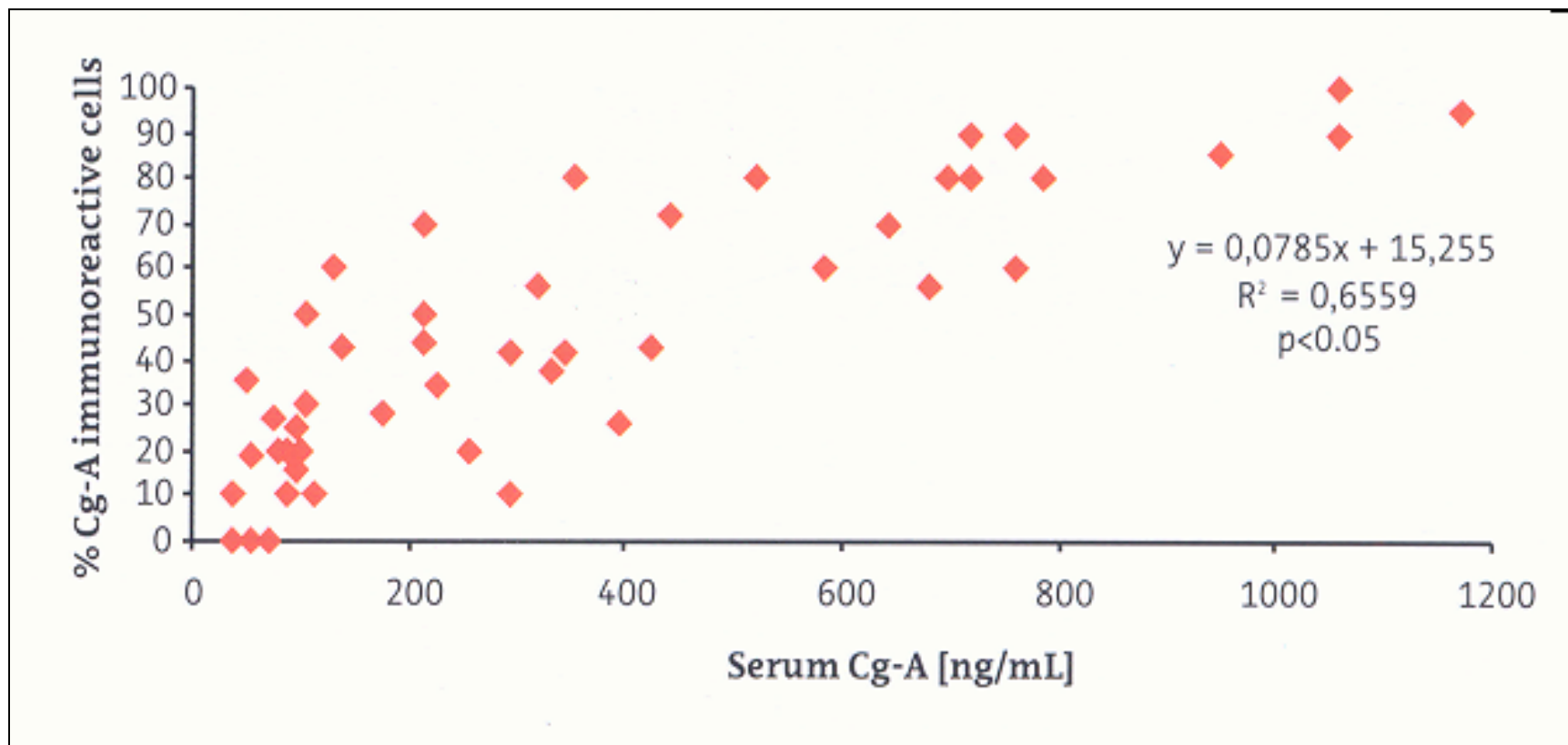
- Tumor marker

Egyéb lehetséges klinikai jelentőség

- Neurodegeneratív betegségek
- Vese-, máj- és szívelégtelenség
- Essentialis hypertonia



CgA immunhisztokémia és szérumban CgA





FIGYELEM!!

Szérum CGA és gastrin szintek proton-pumpa gátlók szedésekor

CGA

	Low-dose PPI (n = 11)	Standard-dose PPI (n = 21)	High-dose PPI (n = 22)	Kruskal-Wallis (analysis of variance)
Day 0	49.1 (11.4–98)	39.6 (18.7–95.1)	41.3 (17.7–82.5)	p = NS
Day 5	87.9 (20.8–300.8)	88.9 (21.3–209.89)	145 (25.1–413.8) ^a	p = 0.0035
Day 10	117.8 (27.2–345.6)	126.9 (38.3–429.2)	210.64 (54.7–751.4) ^b	p = 0.0056
Day 28	146 (25.6–237)	133 (22.6–430)	243.7 (75.9–781) ^{c, d}	p = 0.0004

^a p < 0.05 high-dose vs. standard-dose and low-dose PPI; ^b p < 0.05 high-dose vs. standard-dose and low-dose PPI; ^c p < 0.05 high-dose vs. low-dose PPI; ^d p < 0.001 high-dose vs. standard-dose PPI.

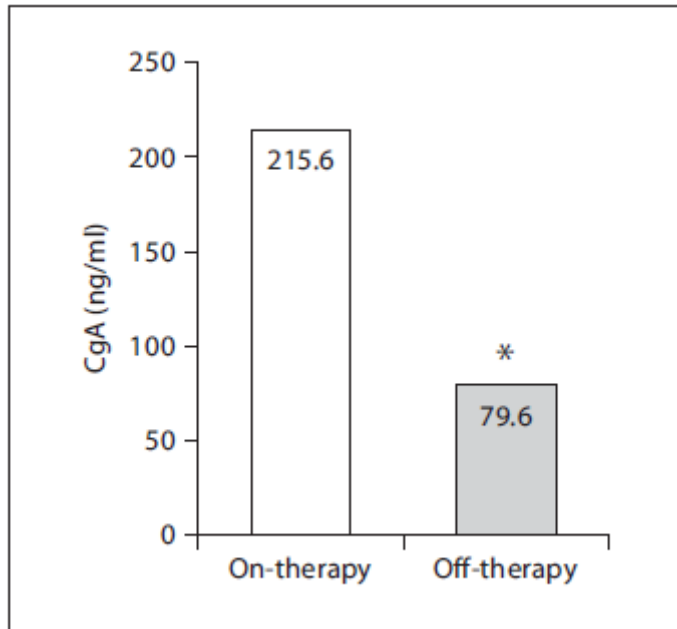
Gastrin

	Low-dose PPI (n = 11)	Standard-dose PPI (n = 21)	High-dose PPI (n = 22)	Kruskal-Wallis (analysis of variance)
Day 0	36.5 (6.2–51)	31.7 (8.3–54)	29.2 (6.4–53)	p = N.S.
Day 5	39.4 (16.6–67)	47.4 (8.7–128.9)	46.22 (25–165.2)	p = N.S.
Day 10	41.7 (4.8–83.1)	43 (25.3–240.5)	53.55 (20.7–367.9)	p = N.S.
Day 28	41.3 (20.7–80)	59.4 (25.5–241)	63.91 (30.5–341)	p = 0.06

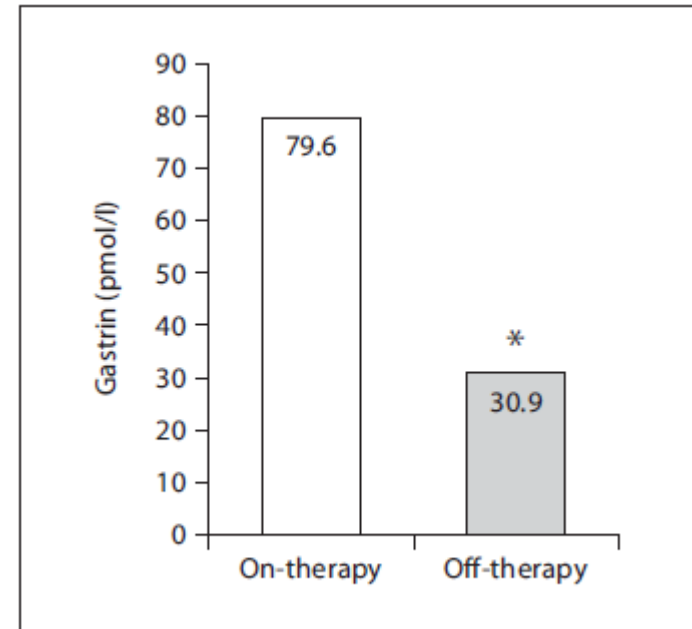


Szérum CGA és gastrin szintek proton-pumpa gátlók szedésének abbahagyása után

CGA



Gastrin





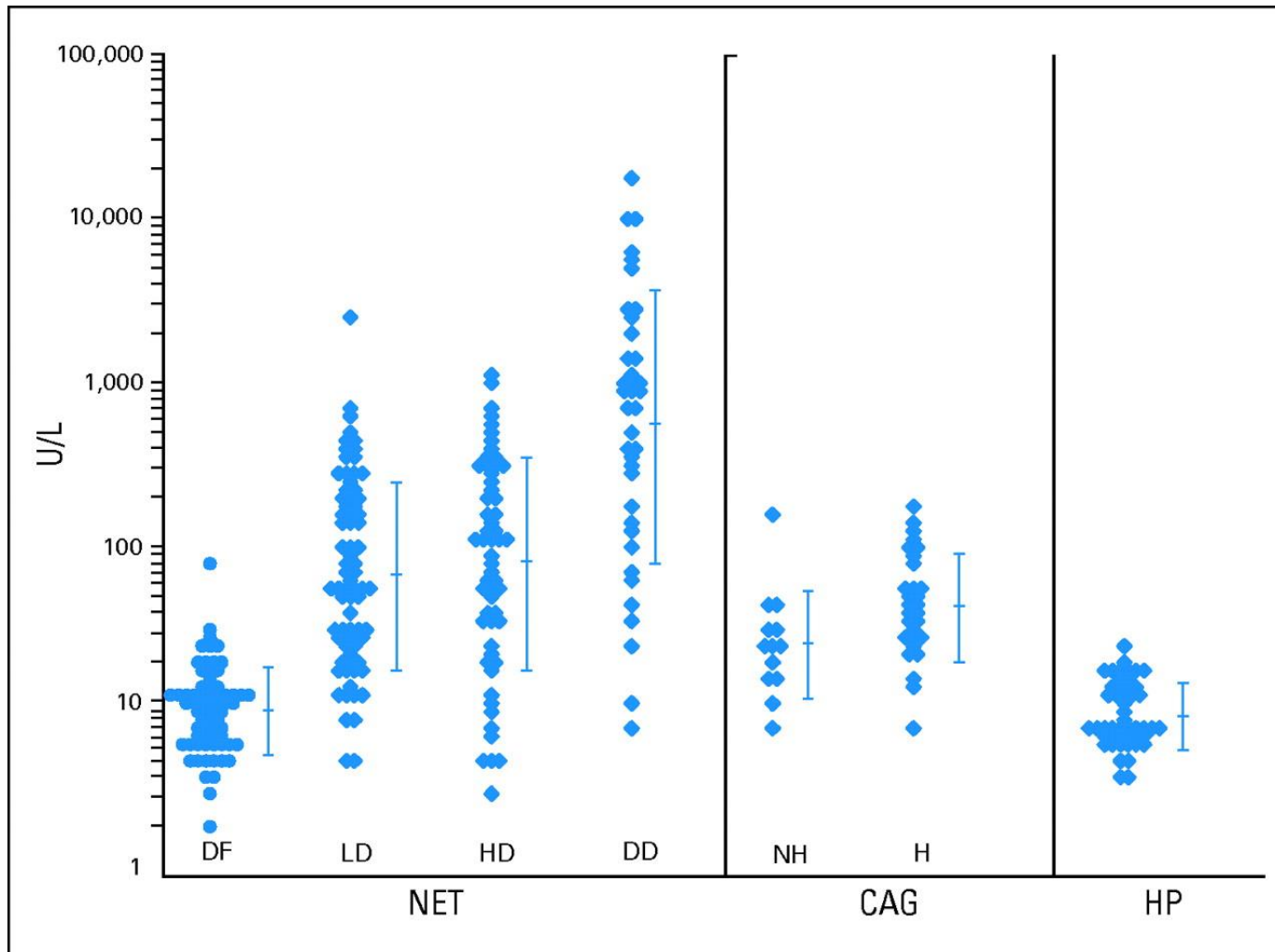
A kereskedelembe elérhető CgA méréshez használt laboratóriumi kitek jellemzői

Kit	Szenzitivitás	Specificitás	Pozitív prediktív érték	Negatív prediktív érték
CIS RIA	67	96	97	63
Dako ELISA 76	88	85	91	
ED RIA 93		88	93	88

RIA, radioimmunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ED, EuroDiagnostica
Stridsberg M et al. J Endocrinol. 2003;177:337–41

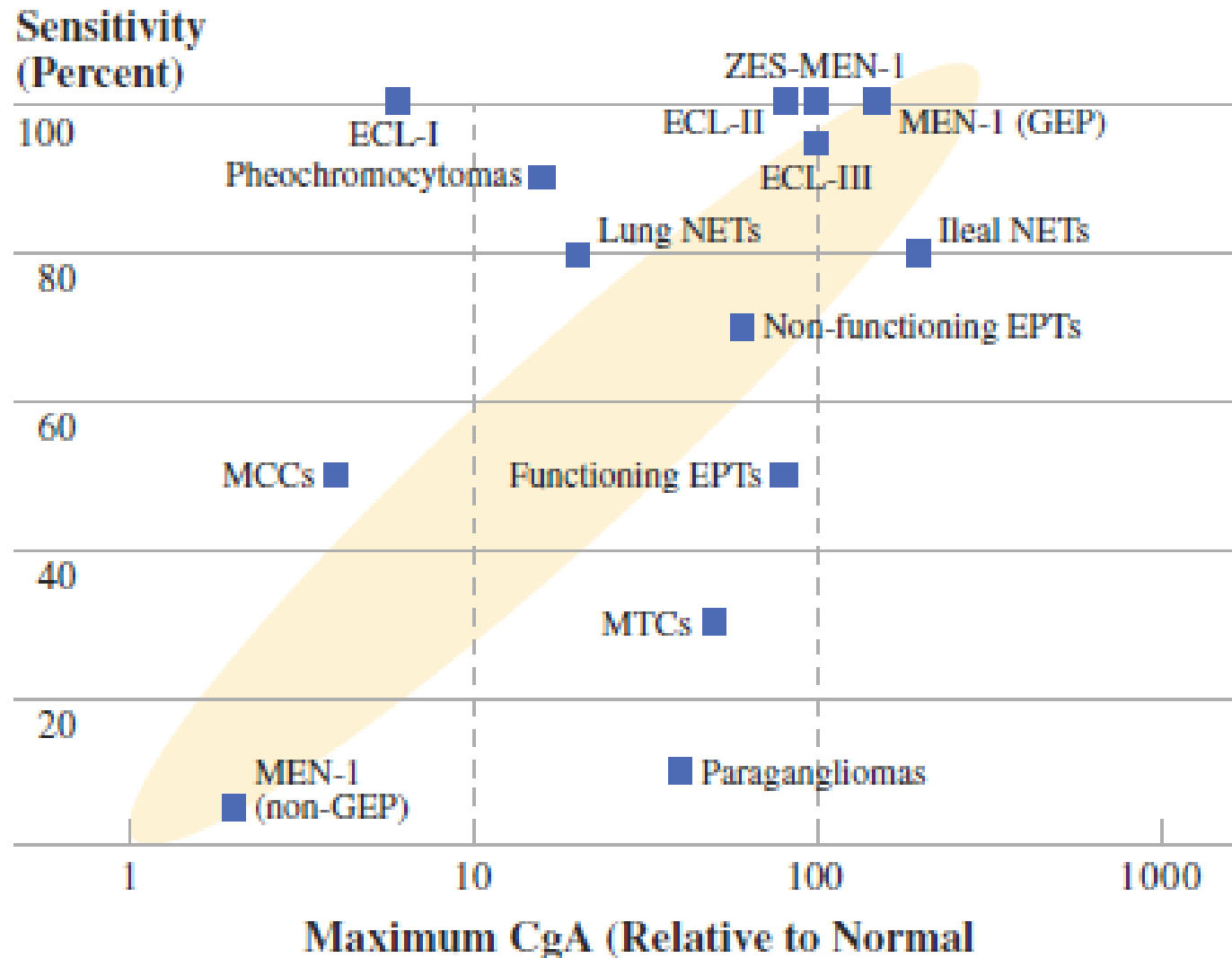


Szérum Chromogranin A koncentrációja 238 neuroendokrin daganatos (NET), 42 krónikus atróphiás gastritises (CAG) betegben és 48 egészséges kontroll személyben



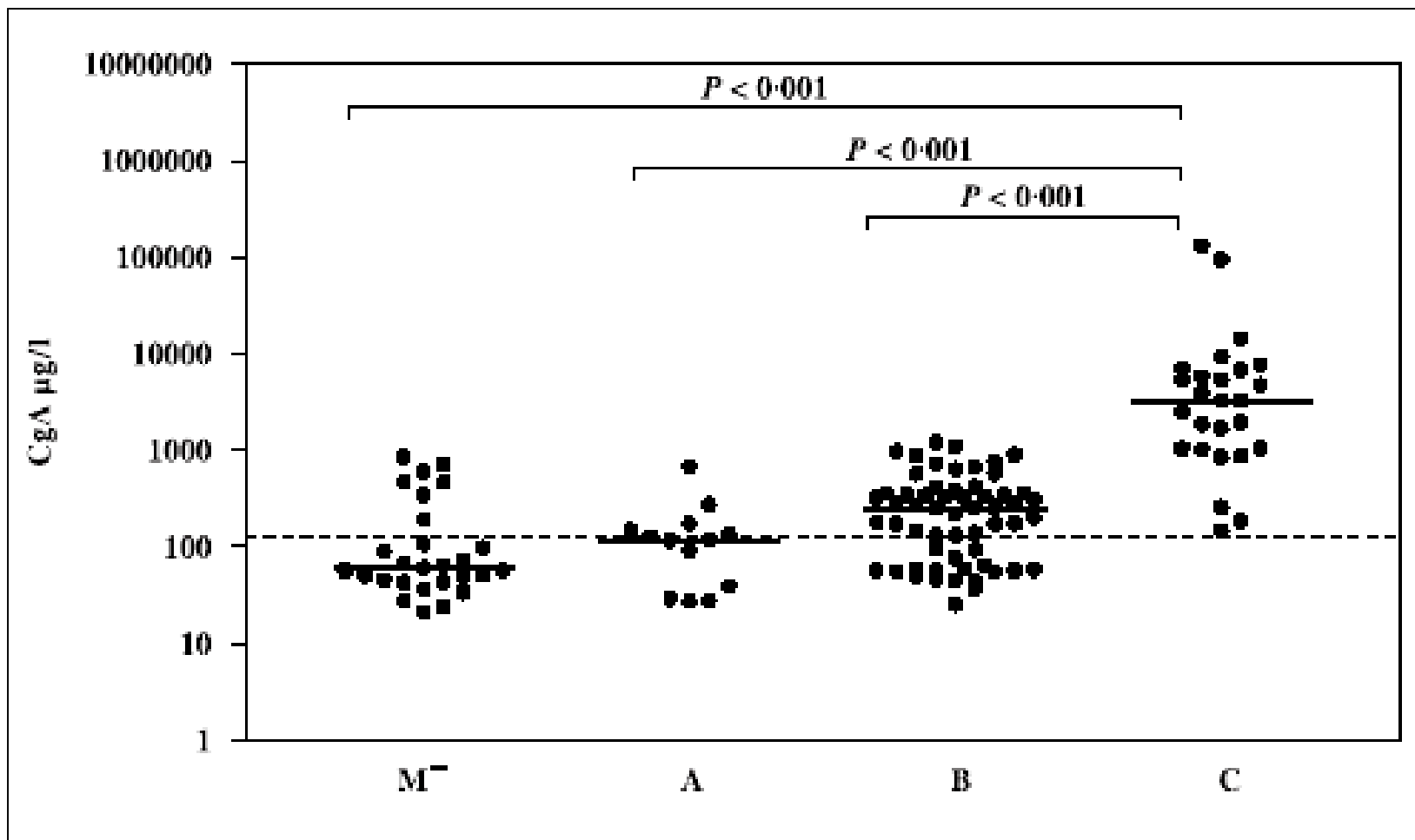


Szérum CgA érzékenysége a neuroendokrin daganatok típusa szerint



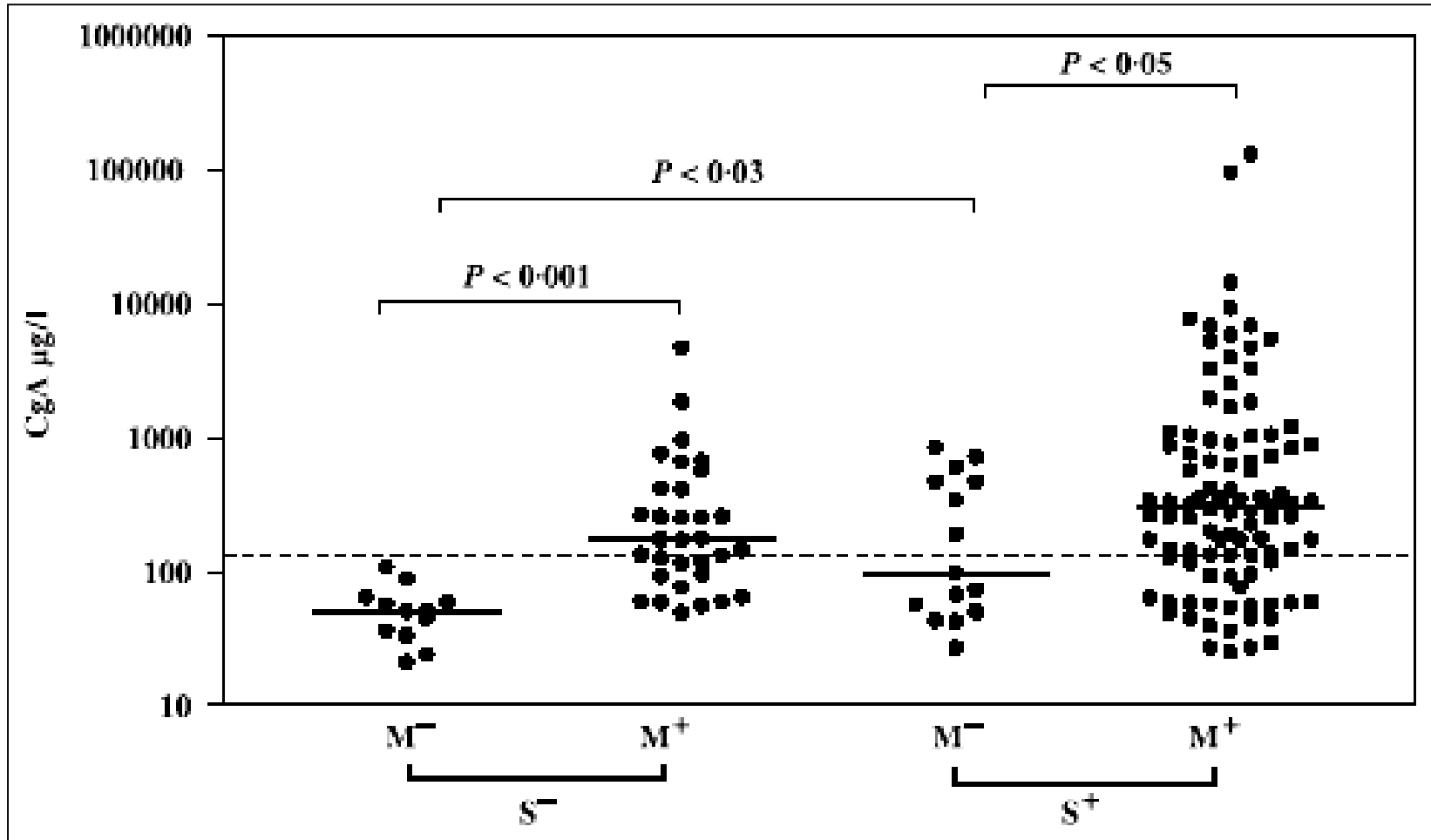


Szérum CgA metasztázis nélküli (M-) és különböző mértékben kiterjedt (A, B, C) GEP neuroendokrin tumorokban





Szérum CgA nem funkcionáló (S⁻) és funkcionáló (S⁺), metastasis nélküli (M⁻) és metastasisos (M⁺) GEP neuroendokrin tumorokban



Nehar D és mtsai, Clin Endocrinol 60: 644-652, 2004)



Szérum CgA hasznos marker az octreotid kezelés nyommonkövetésében

Vizsgálat: 39 carcinoid szindrómás beteg (19-ben a primér tumor kiindulási helye nem ismert), átlagos túlélés 48 hónap, kezelés octreotid LAR

	0 months	3 months	6 months	9 months	12 months	p value ¹
Functioning items ² , mean $\pm$ SD						
Physical functioning	80 $\pm$ 17 (n = 32)	82 $\pm$ 17 (n = 34)	79 $\pm$ 21 (n = 32)	77 $\pm$ 25 (n = 28)	79 $\pm$ 20 (n = 25)	0.371
Global quality of life	70 $\pm$ 16 (n = 32)	71 $\pm$ 15 (n = 33)	67 $\pm$ 20 (n = 32)	68 $\pm$ 16 (n = 28)	64 $\pm$ 17 (n = 25)	0.275
Carcinoid symptoms ³ , mean $\pm$ SD						
Diarrhea	28 $\pm$ 31 (n = 31)	19 $\pm$ 29 (n = 32)	22 $\pm$ 30 (n = 32)	21 $\pm$ 31 (n = 27)	29 $\pm$ 35 (n = 23)	0.439
Flushes	36 $\pm$ 30 (n = 32)	32 $\pm$ 31 (n = 33)	26 $\pm$ 29 (n = 28)	31 $\pm$ 29 (n = 28)	17 $\pm$ 20 (n = 24)	0.017
Abdominal pain	33 $\pm$ 31 (n = 31)	24 $\pm$ 25 (n = 33)	27 $\pm$ 33 (n = 31)	27 $\pm$ 31 (n = 28)	35 $\pm$ 31 (n = 25)	0.784
Tumor markers						
5-HIAA, μ mol/24 h,	213 (12–3,831)	200 (11–3,526)	203 (11–3,596)	206 (11–3,793)	184 (12–2,770)	0.569
Geom. mean (95% CI)	38	36	38	33	31	
Chromogranin A, μ g/l,	692 (21–22,860)	543 (15–20,244)	559 (18–17,552)	576 (20–16,500)	520 (17–16,215)	0.004
Geom. mean (95% CI)	38	36	38	32	31	

¹ Repeated measurement analysis using mixed linear models.

² Scores range from 0 to 100, with higher scores corresponding to better functioning.

³ Scores range from 0 to 100, with higher scores corresponding to more carcinoid symptoms.

Table 2. Change in the self-reported health outcomes and tumor markers at the 5 measurement times

Decreasing CgA serum levels were correlated significantly with improved levels of physical functioning ($p = 0.01$) and global quality of life ($p = 0.03$), and were marginally correlated with a reduction in flushes ($p = 0.07$). No significant correlations were found between 5-HIAA levels and any of the HRQL outcomes (table 3).

CM. Korse et al. Neuroendocrinology 2009;89:296–301

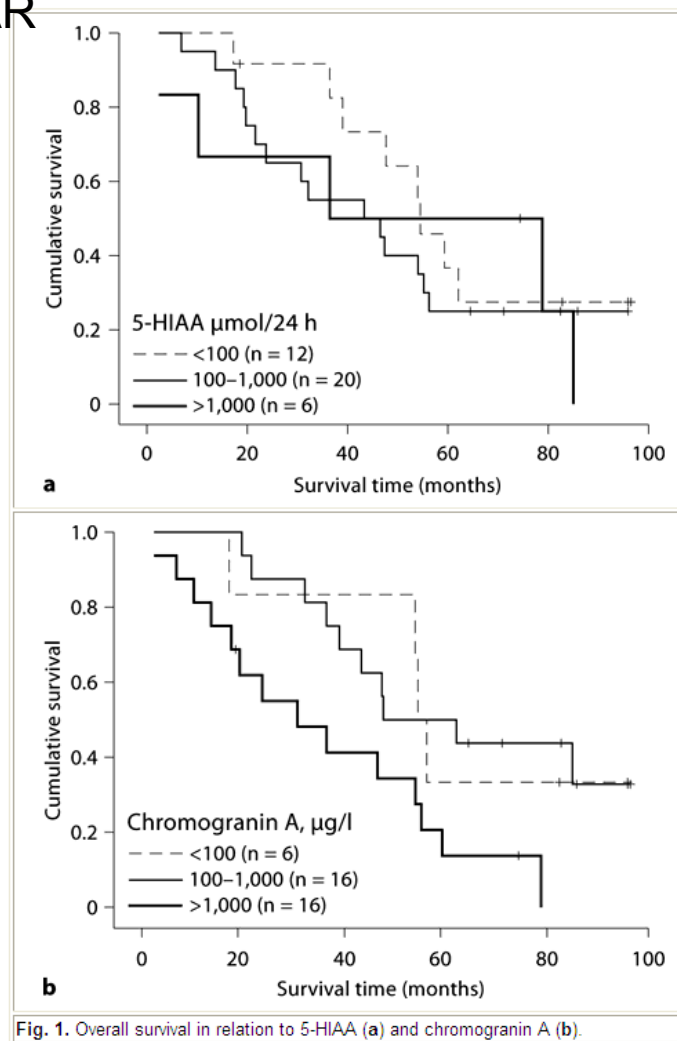
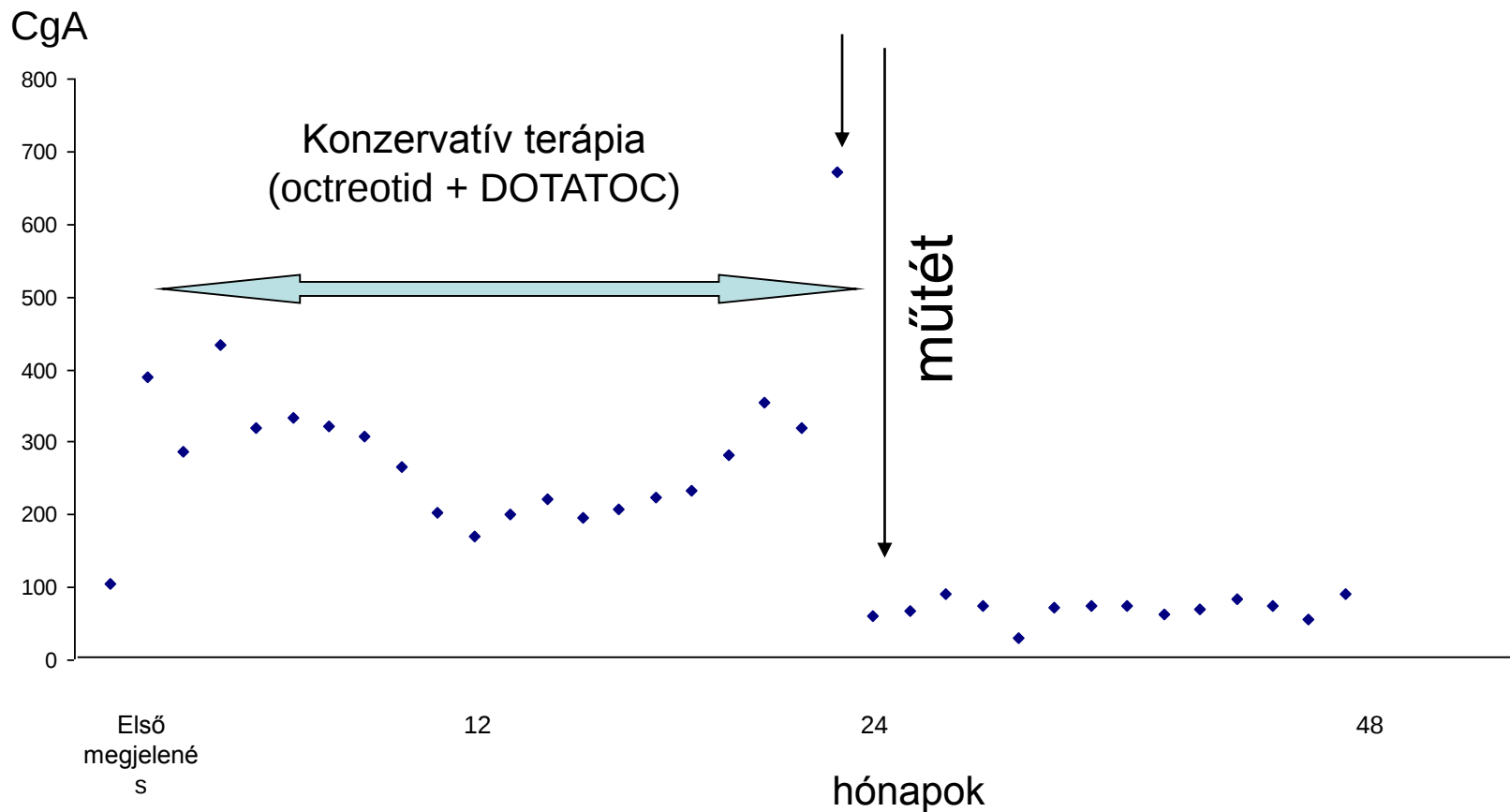


Fig. 1. Overall survival in relation to 5-HIAA (a) and chromogranin A (b).



A szérum CgA szintjének változása egy malignus PGL-ás betegünkben a kezelés függvényében





Szérum CgA és NSE diagnosztikai pontossága neuroendokrin tumorokban

Vizsgálat: 32 biológiailag inaktív, carcinoid szindrómás beteg

Table I: Positive-rate of CgA and Nse in limited and extensive NETs.

Neuroendocrine tumours	Limited disease (n=15)		Extensive disease (n=17)	
	Cg-A	NSE	Cg-A	NSE
Pancreatic NET (n=11)	2/6	1/6	4/5	2/5
Carcinoids (n=17)				
Stomach (n=4)	1/1	1/1	3/3	1/3
Duodenum (n=1)	-	-	0/1	1/1
Bronchus (n=2)	0/2	0/2	-	-
Jejunum (n=3)	2/2	1/2	1/1	0/1
Ileum (n=4)	1/1	0/1	2/3	0/3
Appendix (n=2)	0/2	0/2	-	-
Rectum (n=1)	-	-	1/1	0/1
Breast NE carcinomas (n=3)	-	-	0/3	0/3
Paraganglioma (n=1)	1/1	0/1	-	-
	7/15	3/15	11/17	4/17



Az AFP és β HCG értékek, mint prognosztikai markerek neuroendokrin daganatokban

AFP		Ki-67 (MIB-1)	β HCG	CgA	Túlélés (hónapokban)
	Korrelációs koeficiens	0.381 (**)	0.558 (**)	0.451 (**)	-0.419 (**)
	Szignifikancia szint	0.007	0.000	0.000	0.001

β HCG		Ki-67 (MIB-1)	AFP	CgA	Túlélés (hónapokban)
	Korrelációs koeficiens	0.012	0.634 (**)	0.291 (*)	-0.229
	Szignifikancia szint	0.931	0.000	0.019	0.074

** A szignifikancia < 0.01; * A szignifikancia < 0.05

Mindkét tumor marker rossz prognózist jelent!

