

Hormon meghatározások mellékvese daganatok kivizsgálása során



Dr. Patócs Attila PhD.

egyetemi docens, laboratóriumvezető

Dr. Butz Henriett PhD

molekuláris genetikai diagnosztika szakorvos

Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai
Genetika és Endokrinológiai Laboratórium

Amiről szó lesz.....

- rövid áttekintés a különböző laboratórium módszerekről, ezek fejlődéséről
- hormonmérések:
 - immunometrikus módszerek: alapelve, hibaforrások,
 - endokrin rendszer szerveződése
- tengelyek menti szabályozás
- legfontosabb hormonok
- alap és dinamikus tesztek

Endokrin betegségek felismerése és gondozása

- **Gyakran jellegzetes anamnézis, tünetek, panaszok és külső jelek**
- **Gyakran tartós kezelés (gyógyulás után tartós megfigyelés) szükséges**
 - *Hormonhiány rendszerint végleges –pl. Addison kór*
 - *Hormontúlnemelés kiújulhat (Conn és Cushing szindróma, pheochromocytoma)*
 - *Több endokrin szervet érintő betegségek (MEN2, Carney komplex, VHL)*
- **Krízis-állapotok alakulhatnak ki (Addison kór, hypertóniás krízis)**

Endokrin betegségek laboratóriumi diagnosztikája

Hormonmérések alapvető megfontolások: Miből? Mikor? Mennyit?

Vérből:

- alap helyzet (reggeli, éhgyomri)

DE

- stimuláció után is (dinamikus tesztek)

Vizeletből:

- általában gyűjtött (24 h)
- kortizol és katekolaminok és metabolitja

Nyálból:

- szabad hormonok (kortizol, 17OHP)

Mennyiség

- a lehető legkevesebbet, de a méréshez elegendőt (gyermekek, kissúlyú újszülöttek)

Hormon laboratóriumi diagnosztikai módszerek

kezdetektől napjainkig

<i>Vizsgálati módszer</i>	<i>Első megjelenés</i>
Radioimmunoassay	1956
Radioimmunometrikus assay	1967
Immunoradiometrikus szendvics módszer	1968
Kemilumineszcens assay	1971
Enzim kapcsolt immunosorbent assay	1971
Elektron spin rezonancia immunoassay	1975
Fluoreszcens polarizációs immunoassay	1979
Time resolved fluoroimmunoassay	1981
Tandem tömegspektrometria	1985
Elektrokemiluminenszcens assay	1991
Mikrochip kapilláris elektroforézis	1997
Microchannel array	2002

Antitestkötésen alapuló immunanalitikai assay

Leggyakoribb eljárások

Alapelv: antigén-antitest kötésen alapuló reakció

Radio-immunoassay (RIA)

Immunometrikus assay:

kompetitív assay: jelölt antigén+antitest, a koncentráció
fordítottan arányos a detektált jellel

nem-kompetitív assay, „szendvics technika”: szilárd felülethez kötött
specifikus antitest megköti a beteg mintájából
származó hormont, majd kimosás és második jelölt
antitest kötődik a már kialakult komplexhez.
Alapfeltétel, hogy a vizsgálni kívánt hormonnak két
antigén meghatározó doménje kell legyen.

A kortizol vizsgálatok alsó mérési határa

Módszer	Alsó mérési határ Konvencionális (SI) mértékegység
Fluorometria	1-10 mg/dl (276-524 nmol/l)
Enzim immunoassay	1 mg/dl (27,6 nmol/l)
Fluoreszcens polarizációs folyadék kromatográfia	80-500 ng/dl (2,2-13,8 nmol/l)
Nagy nyomású folyadék kromatográfia (HPLC)	50-110 ng/dl (1,38-3 nmol/l)
Radioimmunoassay	3-200 ng/dl (0,08-5,52 nmol/l)
Enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat (ELISA)	1 ng/dl (27,6 pmol/l)
Izotóp-hígításos gáz kromatográfia - tömeg spektrometria	10-30 pg/dl (0,276-0,828 pmol/l)
Folyadék kromatográfia-tandem tömegspektrométer (LC-MS/MS)	15 pg/dl (0,414 pmol/l)

Immunanalitikai módszerek hibalehetőségei

1. A vizsgálni kívánt hormonból származó hibák:

- csak immunológiailag aktív molekulák vizsgálhatóak
- a vizsgált analit ellen endogén antitestek is képződhetnek pl.: autoantitestek (pajzsmirigy cc-ban a thyreoglobulin ellenes antitestek)
- antitestek: monoklonális (nagy specificitás, de a szenzitivitás gyengébb lehet), poliklonális (nagy szenzitivitás, csökkent specificitás)

2. Mintagyűjtésből származó hibák

3. Módszerből származó hibák

- jelölési hibák, a fluoreszcens v kemilumineszcens detektálást zavarhatják az endogén hormon szintek,
- szabad hormon meghatározások esetén interakciók (pl. biotin)
- nagy teljesítményű automatizált mérésből adódó hibák: rövid inkubálási idő, extrakció hiánya, standardizálási hibák, normál értékek kérdése

Assay interferencia

1) befolyásolja a mérhető analit koncentrációt

- A. Hormon kötő fehérjék
- B. Pre-analitikai faktorok
- C. Autoanalit AT

2) befolyásolja az assay-AT kötődést az analithoz

- A. Heterofil AT
- B. Human anti-animal AT
- C. High dose hook effect

- Természetes AT
 - Természetes polispecifikus AT
 - Természetes idiotypikus AT
- Autoimmun AT
 - Autoimmun polispecifikus AT
 - Autoimmun RF és idiotypikus AT

3) egyéb

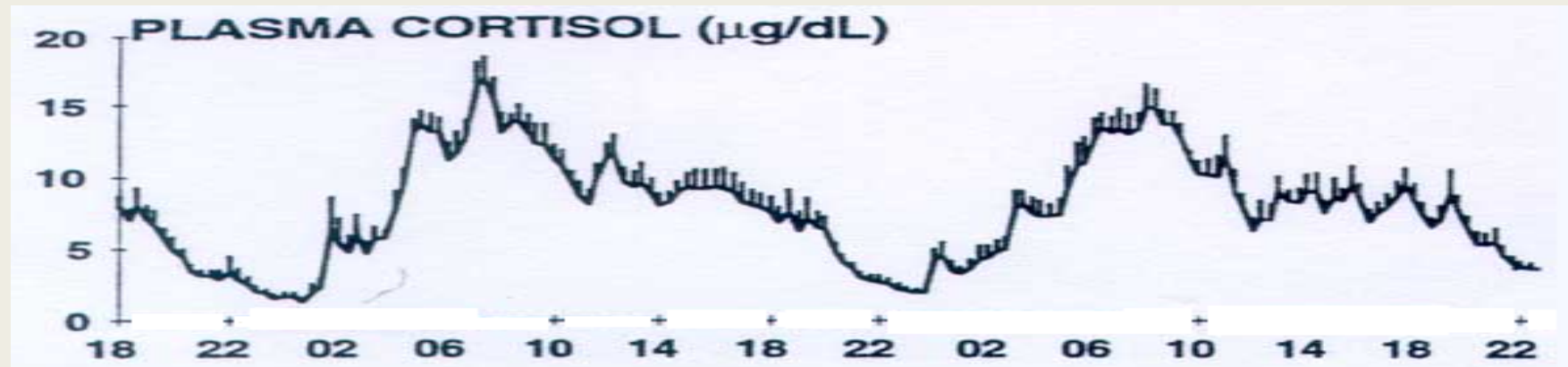
- Egyéb proteinek, melyek hozzákötődhetnek a teszt AT-hez.
 - pl. paraproteinek: IgG kappa, komplement, lizozim

Beteg, mint hibaforrás

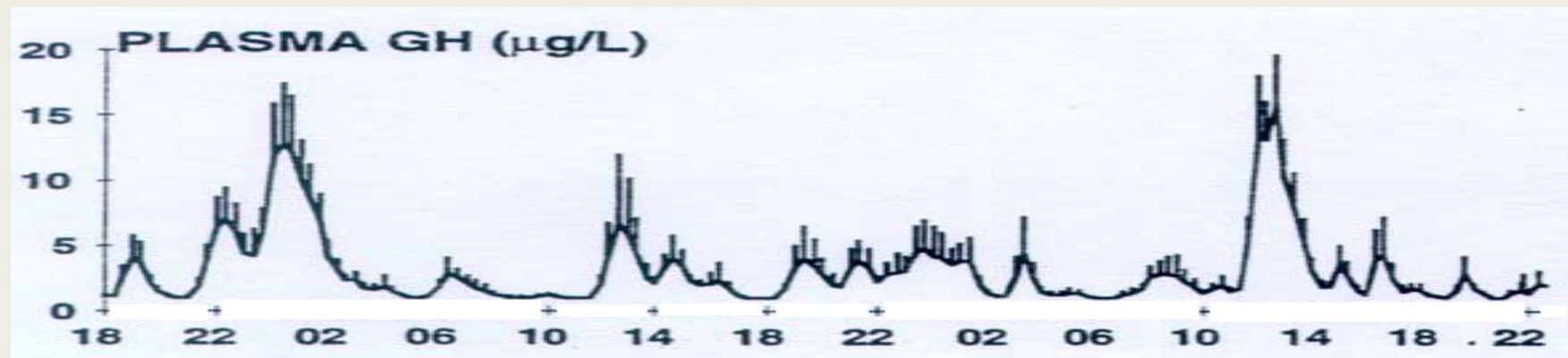
Fiziológiás állapotok, melyek befolyásolják a hormonvizsgálatokat:

- életkor
- terhesség
- menstruációs ciklus
- alimentáris állapot
- a vizsgált hormonok napszaki ritmusa
- stresszhatás (pl. renin aktivitás, catecholaminok)

Különböző hormonok szekréciójának napszaki ritmusa



Csúcs-értékek reggel 8 óra körül, minimum-értékek éjfélkor



A GH elválasztás éjjel, alvás alatt emelkedik, (a délutáni emelkedett értékek szintén alvás alatt mért hormonszintek). A GH elválasztás pulzatis jellege miatt a reggeli órákban egy alkalommal mért plasma GH szint diagnosztikus értéke kicsi.

Hormonlelet értékelése

- **Beteg**

neme

kora

menstruációs státusza/terhesség

- **Módszer**

módszertana

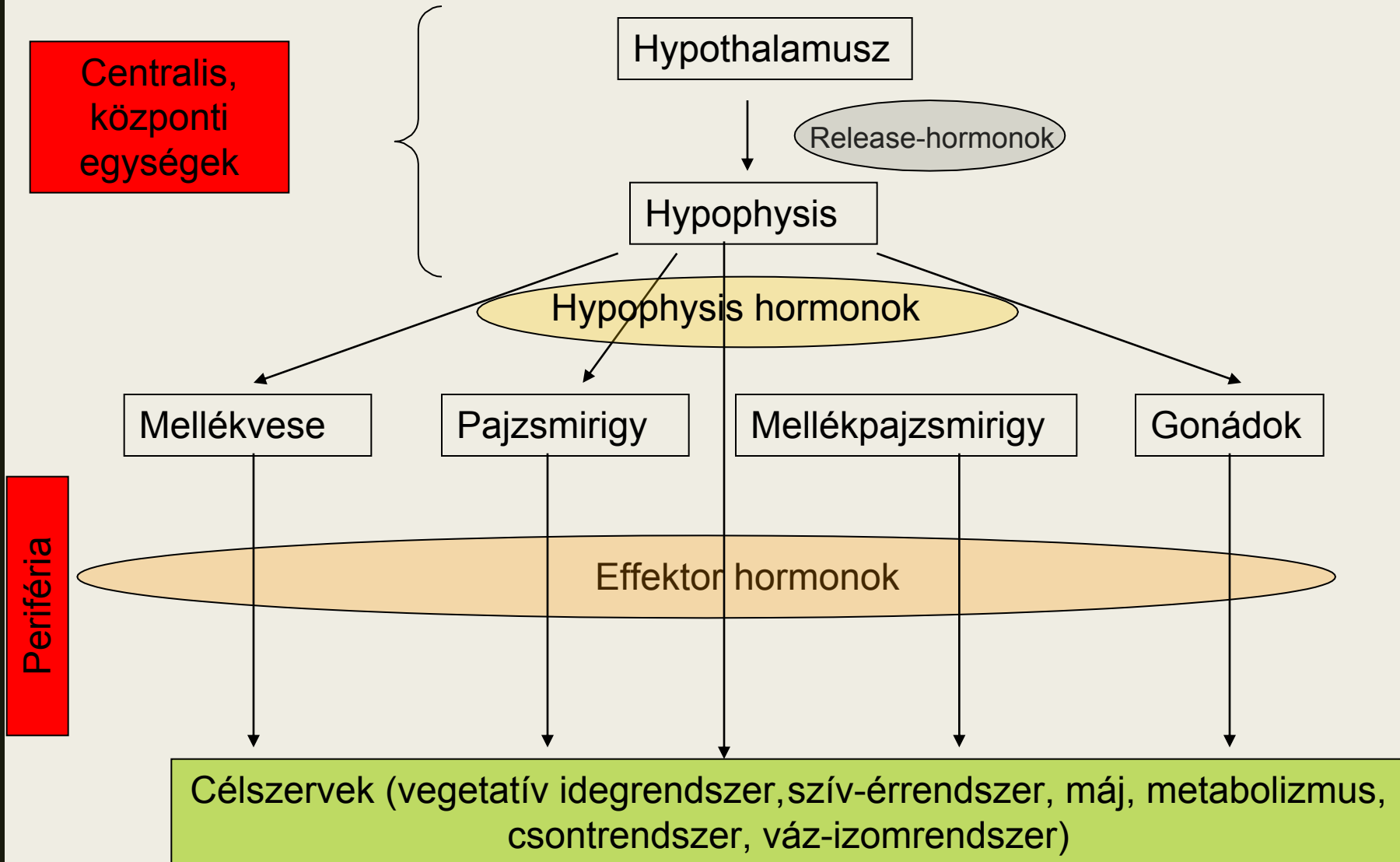
referencia tartománya

- **Összevetés a korábbi mérésekkel (delta-check)**

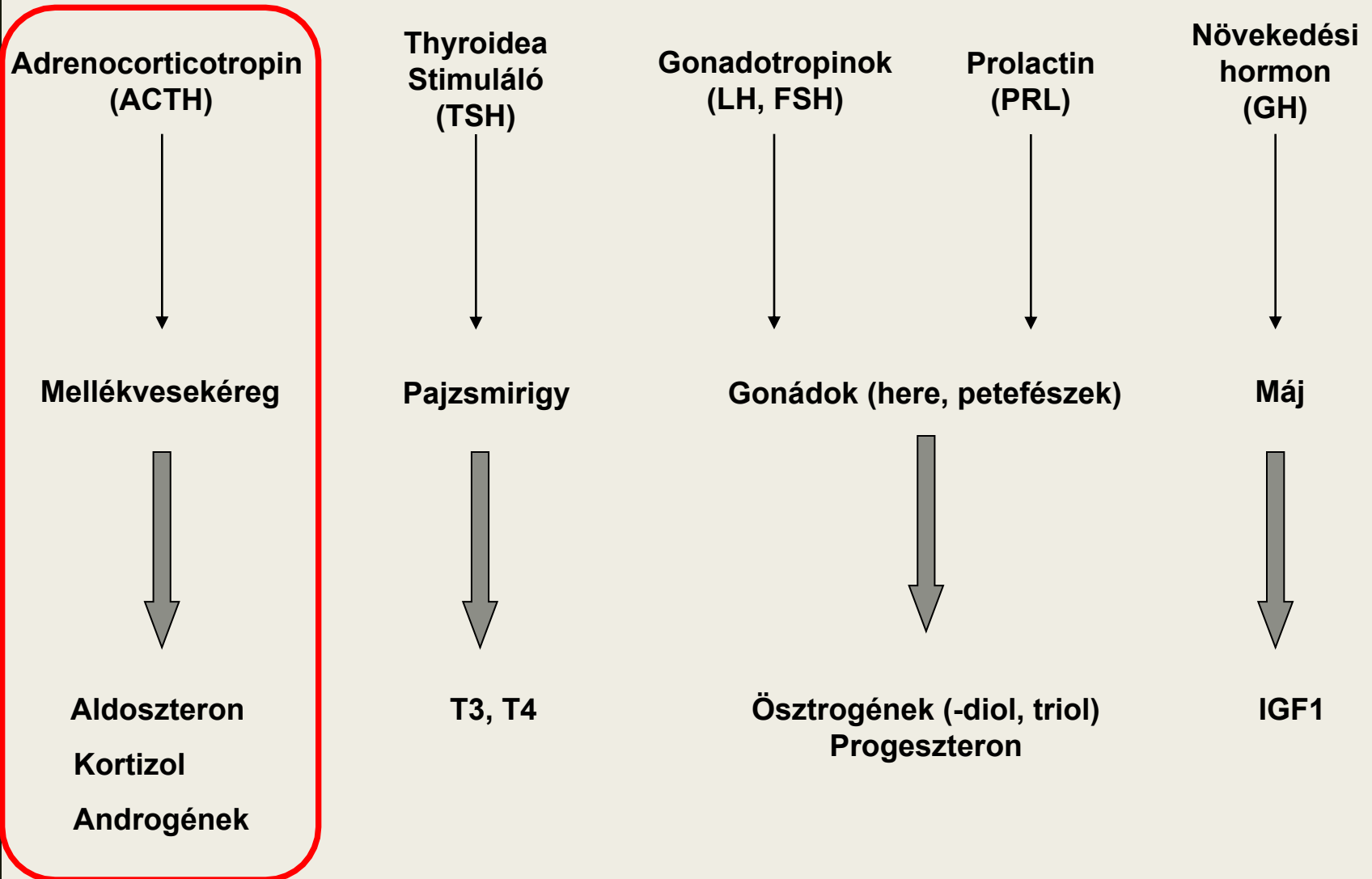
- **Összevetés egyéb hormonokkal, egyéb laboratóriumi paraméterekkel**
(pl. se. glükóz, se K, seNa, seCa)

- **Összevetés klinikai és más diagnosztikai eredményekkel**

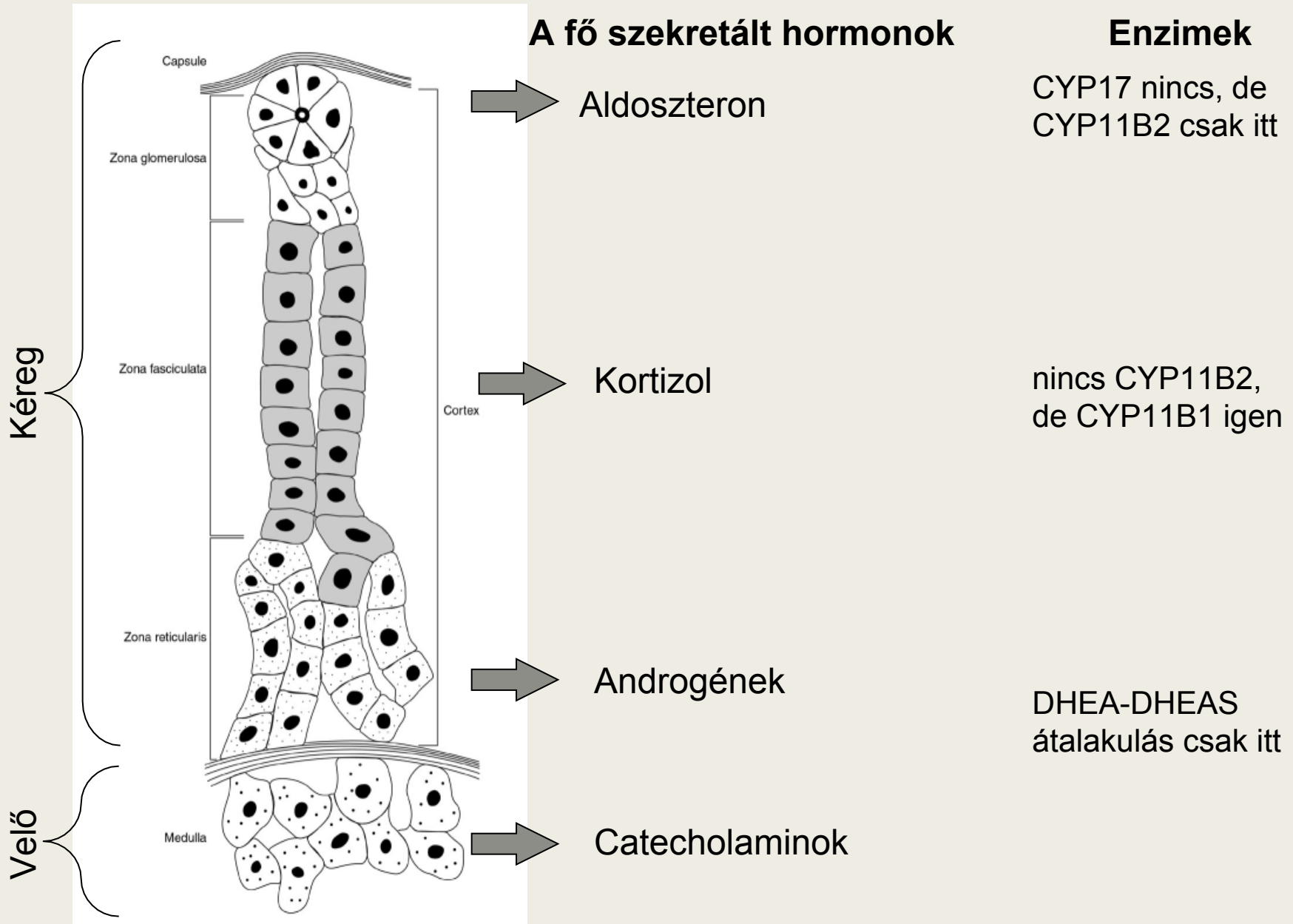
Endokrin rendszer felépítése



Endokrin rendszer felépítése

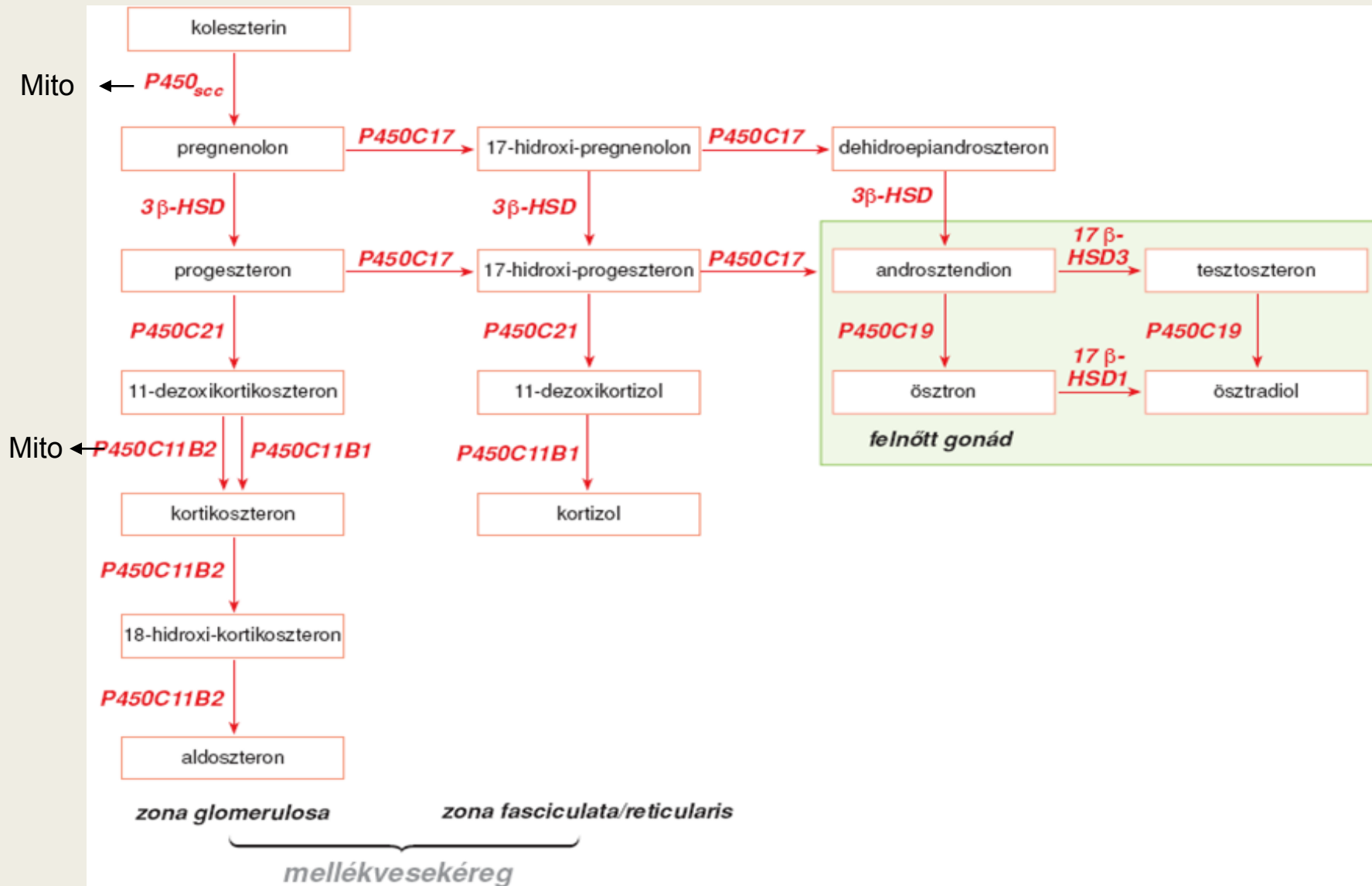


Mellékvesekéreg szerkezete és hormontermelése



Szteroid bioszintézis

mitokondrium és a mikrószoma-endoplazmatikus hálózat elektron-transzportja szükséges



Mellékvesekéreg betegségei

- **Túlműködés:**

- daganatok
- hormont termelők
- hormon nem termelők

- **Alulműködés**

- szerzett károsodás
- *örökletes hiba*

de

egyes hormonok hiányoznak, de a kórosan működő enzim mögötti termék pedig felszaporodik.

Cushing szindróma klinikai tünetei



rendszerint fokozatos lassú progresszió
(ciklikus lefolyású is lehet)

- *hízás, kóros zsír-eloszlása*
- *bőr vékony, sérülékeny, enyhén pigmentált, lilás-vörös striák, acnék, nőkben hirsutismus*
- *polyglobulia*
- *proximális izomgyengeség*
- *osteoporosis, gyakori csonttörés (gyermekekben növekedés elmaradás)*
- *vesekövesség, hypertonia, diabetes mellitus, lipid-anyagcsere zavar*
- *nőkben menstruációs zavarok, amenorrhoea, infertilitás*
- *infekció-hajlam*
- *psychés eltérések*

Cushing szindróma laboratóriumi diagnózisa

Hormonvizsgálatok döntőek

Stratégia:

1. **Hypercortisolismus bizonyítása**

24 órás gyűjtött vizelet **kortizol**

kis adag dexamethason teszt

plazma kortizol napszaki ritmus

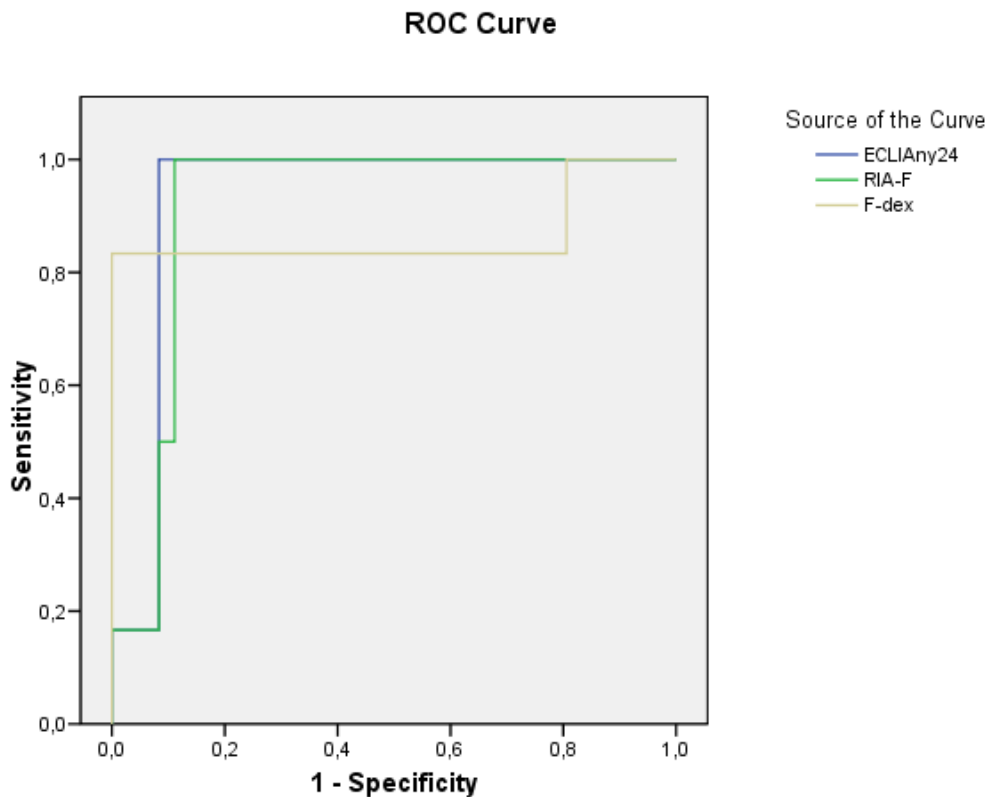
nyál kortizol

2. **Cushing szindróma egyes formáinak elkülönítése**

(leggyakoribb 3 ok: Cushing kór, ectopiás ACTH-túlermelés kortizol-termelő mellékvese daganat)

- plazma ACTH
- nagy dózis dexamethason teszt
- Kombinált tesztek (CRH + DXM)
- Sinus petrosus inferior vérvétel
- Képkotó vizsgálatok (sella MRI, mellékvese CT, (ectopiás ACTH-túlermelés gyanú esetén egyéb vizsgálatok)

Éjszakai nyál kortizol diagnosztikus értéke Cushing kór/szindróma kivizsgálásában



Éjszakai nyál kortizol diagnosztikus értéke Cushing kór/szindróma kivizsgálásában

Legmegfelelőbb cut-off kiválasztása:

ECLIA:

Saját mérés alapján: **0,35 ug/dl** (Szenz: 100%, Spec: 89 %)

Vs.

Gyári ajánlás: **0,43** (Szenz: 92%, Spec: 93 %)

RIA: 0,35 ug/dl (Szenz: 80%, Spec: 83 %)

0,29 ug/dl (Szenz: 100%, Spec: 73 %)



Módszer függő

Saját érték meghatározása

Jobb, mint a Dex utáni F mérés

Cushing szindrómát okozó mellékvesekéreg daganat laboratóriumi diagnosztikája

Alap vizsgálatok:

Serum kortizol vagy vizelet kortizol

Éjszakai nyál kortizol

Kis- és nagy adag dexamethason utáni serum kortizol

Plasma ACTH szint <10 pg/ml (<5 pg/ml)

Malignus-e?

- szérum dehidroepiandroszteron-szulfát szint
benignus adenoma: alacsony
mellékvesekéreg carcinoma: gyakran magas
- hyperandrogenizmussal társuló esetek gyakran malignusak
(androgének/androgén metabolitok szintje emelkedett)
- súlyos hypokalaemiával társuló esetek gyakran malignusak (szérum dezoxikortikoszteron szint emelkedett)

Mineralokortikoid termelés zavarával járó betegségek

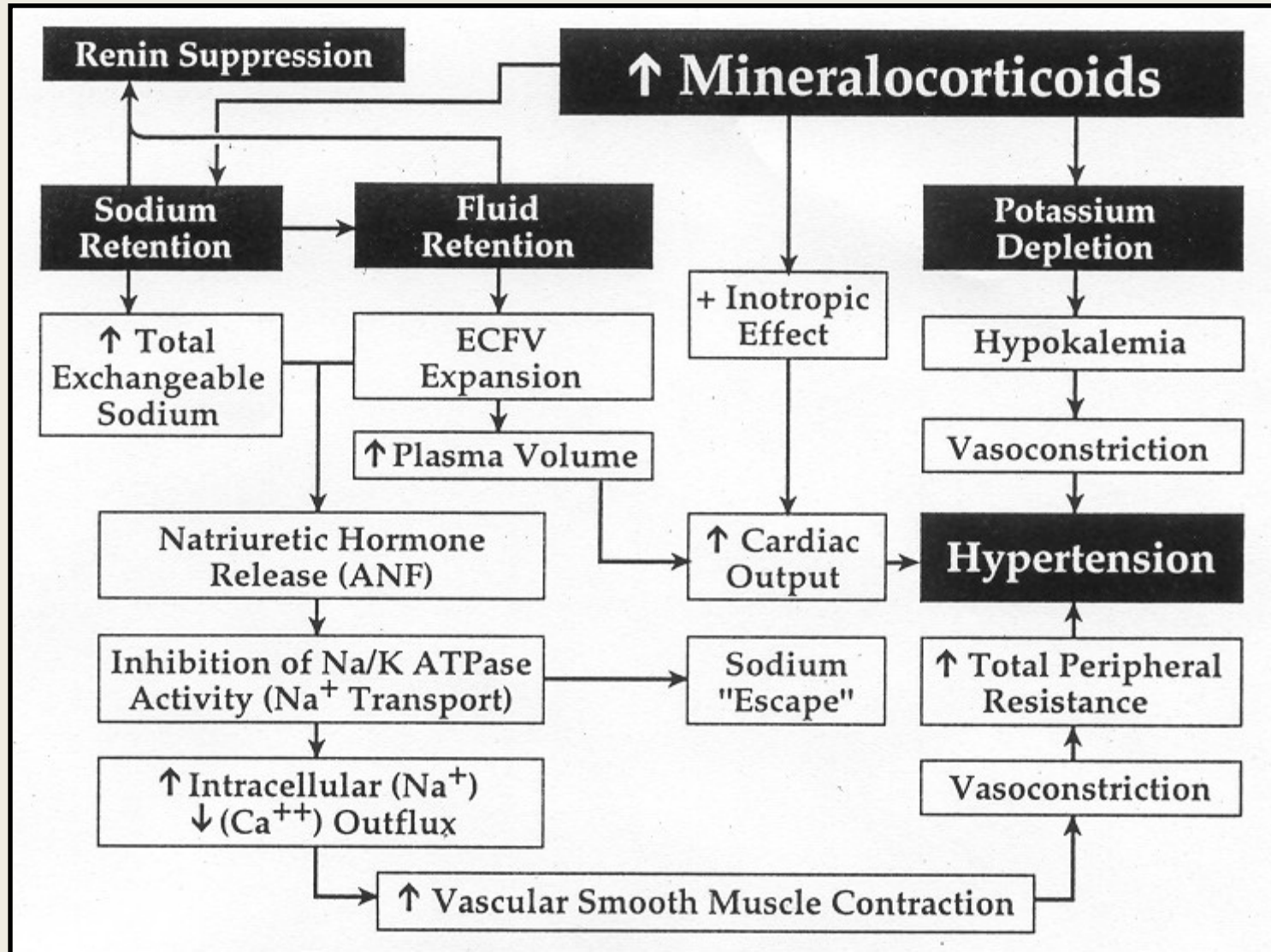
Mineralokortikoid hormonok valódi vagy látszólagos túltermelésével járó betegségek

- **Primer aldoszteronizmus**
- **Dezoxikortikoszteron-termelő mellékvesekéreg daganat**
- *Veleszületett mellékvesekéreg hyperplasia*
 - *11 β -hidroxiláz enzim defektus*
 - *17 α -hidroxiláz/17,20-liáz enzim defektus*
- *Kortizol rezisztencia*
- *Látszólagos mineralokortikoid túlsúly ("apparent mineralocorticoid excess", AME)*
- *11 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz enzim II. típusának defektusa*
 - *örökletes*
 - *gyógyszer-indukált*
- *Mineralokortikoid receptor aktiváló mutációi*
- *Liddle szindróma*
- *Szekunder hyperaldosteronismus*

Primer aldoszteronizmus klinikai tünetei

- Hypertonia (esetek 100%-ában)
- Hypokalaemia (esetek 50%-ában)
 - izomgyengeség, izomparalysis
 - szívritmuszavar, hypokalaemiás EKG-eltérések
 - polyuria, polydipsia
- Hypernatraemia (enyhe)
- Metabolikus alkalosis
- Cardiovascularis és cerebrovascularis szövődmények gyakoriak
- Metabolikus eltérések, diabetes gyakori

Primer aldosteronizmus klinikai tüneteinek patomechanizmusa

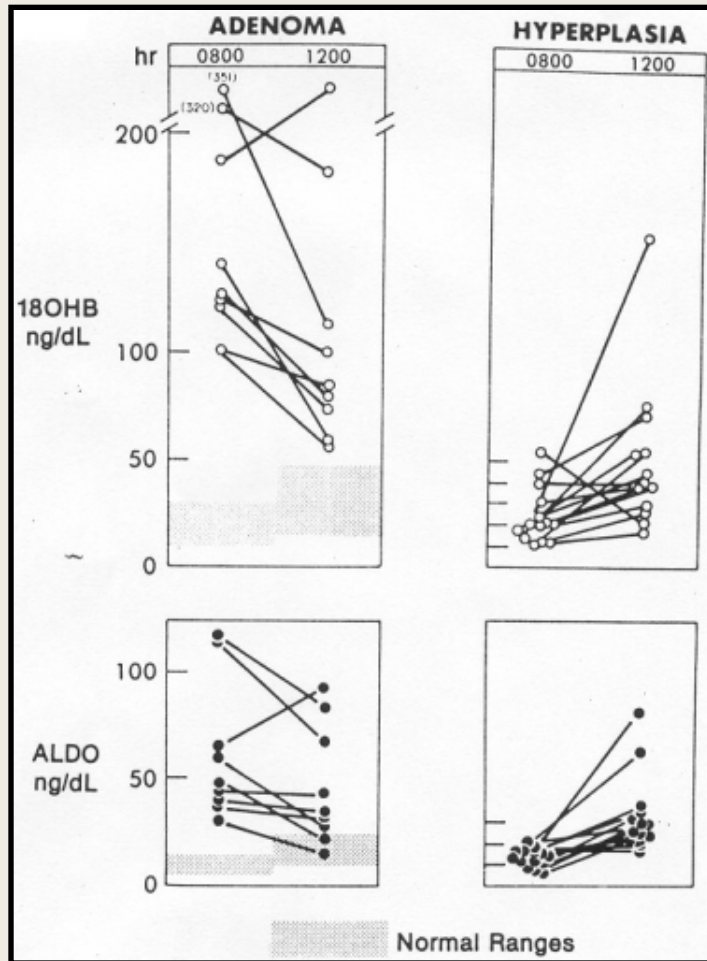


Primer aldoszteronizmus altípusai

Altípus	gyakoriság
---------	------------

Aldoszteron-termelő adenoma (APA)	35-65%
Idiopathias hyperaldosteronismus	35-65%
Primer adrenocorticalis hyperplasia	<1%
Familiaris hyperaldosteronismus (I és II.)	<1%
Aldosteron-termelő mellékvese carcinoma	<1%
Ektopiás aldoszteron-termelő daganat	nagyon ritka

Primer aldoszteronizmus két fő típusa



Aldoszteron-termelő adenoma

súlyosabb klinikai tünetek
(hypokalaemia, hypertonia, alkalózis,
polyuria, polydipsia)

folyadék depléció/ortostasis nem
növeli az aldoszteron szintet

aldoszteron prekursorok (18-
hidroxikortikoszteron) fokozott
képzése

sebészileg gyógyítható

Idiopátiás hyperaldosteronismus

enyhébb klinikai tünetek

folyadék depléció/ortostasis növeli
az aldoszteron szintet

sebészileg nem gyógyítható

Hypokalaemiás betegek aránya

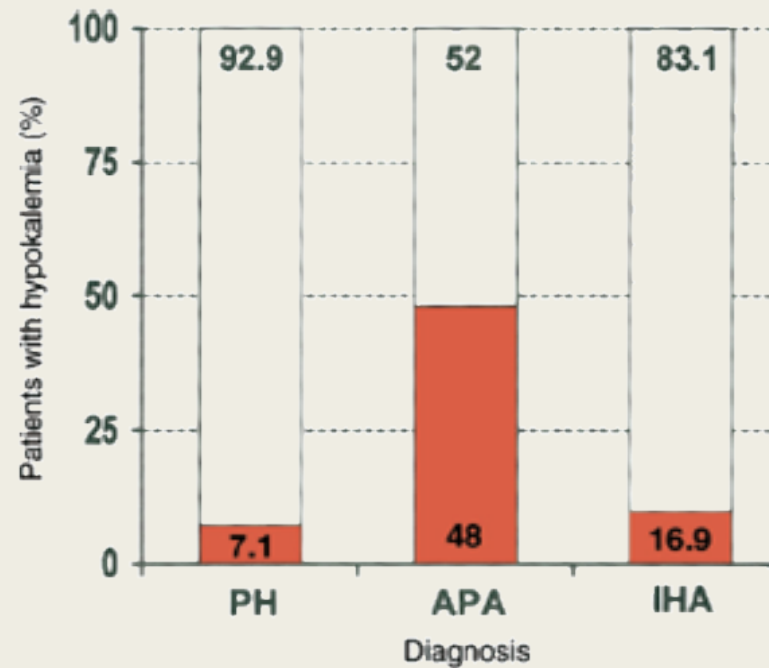


Figure 2. This bar graph shows that a substantial proportion of the patients with APA and IHA did not have hypokalemia (red bars) at the time of presentation. APA = aldosterone-producing adenoma; IHA = idiopathic hyperaldosteronism; PH = primary hypertension.

Primer aldoszteronizmus gyakorisága a különböző súlyosságú hypertóniás betegcsoportokban

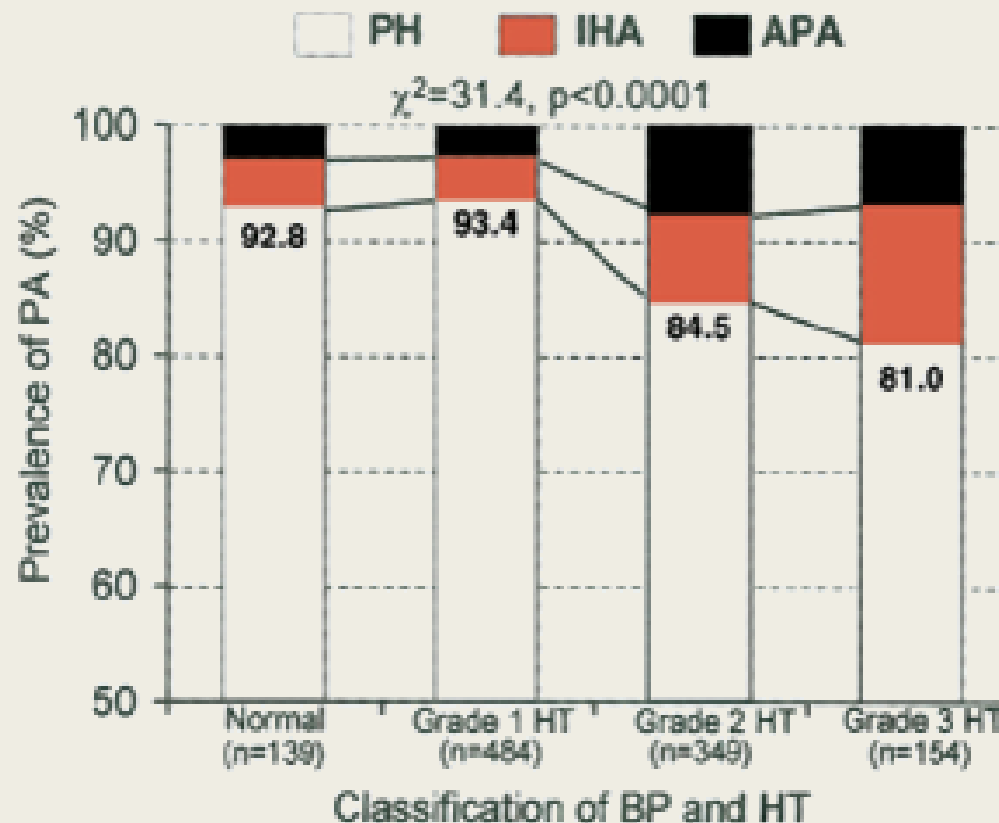


Figure 3. This bar graph shows the proportion of patients without PA (white bars), with IHA (red bars), and with APA (black bars) in the patients at the screening test. The proportion of patients with PA caused by both APA and IHA increased significantly (from 7.2% to 19.5%) with the increasing severity of hypertension. APA = aldosterone-producing adenoma; BP = blood pressure; HT = hypertension; IHA = idiopathic hyperaldosteronism; PA = primary aldosteronism; PH = primary hypertension.

Primer aldosteronizmus gyakorisága

Nem szelektált hypertóniás betegek: 0.5-2%

Specialista centrumokban hypertóniás betegek:

Gordon (1984), Ausztrália (n = 199) 6.5%

Gordon (1993), Ausztrália (n = 52) 12.0%

Lin (1984), Anglia (n = 495) 16.0%

Lin (1999), Anglia (n = 125) 14.0%

Loh (2000), Singapur (n = 350) 18.0%

Rayner (2000), Dél-Afrika (n = 216) 32.0%

Fardella (2000), Chile (n = 305) 9.5%

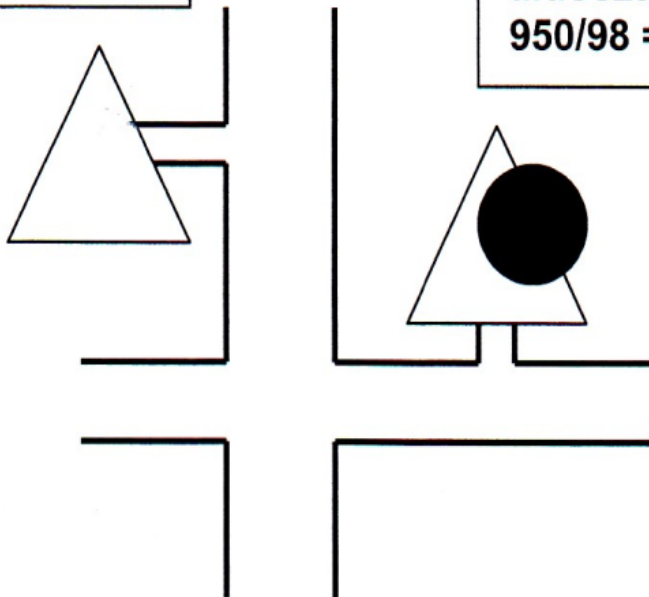
Primer aldoszteronizmus – klinikai szempontok

- Gyakorisága nagyobb mint gondolnánk
- Normokalaemiás esetek aránya nagy
- Felismeretlen (kezeletlen) esetekben súlyos vascularis szövődmények
- Aldoszteron-termelő adenoma esetek 50%-ában a CT nem kórjelző
- **Szűrővizsgálat:**
 - ***ARR: plazma aldoszteron/plazma renin aktivitás (PRA) hányados***
(ng/dl vs ng/ml/óra > 20-25, ha a bazális plasma aldoszteron >14 ng/dl)
 - normokalaemiás állapotban kell elvégezni
 - liberális só-fogyasztás mellett ajánlott elvégezni

Aldoszteron-termelő adenoma lokalizálása

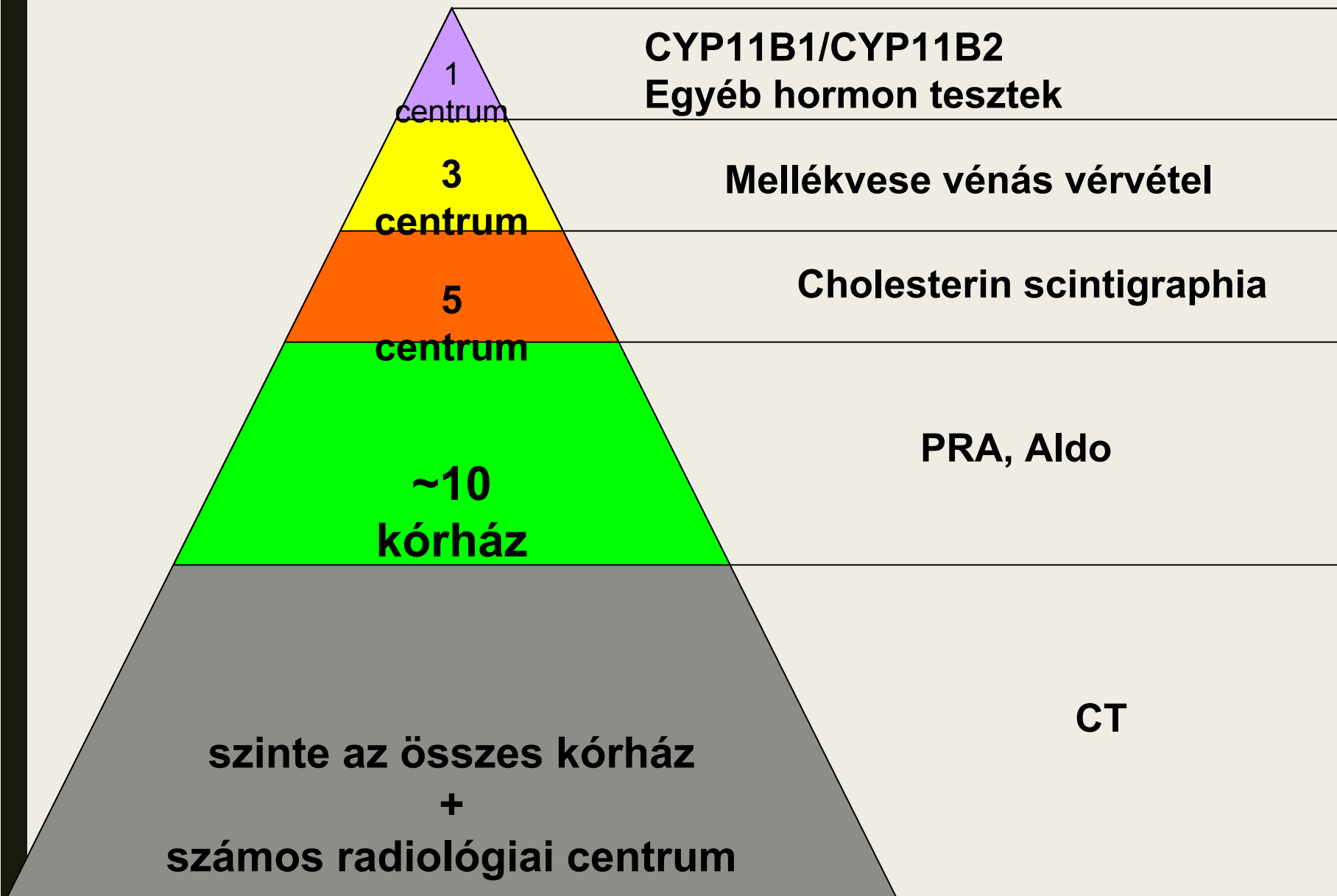
Jobb mellékvese véna
aldoszteron/kortizol:
 $345/150 = 2,3$

Bal mellékvese véna
aldoszteron/kortizol:
 $950/98 = 9,6$



Vena cava inferior
aldoszteron/kortizol:
 $33/15 = 2,2$

Diagnosztikai tesztek elérhetősége Magyarországon



Requirement for Mass Spectrometry Sex Steroid Assays in the *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*

D. J. Handelsman , L. Wartofsky

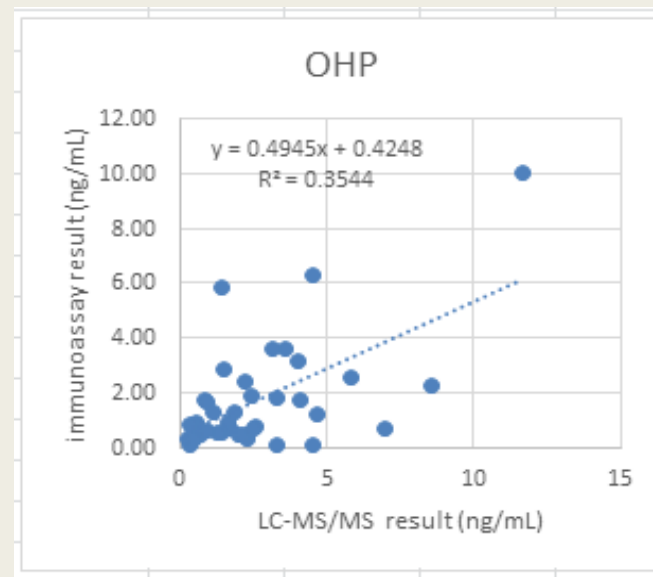
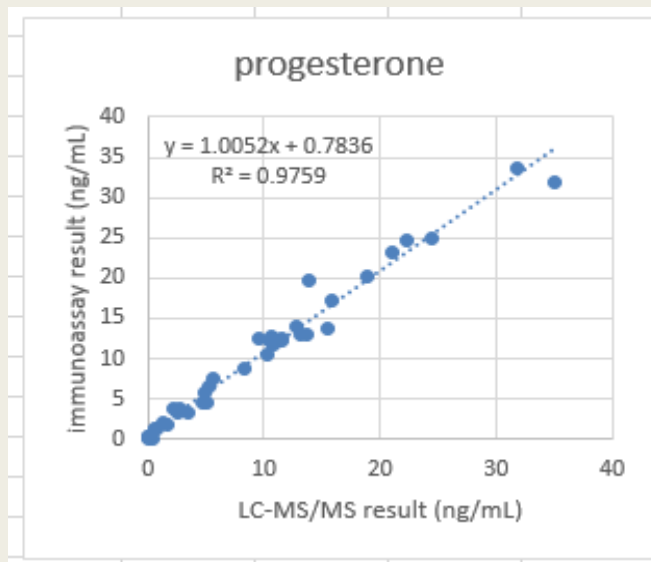
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 10, 1 October 2013,
Pages 3971–3973, <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3375>

Published: 01 October 2013 **Article history** ▼

It is timely to recognize that for high-impact clinical research, the **steroid immunoassay era** is gradually drawing to a close, and for **direct immunoassays it is effectively over**.

Over recent years an increasing number of manuscripts submitted to the *JCEM* have been rejected, largely for their reliance on direct steroid immunoassays as major endpoints. Because the *JCEM* remains a leader in publishing clinical endocrinology research, reflected in consistently high bibliometrics (total citations, Eigenfactor score), the *Journal* is taking the next step (24) in setting acceptable assay standards for the field in upgrading its submission requirements for publication of studies using sex steroid measurements. **Effective January 1, 2015**, manuscripts reporting sex steroid assays as important endpoints **must use MS-based assays including reporting or citing their methods with sufficient detail to allow them to be reproduced together with standard quality control, specificity, and reproducibility metrics**.

Korrelációk a RIA és HPLC-MS módszerek között, különböző mellékvesekéreg hormonok esetében



Karvaly G,Patocs A, Vasarhelyi B: [J Pharm Biomed Anal](#). 2018 Feb 3. pii: S0731-7085(17)32942-4.

Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow

Angela E Taylor*, Brian Keevil^{1,*} and Ilpo T Huhtaniemi^{2,3,*}

School of Medicine, Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Birmingham, Birmingham, UK, ¹Department of Clinical Biochemistry, Manchester Academic Health Science Centre, University Hospital of S Manchester, The University of Manchester, Manchester, UK, ²Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, Institute of Reproductive and Developmental Biology, Hammersmith Campus, London W12 0NN, UK and ³Department of Physiology, Institute of Biomedicine, University of Turku, 20520 Turku, Finland
*(A E Taylor, B Keevil and I T Huhtaniemi contributed equally to this work)

Correspondence
should be addressed to
B Keevil or I T Huhtaniemi
Email
Brian.Keevil@UHSM.NHS.UK
or ilpo.huhtaniemi@
imperial.ac.uk

Summary

The recent onslaught of mass spectrometry (MS) to measurements of steroid hormones, including demands that they should be the only acceptable method, has confused clinicians and scientists who have relied for more than 40 years on a variety of immunoassay (IA) methods in steroid hormone measurements. There is little doubt that MS methods with their superior specificity will be the future method of choice in many clinical and research applications of steroid hormone measurement. However, the majority of steroid measurements are currently, and will continue to be, carried out using various types of IAs for several reasons, including their technical ease, cost and availability of commercial reagents. Speedy replacement of all IAs with MS is an unrealistic and unnecessary goal, because the availability of MS measurements is limited by cost, need of expensive equipment, technical demands and lack of commercial applications. Furthermore, IAs have multiple well-known advantages that vindicate their continuing use. The purpose of this article is to elucidate the advantages and limitations of the MS and IA techniques from two angles, i.e. promotion of MS and defence of IA. The purpose of the text is to give the reader an unbiased view about the current state and future trends of steroid analysis and to help him/her choose the correct assay method to serve his/her diagnostic and research needs.

*European Journal of
Endocrinology*
(2015) 173, D1–D12

Miért és kinek javasolt HPLC-MS-t használni?

Egyetemi vagy speciális központokban

Olyan vegyületcsoport esetén, aminél fontos a specifikus érzékenység, de a várható mintaszám nem haladja meg a napi 200-t

Hasonló szerkezetű vegyületcsoportok pontos mérésénél

- szteroidok

- gyógyszerek

 - pl. antipszichotikumok

 - immunszuppresszánsok

Dopping vagy teljesítményfokozó szerek detektálása

Phaeochromocytoma

Prevalencia: hypertóniás betegek 0.01 – 0.1 %-a

Klinikai jellemzők:

- felismeretlen esetben **potenciálisan letális**
(diagnózis előtt fatális komplikációk)
- tartós morbiditást okozhat
- felismerés és műtét esetén **tartós gyógyulás lehetséges**

Phaeochromocytoma: klinikai tünetek gyakorisága

Tünet	%	Tünet	%
Fejfájás	43-80	Szorongás	15-72
Verejtékezés	37-71	Hasi fájdalom	14-62
Palpitáció	44-71	Mellkasi fájdalom	0-50
Elsápadás	42-44	Dyspnoe	15-39
Hányinger	10-42	Kipirulás	4-19
Tremor	13-38	Paresthesia, zsibbadás	11
Általános gyengeség	28	Látászavar	11-22

324 beteg adatai (JE Thomas et al., JAMA 1966, 197:754; Moorhead EL et al., JAMA 1966, 196:1107; Ross EJ, Griffith DH, Q J Med 1989, 71:485).

Vizsgálatok indikációi

Phaeochromocytoma lehetőségét fel kell vetni

- paroxizmális vagy rezisztens hypertonia
- Súlyos hypertonia vagy ismeretlen okú hypotonia műtét, anesthesia vagy angiographia alatt
- Családi anamnézisben phaeochromocytoma, multiplex endokrin neoplasia 2A vagy 2B, von Hippel-Lindau, neurofibromatosis vagy glomus tumor
- Véletlenszerűen felfedezett (látszólag tünetmentes) mellékvese daganat
- Idiopathias cardiomyopathia

Diagnosztikai feladatok

- **Biokémiai tesztek** (katekolamin és katekolamin metabolit, chromogranin A)
 - *Legpontosabb: metanephrinek szelektív vizsgálata (plazma, vizelet)*
 - *Legkevésbé pontos: vizelet VMA*

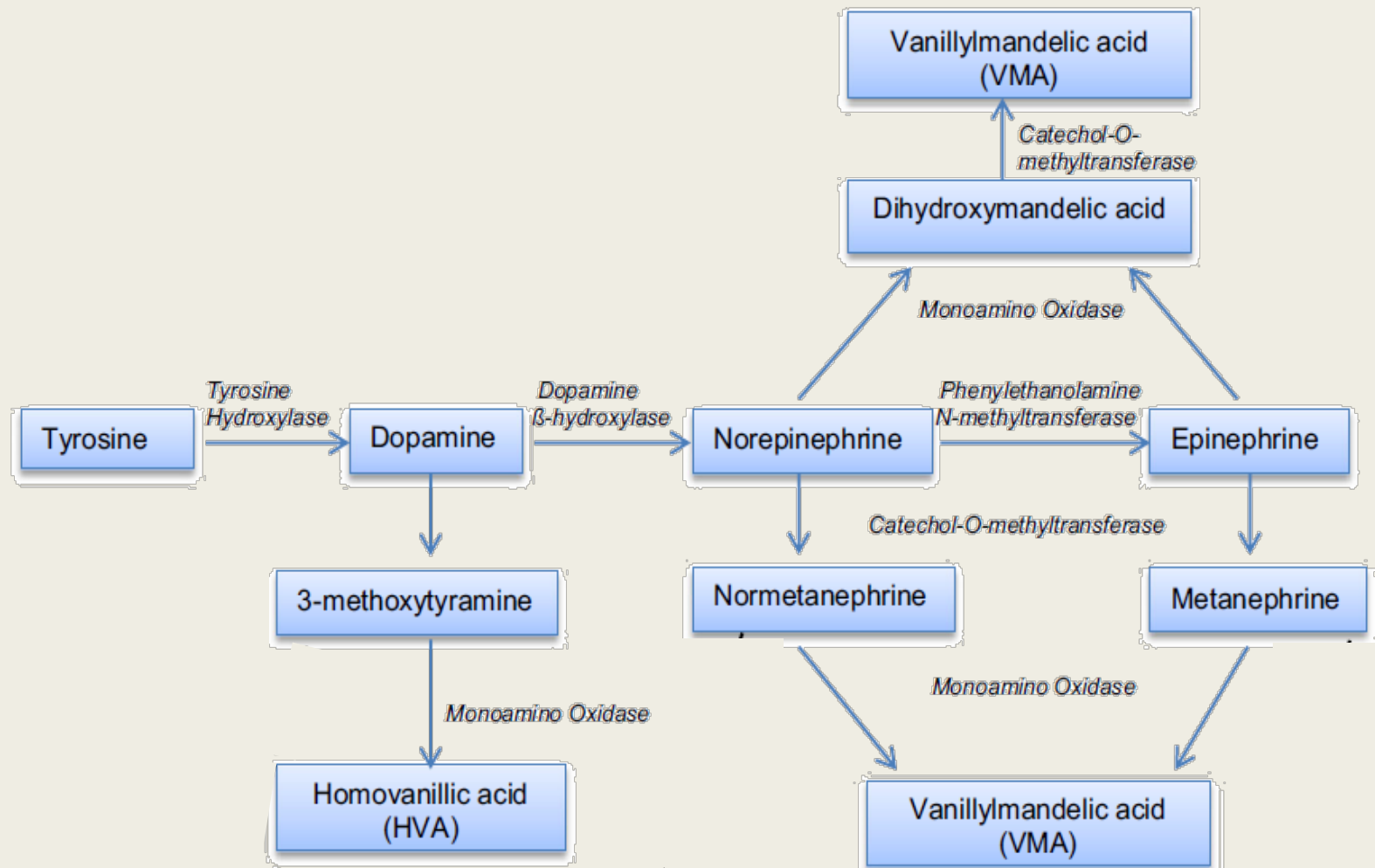
- **Lokalizáció** (radiológiai képalkotó vizsgálatok)
 - ***Ultrahang** (klinikai tüneteket okozó adrenalis phaeochromocytoma ultrahang vizsgálattal gyakorlatilag **minden esetben** kimutatható)*
 - *CT, MRI, MIBG-szcintigráfia, (PET)*

- **Genetikai ok keresés**
 - *MEN2A, Neurofibromatosis 1-es típus, von Hippel-Lindau szindróma, phaeochromocytoma-paraganglioma szindróma)*

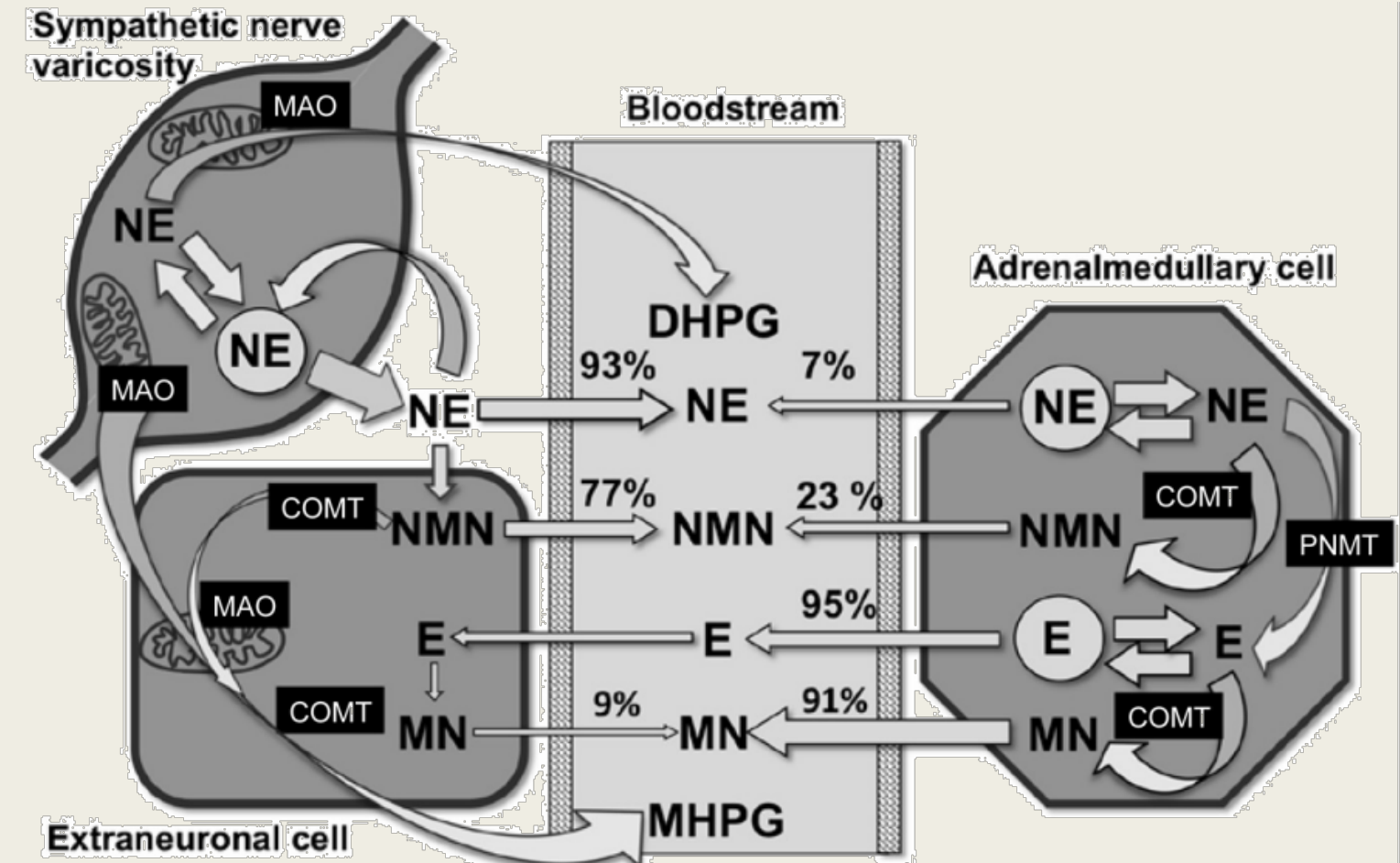
- **Malignitás előrejelzés**
 - *Metasztázison kívül egyéb biztos klinikai kritérium nincs*

Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

Katekolamin szintézis és metabolizmus



Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

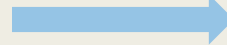


Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

Laboratóriumi diagnosztika

Biokémiai jellemző

Noradrenerg fenotípus



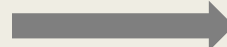
↑ norepinefrin, ↑ normetanefrin
→ epinefrin, → metanefrin

Adrenerg fenotípus



↑ norepinefrin, ↑ normetanefrin
↑ epinefrin, ↑ metanefrin

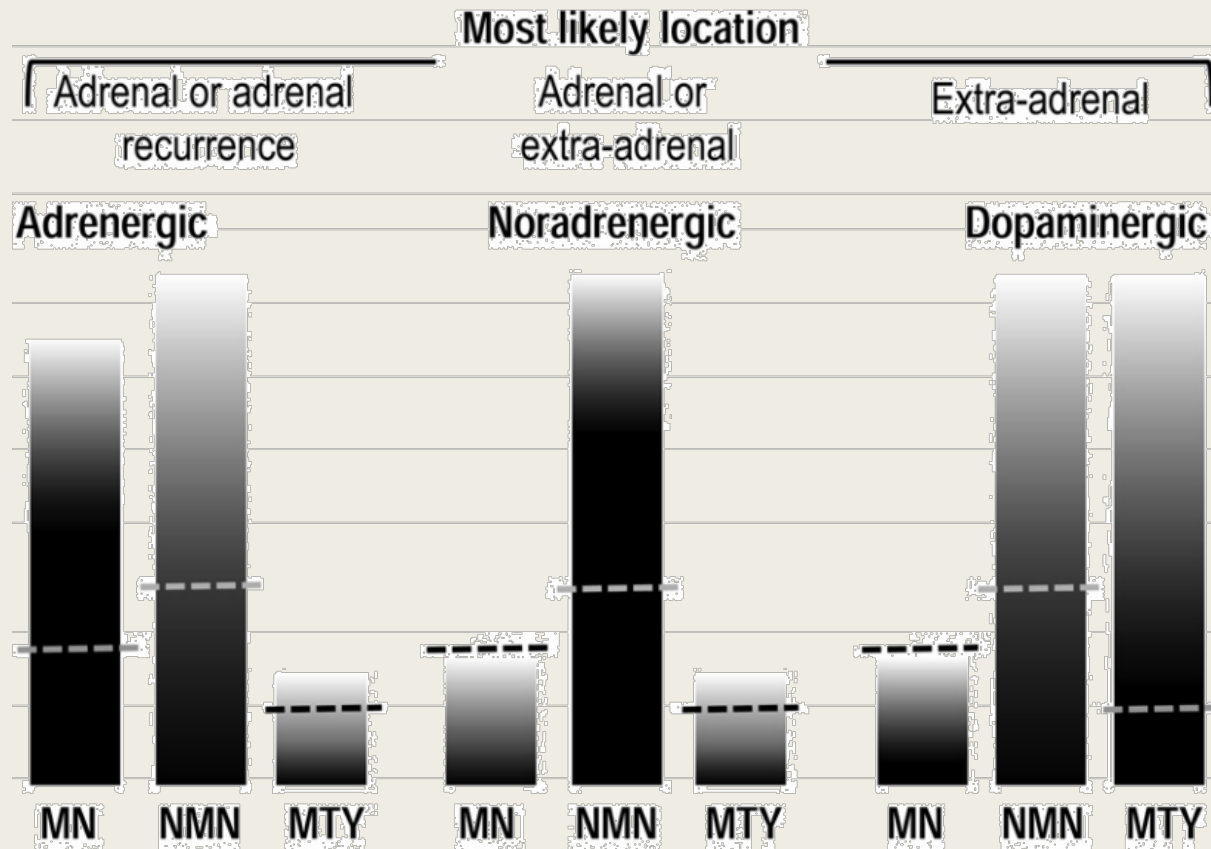
Dopaminerg fenotípus (ritka)



↑ 3-metoxi-tyramin

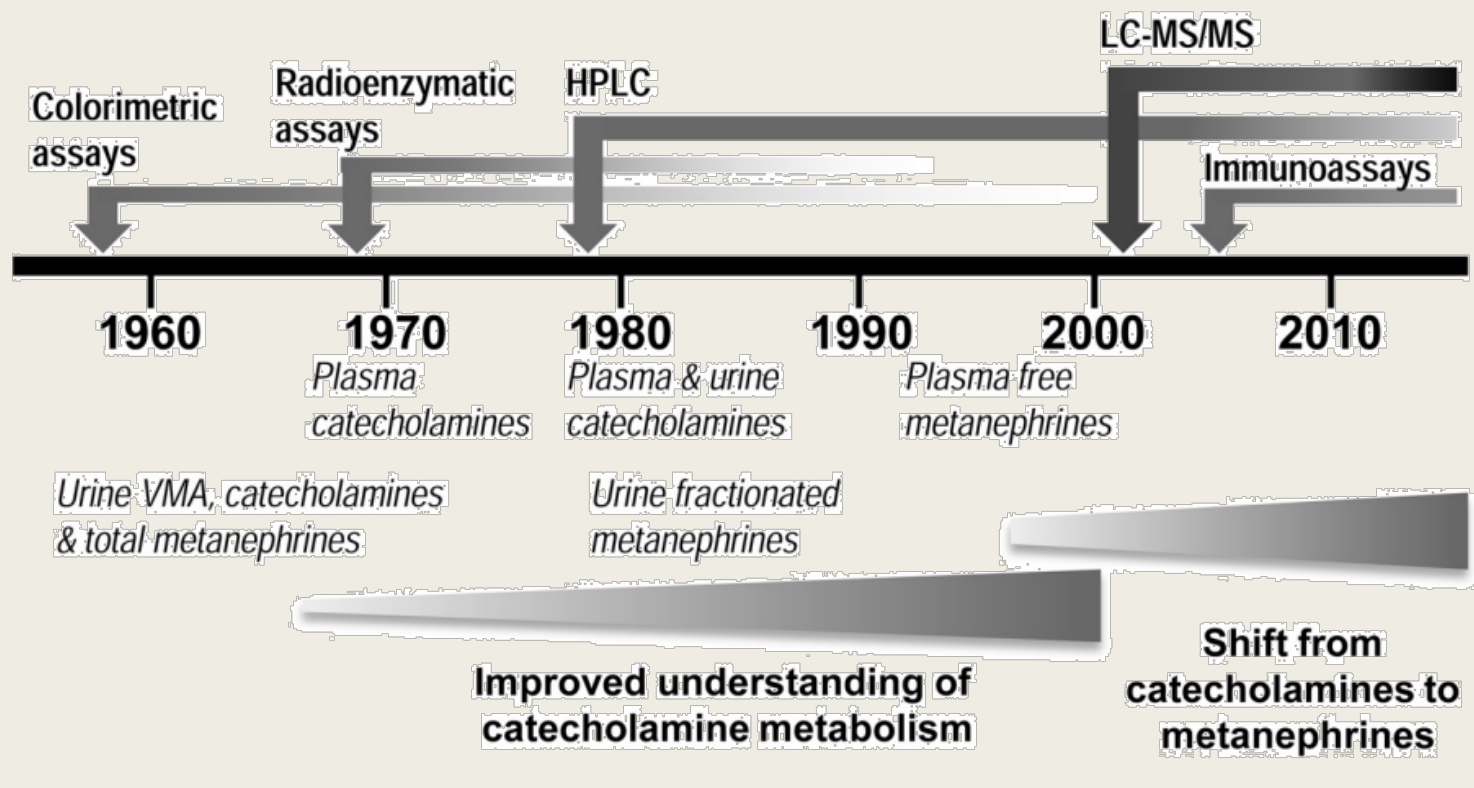
Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

Laboratóriumi diagnosztika



Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

Laboratóriumi diagnosztika

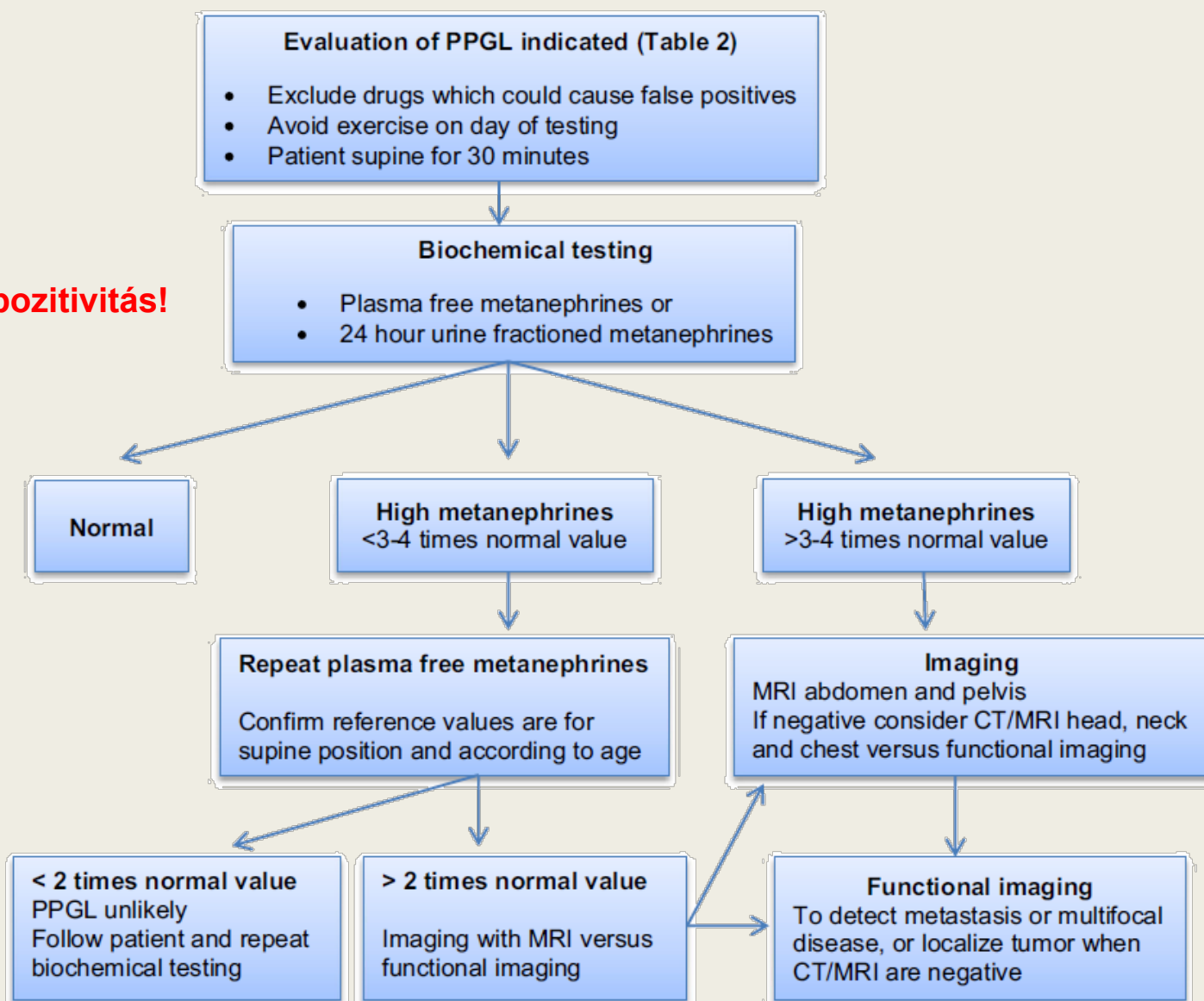


Liquid chromatography with electrochemical detection (LC-ECD) or
Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)

Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

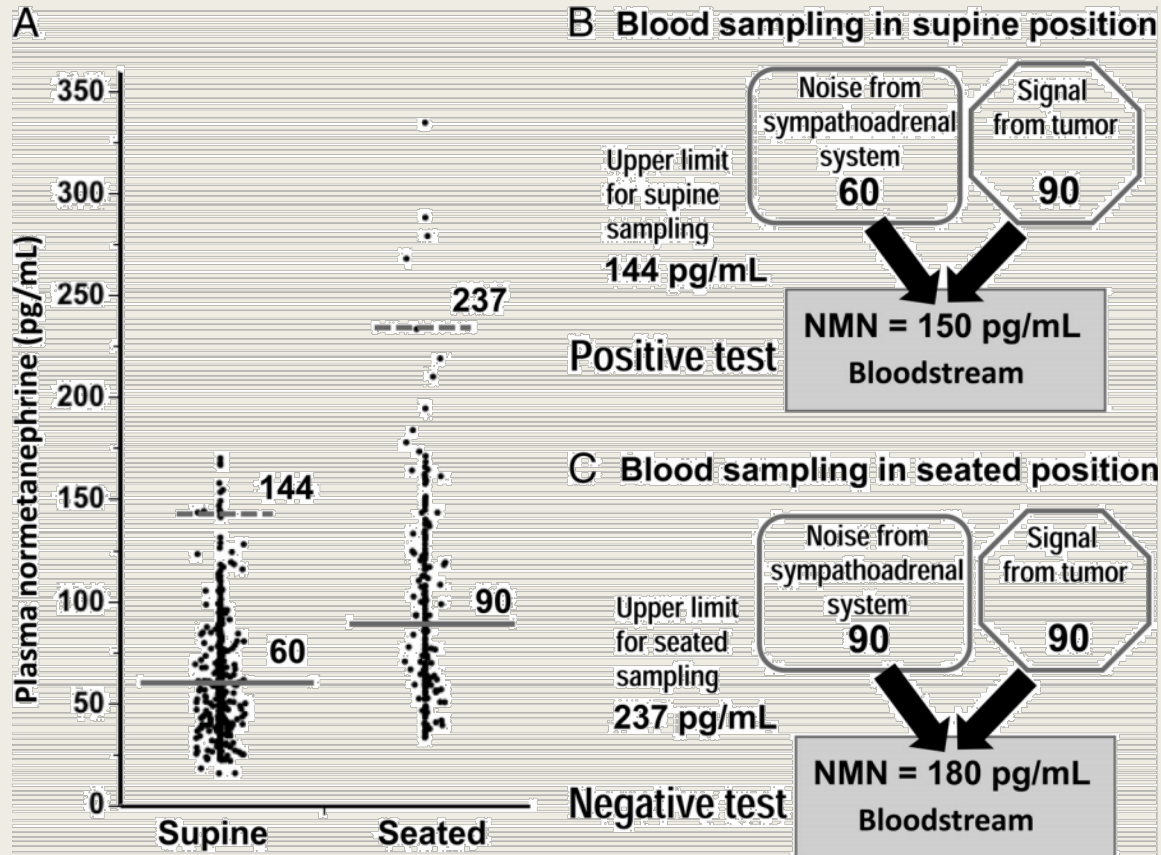
Kivizsgálás algoritmusa

20% fals-pozitivitás!



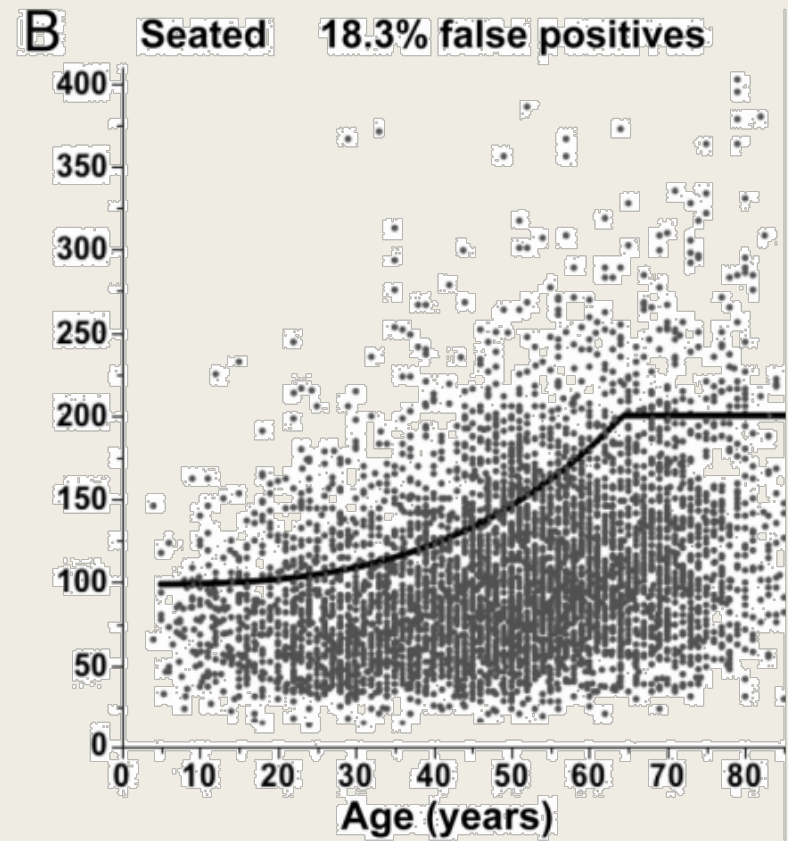
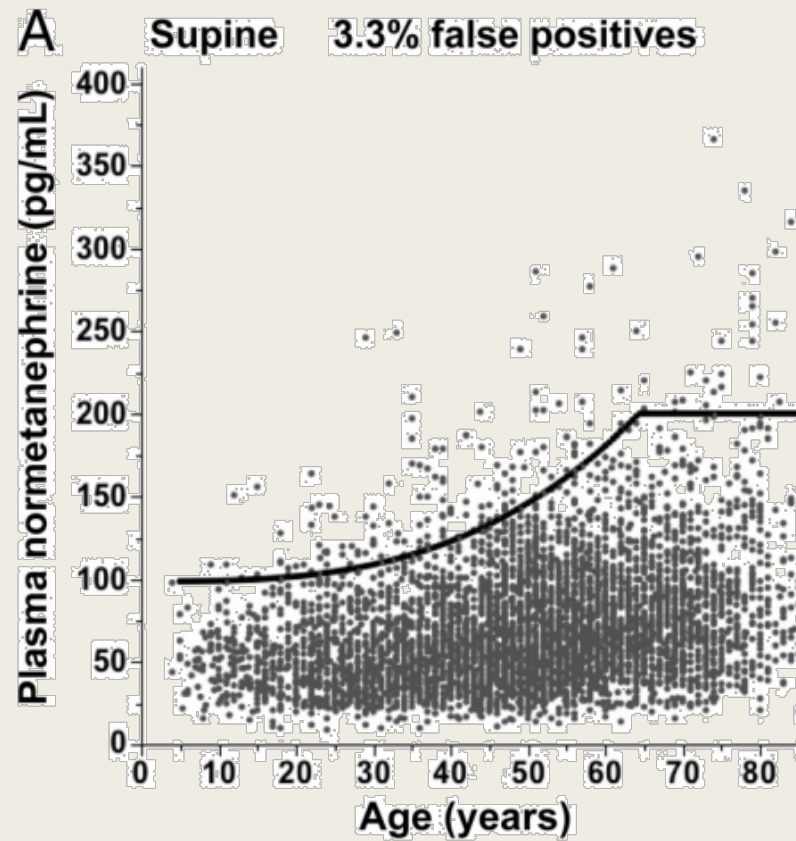
Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

Laboratóriumi diagnosztika



Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

Laboratóriumi diagnosztika



Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL) - kivizsgálás

- Labetalol (1 hét)
- TCA, SSRI, SDRI (~2hét)
- Pszichoaktív szerek?
- Levodopa, Methyldopa
- Decongestants
- Benzodiazepin
- Izomrelaxánsok (mephenasin, methocarbamol)
- Algopyrin, aszpirin (48h)
- Koffein, alkohol, dohányzás (4h)
- Paradicsom
- Dió
- Ananász
- Banán
- Padlizsán
- Avokádo
- Szilva

Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

Laboratóriumi diagnosztika

Biochemical Test	Sensitivity	Specificity	Sensitivity at 100% Specificity
	←———— % —————→		
Plasma metanephrine level	99	89	82
Plasma catecholamine level	85	80	38
Urinary catecholamine level	83	88	64
Urinary metanephrine level	76	94	53
Urinary vanillylmandelic acid level	63	94	43

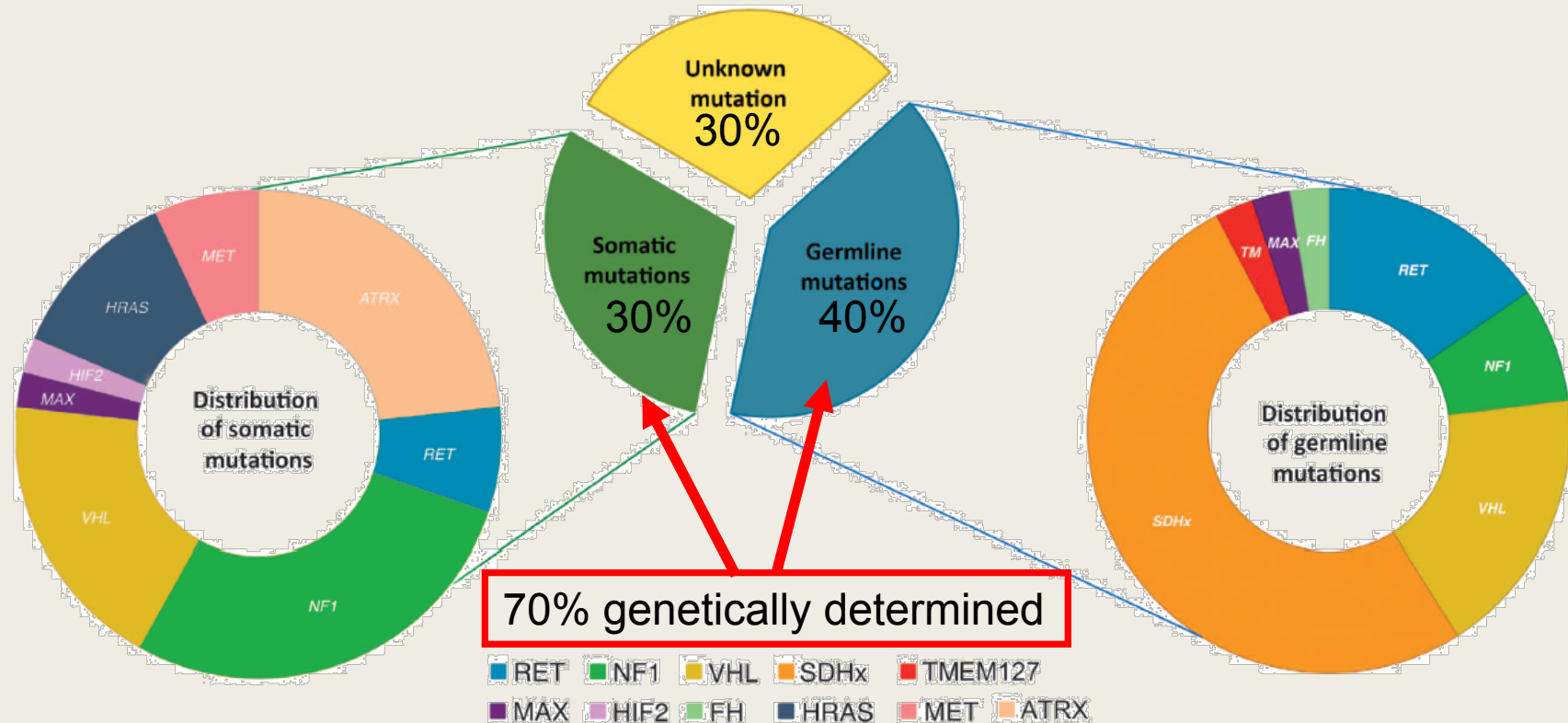
Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL)

Laboratóriumi diagnosztika

Because catecholamines are prone to autoxidation under alkaline conditions or exposure to light, acidification of urine and collection in light-proof containers with storage at 4 °C are all well-established precautions to minimize degradation before measurements



Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL) – Sporadikus formák



Estimated contributions of germline and somatic mutations in PCC/PGL susceptibility genes.

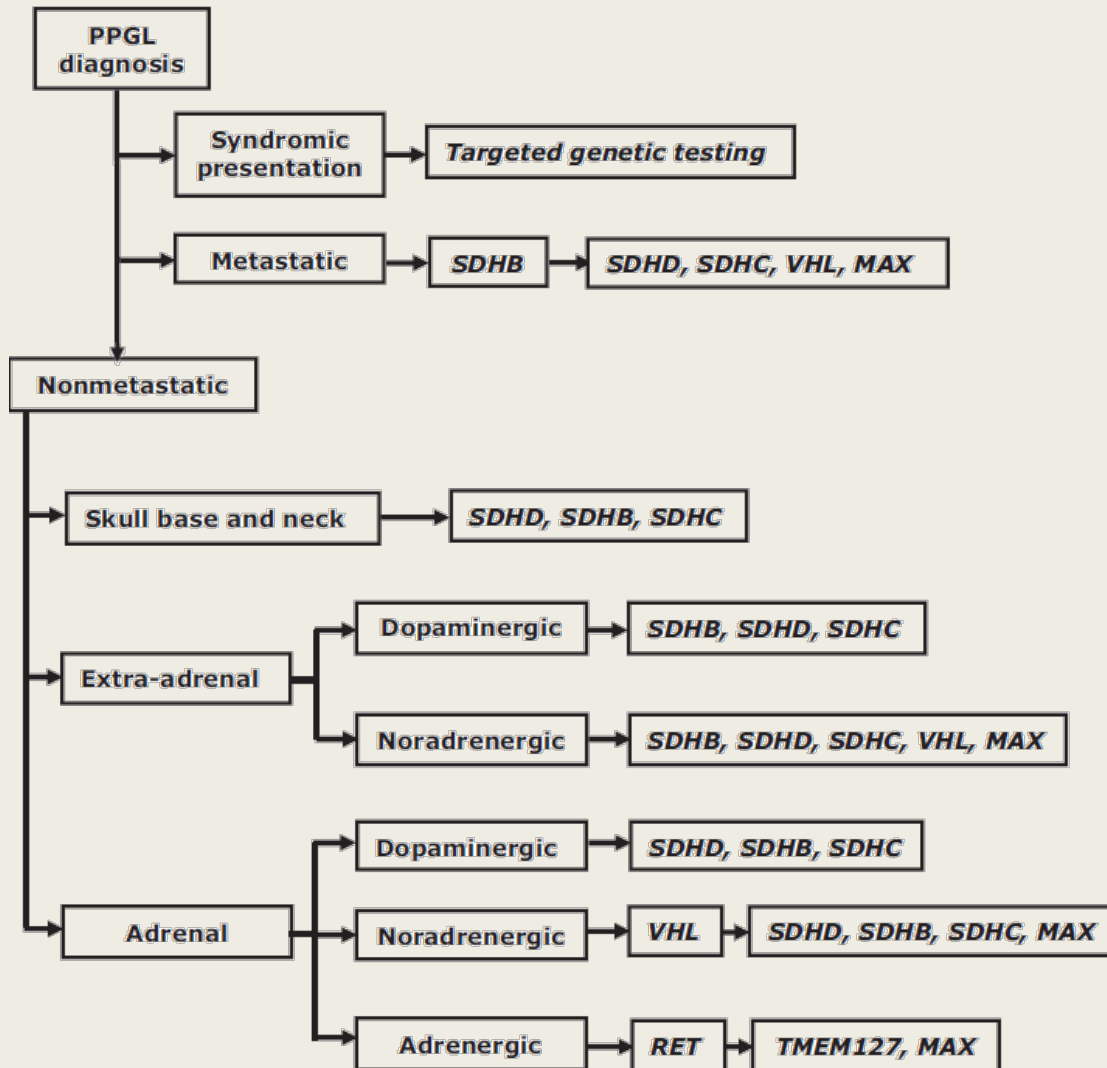
Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL) – örökletes formák

Szindróma	Gén	Felfedezésének éve
- Neurofibromatosis 1 - Von Hippel-Lindau - MEN2 - PGL1 - PGL2 - PGL3 - PGL4	NF1 VHL Ret F2 	(1990) (1993) (1994) (2000) (2010) (2001) (2000)
Látszólag sporadikus		
- Phaeo, neuroblastoma - Paraganglioma, paraganglioma - Phaeo, paraganglioma - Phaeo, paraganglioma - Phaeo, paraganglioma - Phaeo - Phaeo - Phaeo - Phaeo malignus	 beta 127 MAX FH MDH2 GOT2 SLC25A11	 (2008) (2008) (2010) (2011) (2011) (2014) (2015) (2017) (2018)

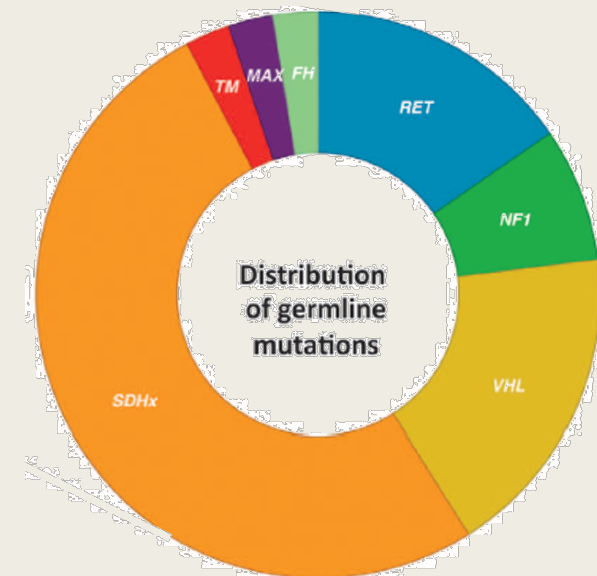


Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL) – 16 gén

16 gén, Melyiket vizsgáljuk?



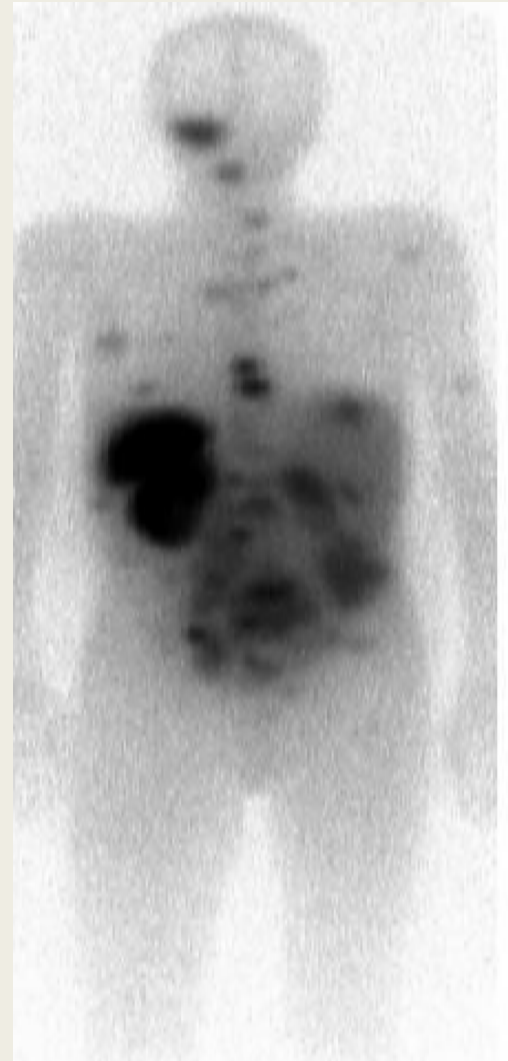
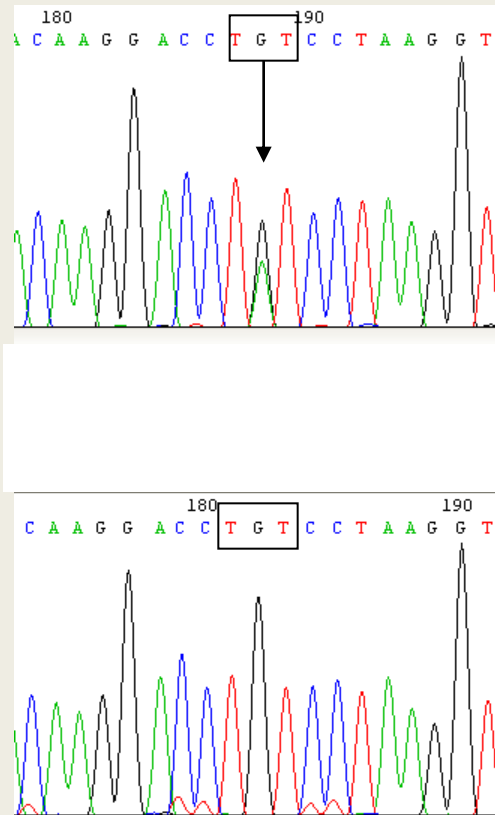
Endocrine Society Clinical Practice Guideline



Lenders et al. 2014

Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL) – SDHB

TGT253TAT
(Cys253Tyr)

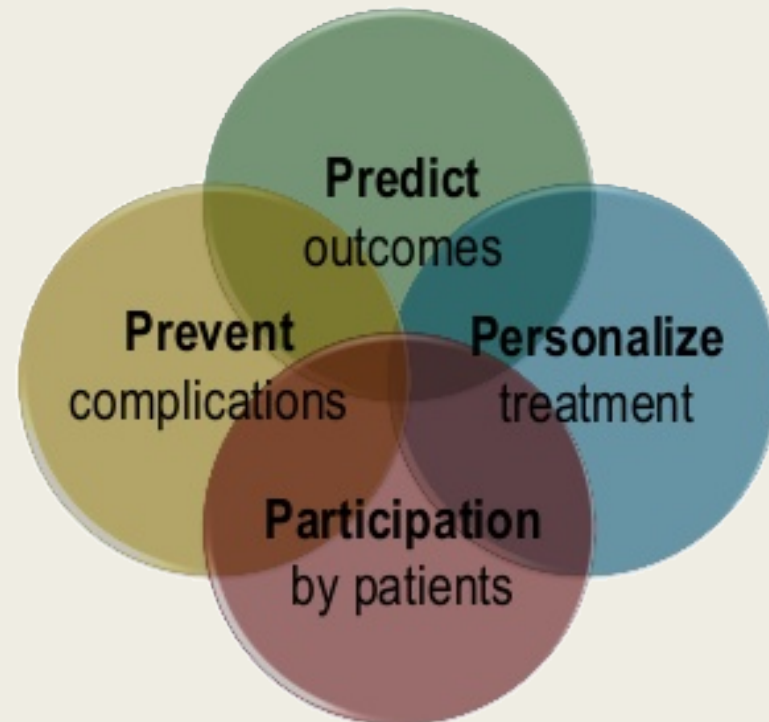


Pheochromocytoma-paraganglioma (PCC/PGL) – genetikai vizsgálat

Minden PCC/PGL esetében indokolt, mivel **>30%** a genetikai meghatározottság
ha fiatal, ha kétoldali/multifokális, egyéb szindrómára jellemző tünetek

Genetikai vizsgálat jelentősége:

- Szindróma (MEN2, VHL, NF1) kizárása/megerősítése
- Prognózis
- Esetleges preventív műtét
- Szűrővizsgálatok
- Családtervezés
- Családszűrés



Összefoglalás

A mellékvese betegségek kivizsgálása **összetett** feladat, klinikus és a labor szoros együttműködése szükséges

Speciális paraméterek, meghatározásuk drága, időigényes

Csak a rutin laboratóriumi eredmények birtokában javasolt kérni, „**szűrésre**” ezek a meghatározások **nem javasoltak**, csak a gondos klinikai kivizsgálás alapján indítható

Speciális esetekben a hormon meghatározások közül pl. a kortizol meghatározás Addison krízisben **életmentő lehet** (de pl. az ionok meghatározása jelzi a mellékvesekéreg elégtelenséget)

Az élettani szabályozási rendszerek átgondolásával kell kiválasztani a számos lehetőség közül mindig a legmegfelelőbbet. Gondoljuk végig, hogy mit üzenhet a laborlelet?

Köszönöm a figyelmet

Factors Affecting The Adrenals

