

# **A Laboratóriumi Medicina Intézet hírlevele**

## **3. szám 2015. július**

Tisztelt kollégák!

Hírlevelünk harmadik számában olvashatnak a hypertonia laboratóriumi kivizsgálásáról, mintaszállítással kapcsolatos jótanácsokról és az izoenzimekről. Kellemes böngészést kívánunk a nagy hőségben!

dr.Papp Enikő szerkesztő

**Szerző: dr. Szalay Balázs**

**Szaklektor: Dr. Patócs Attila részlegvezető**

### **Az endokrin eredetű (szekunder) hypertonia laboratóriumi diagnosztikája**

A hypertonia okát az esetek 90-95%-ban nem sikerül azonosítani. Ilyenkor esszenciális hypertoniáról beszélünk és a laboratóriumi vizsgálatok célja is mindössze a lehetséges szövődmények kialakulásának mielőbbi felismerése. A fennmaradó 5-10%-ban (szekunder hypertonia) megállapítható az ok, ami döntő részben valamilyen endokrinológiai betegség. A laboratórium feladata ebben az esetben az, hogy a hormonális eltéréseket kimutassa és így segítse a diagnózis felállítását.

Az alábbi endokrinológiai kórképek járnak (járhatnak) hypertoniával:

#### **A hypophysis betegségei:**

- **Cushing-kór:** oka a hypophysis ACTH-termelő adenomája, mely fokozott kortizol szintézisre készíti a mellékvesekérget.

A hypercortisolismus bizonyítására az alábbi vizsgálatok szolgálnak:

- 24 órás gyűjtött vizelet kortizol szintje
- kis dózisú dexamethason teszt
- plazma kortizol napszaki ritmus
- nyál kortizol koncentrációja

A Cushing szindróma egyes formáinak elkülönítésére ajánlott:

- plazma ACTH meghatározás
- nagy dózisú dexamethason teszt
- CRH teszt (vasopressin, desmopressin, metopyron teszt)
- kombinált tesztek (CRH + vasopressin)

- **Acromegalia:** oka a növekedési hormon (GH) túltermelése. Kimutatására a random GH mérés nem alkalmas, a GH pulztilis kiválasztása miatt, helyette ajánlott laboratóriumi vizsgálatok:
  - 75 g-os per os glükóz terhelés
  - IGF-I szint meghatározás
  - egyéb tesztek (30 percenként 7-9x szérum GH meghatározás, 24 órán keresztül ismételt szérum GH meghatározás)

### **A pajzsmirigy betegségei:**

- **hyperthyreosis:** pajzsmirigy túlműködés, mely lehet primer, azaz TSH-independens (magas T4, T3 és alacsony TSH) vagy szekunder, azaz TSH-dependens (magas T4, T3 és magas TSH).
- **hypothyreosis:** ha alulműködésről beszélünk. Ennek oka lehet pajzsmirigy elégtelenség, azaz primer (alacsony T4, T3 és magas TSH) és lehet hypophysis elégtelenség, azaz szekunder (alacsony T4, T3 és alacsony TSH) hypothyreosis. Tercier hypothyreosis esetén a hypothalamus érintett (TRH és TSH hiány).

A daganatok kizárása miatt fontos a calcitonin (medulláris cc) és a thyreoglobulin ismerete szintek (folliculáris, papilláris cc).

A pajzsmiriggyel összefüggő antitestek, mint a thyreoglobulin ellenes antitest (anti-Tg), a tiroidea-peroxidáz elleni antitest (anti-TPO) és a TSH-receptor elleni antitest (TRAK) a pajzsmirigy betegségek etiológiájában nyújtanak segítséget.

### **A mellékpajzsmirigy betegségei:**

- **hyperparathyreosis:** Primer hyperparathyreosisról beszélünk, ha egy (ritkán több) mellékpajzsmirigy autonóm módon fokozza a parathormon termelését és nem hat rá a hypercalcaemiából adódó negatív feed-back. Szekunder, ha a túlműködés oka a szérum kalcium izolált csökkenése, amit a mellékpajzsmirigy fokozott működéssel igyekszik kompenzálni. Végül tercier, ha a hosszú ideje fennálló szekunder hyperparathyreosis irreverzibilissé válik. Elkülönítésükre az alábbi paraméterek szolgálnak.

	Primer	Szekunder	Tercier
szérum kalcium	↑	→ ↓	↑
szérum foszfát	↓	↑ ↓	↑
szérum parathormon	↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑
szérum alkalikus foszfatáz	↑ →	↑ →	↑

vizelet kalcium	↑	↓	↓
-----------------	---	---	---

### **A mellékvesekéreg betegségei:**

- **Conn-szindróma (primer aldosteronizmus):** oka fokozott aldosterontermelés. A körképre jellemző (de nem szükségszerű) a hypokalaemia, hypernatraemia, vízretenció és a metabolikus alkalózis. A laboratóriumi tesztek közül a plazma aldosteron/plazmaerenin aktivitás hányados vizsgálata javasolt. Rendelkezésre áll továbbá a CYP11B1/CYP11B2 gén vizsgálata is.
- **Cushing-szindróma:** a mellékvesekéreg fokozott kortizol termelésének következménye. Laboratóriumi kivizsgálása a Cushing-kórban leírtaknak megfelelő.

### **A mellékvesevelő betegségei:**

- **phaeochromocytoma:** a mellékvesevelő vagy extraadrenális paraganglionok chromaffin sejtjeinek katekolamin termelő daganata. Laboratóriumi diagnosztikájában az alábbi módszerek állnak rendelkezésre:
  - metanephrin és normetanephrin meghatározása vérből és/vagy 24 órás gyűjtött vizeletből
  - katekolaminok (dopamin, noradrenalin, adrenalin) és katekolamin metabolitok szérumban koncentrációjának meghatározása
  - vizelet vanillin-mandulasav (VMA) mérés (ma már elavultnak számít)
 Fontos továbbá, hogy keressük a lehetséges genetikai okokat (MEN2A, neurofibromatosis 1-es típusa, von Hippel-Lindau szindróma és familiáris paraganglioma szindrómák)

**Szerző: dr. Papp Enikő**

**Szaklektor: Heigerné Holczer Tünde részlegvezető**

## **Mintaszállítással kapcsolatos tudnivalók**

Általános elv, hogy a mintavétel és a minták laboratóriumi átvétele között eltelt idő a lehető legrövidebb legyen, a Semmelweis Egyetemen kevesebb, mint egy óra. Ha a várható időtartam ennél hosszabb, a mintavétel helyén biztosítani kell a plazma illetve a szérumban szeparálását.

Az állás során egyes anyagok a sejtekből diffundálnak a plazmába (pl. kálium, LDH), más anyagok a vörösvértestekbe jutnak (pl. klorid bikarbonát csere). Az állás alatt a szérumban glükóz

koncentrációja is csökken a sejtek anyagcseréje miatt. Ezért törekedni kell a maximum két órán belüli, hűtés melletti szállításra. Ha erre nem kerül sor, a glikolízist gátló NaF tartalmú csövek használatával a glükóz koncentráció csökkenése és a laktát koncentráció emelkedése kivédhető.

A szállítás általában műanyag hűtőtáskában, állványban történik, zárt edényben, rázkódásmentesen. A minták azonosíthatóságának megőrzése is elengedhetetlen, a csövek jelölése száraz közeget igényel.

A szállítási hőmérséklet mindig a minta típusának megfelelő kell legyen. Ez általában szobahőmérsékletet jelent rövid idejű szállítás esetén. A szobahőmérsékleten végzett hosszabb szállítás hatására a minőségi vérkép, a véralvadási és egyéb paraméterek pontatlanná válnak. A teljes vérmintákat fagyasztani nem szabad, mert hemolízis lép fel. A minták indokolatlan hűtése az alvadási faktorok aktivációját eredményezi.

Néhány analit esetén fontos, hogy fénytől védve történjen a szállítás. Fény hatására a bilirubin oxidálódik. A tartós fényexpozíció a B12, folsav és VMA vizsgálatoknál is megelőzendő. D-vitaminszint mérés esetén nem kell törekedni a fényvédelemre.

Vannak speciális vizsgálatok, melyek érzékenyebbek a mintavétel és az analitikai fázis közt eltelt időre. A vérgáz analízist a mintavételtől számított 15-20 percen belül kell elvégezni a heparinózott fecskendőbe vett artériás vérmintából. Ebben az esetben kiemelten fontos a levegővel történő kontamináció megelőzése.

A plazma ammónia és az ACTH vizsgálatához az EDTA-s csöbe vett vért jég-víz keverék között kell szállítani külön mintatároló dobozban. Az ammónia szintet 30 percen belül kell lemérni. A minták fagyasztását el kell kerülni, mert pontatlan eredményt kaphatunk.

A izotópdiagnosztikai és endokrin laboratórium hormonvizsgálatokhoz szükséges mintáinak egy részét szintén jég- víz keverék között 4°C-on kell szállítani (ACTH, aldoszteron, 17-OH progoszteron, renin aktivitás, dehidroepiandoszteron szulfát, PTH, totál tesztoszteron, androsztendion, dehidroepiandroszteron). A többi vizsgálatához szükséges minta hűtés nélkül szállítható.

(Információ://Users/labmedalap9/Downloads/izotop\_k%C3%A9r%C5%91lap\_2014.pdf)

A krioglobulin vizsgálatához natív csöbe levett vérmintát mintavétel után azonnal 37°C hőmérsékleten kell a laboratóriumba szállítani és ezen tárolni a szérum szeparálásáig, hogy megelőzzük a krioprecipitátum képződését.

A mintaszállítás körülményeit rendszeresen ellenőrizni kell a minőségbiztosítási elveknek megfelelően, és a feltárt hiányosságokat célszerű jegyzőkönyvben rögzíteni. Utóbbiakat a szolgáltatást megrendelők számára rendszeresen jelzi a laboratórium.

**Szerző: dr. Szabó Tamás**  
**Szaklektor: Bíró Edina részlegvezető**

## **Izoenzimek gyakorlati jelentősége, azok kéréseinek indokoltsága (AP, LDH, CK)**

Az enzimek olyan fehérjék, melyek egy adott kémiai anyag (szubsztrát) átalakítását katalizálják egy jól definiált másik anyaggá (termék). Esetenként ugyanazt a funkciót többféle, eltérő aminosav sorrendű fehérje is képes ellátni. Ezért fontos tudni, hogy a rutin laboratóriumi diagnosztika során általában nem egyetlen, hanem több, azonos funkciójú, de némiképp eltérő fehérje (izoenzim) együttes aktivitását mérjük.

Ez a tény elsősorban akkor jelentős, ha az azonos funkciójú fehérjék közül csak az egyik köthető valamilyen patofiziológiai folyamathoz. Ilyenkor a többi izoenzim a diagnosztikus kérdésünk szempontjából csak zavaró háttérrel jelent, azok aktivitását nem szeretnénk mérni. Erre lehetőség van egyrészt oly módon, hogy a diagnosztikus szempontból érdektelen izoenzimek aktivitását gátoljuk, vagy az eltérő fehérjerészletek ellen termelt antitestekkel szelektíven tudjuk detektálni egyik vagy másik izoenzimet. Arra is lehetőség van, hogy valamilyen elválasztástechnikai eljárással (például elektroforézissel, méret alapján) válasszuk külön az egyes formákat.

Az alkalikus foszfatáz az egyik olyan enzim, amikor indokolt lehet az izoenzimek kimutatása. Az alkalikus foszfatáz egy, túlnyomó részben a sejtmembránok közelében található enzim, mely bizonyos sejtek károsodása során a keringésbe kerülhet. Annak eldöntésére, hogy melyik szövet sérülése okozza a szérum alkalikus foszfatáz aktivitásának emelkedését, megoldás az enzim izoformáinak vizsgálata, ugyanis egyes izoformák jellemzően bizonyos szövetekben vannak jelen. Négy olyan gén van az emberi genomban, ami alkalikus foszfatáz enzimet kódol, így ezen izoformák aminosavsorrendje igen eltérő lehet. Például a bélben és a placentában expresszálódó forma között jelentős különbség van. A csont, a vese és a máj által termelt alkalikus foszfatáz izoenzimek azonban mind ugyanarról a génről íródnak át és csak a termelő sejt által meghatározott glikozilációs mintázatban különböznek. A gyakorlatban elsősorban annak elkülönítésére van szükség, hogy az enzimaktivitás emelkedését a májkárosodás, csontátépülés, a bél keringésének zavarai vagy a terhesség során a placenta által (esetlegesen túlzott mértékben) termelt alkalikus foszfatáz mennyiségének növekedése okozza-e. A máj károsodása és epeúti pangás esetén a két máj izoenzim szintje emelkedik meg (L1 és L2). Ezek az izoenzimek azonban nem máj eredetű daganatok (pl. tüdőrák, limfóma) jelenlétében is megnövekedhetnek. Szintén rosszindulatú megbetegedésre utalhat a csont izoenzim emelkedése, amit okozhat a csontban kialakuló áttétek miatti csontleépülés. Máj frakciókkal együttes emelkedése bélrendszeri, tüdő, vagy prosztata eredetű rosszindulatú daganat áttétére utalhat. Megemelkedhet azonban a csont izoforma szintje jóindulatú csontbetegségekben is, mint például a reumás betegségek vagy a Paget kór. A mellékpajzsmirigy túlműködése is okozhatja a csont izoenzim emelkedését. A

placentális forma emelkedése minden normál terhességre jellemző, de nem terhes egyénekben daganatos betegség (elsősorban petefészek- vagy gyomorrák, illetve teratómák) gyanúját veti fel. Kevésbé specifikus az intesztinális forma emelkedése, mely májzsugorban, cukorbetegségben és krónikus vesebetegségben fordulhat elő.

Szintén sejtkárosodásra utal, ha a normálisan sejten belül elhelyezkedő laktát dehidrogenáz enzim jelenik meg a keringésben. Ez az enzim négy alegységből épül fel és az alegységeknek két formája ismert (H és M). Az alegységek egyes formái különböző variációkban kapcsolódva alkotják az öt ismert izoenzimet (pl. HHMM vagy HHHH). A szívizomban elsősorban az LD1 (HHHH) és LD2 (HHHM) izoformák vannak jelen és ezen izoformák emelkedésének kimutatása megerősítheti a szívinfarktus gyanúját. Gyakran az LD1/LD2 arányt is nézik, ami infarktus esetén 1-nél nagyobb lehet. Ugyanez a két izoenzim megtalálható azonban a vörösvértestekben is, így többek között a hemolitikus anémia, valamint vesebetegségek (vese infarktus és vese daganatok) is okozhatják az LD1/LD2 arány emelkedését. A daganatos betegségekre leginkább jellemző az LD4 izoenzim emelkedése és az LD2 gyakran csökken is. Hasonló mintázatot látunk tüdőbetegségekben is. Az LD2, LD3 és LD4 izoenzimeket középzóna frakciónak is nevezzük. Ezeknek az együttes emelkedése előfordulhat nagy tömegű vérlemezke-szétesés miatt (pl. pulmonáris infarktusban) és a lymphatikus rendszer érintettsége esetén (pl. mononucleosis infectiosa vagy limfómák). A vázizom sérülése jellemzően az LD5 izoenzim emelkedését okozza, csakúgy, mint a máj keringési zavaraiából eredő sérülések.

Az izomsérülésekre jellemző marker a kreatin kináz (CK) enzim is. Kétféle alegység kombinációi alakítják ki a három jellemző izoformát. Az egyes izoforma (CK-BB) elsősorban az agyra és a tüdőre jellemző és emelkedett szintje ezen szövetek sérülésére utal. A kettes izoforma (CK-MB) leginkább a szívizomra jellemző és a szívinfarktus diagnózisának felállításában van jelentősége, míg a hármas izoenzim (CK-MM) a vázizomzatra jellemző és ennek sérülése (vagy akár jelentősebb fokú fizikai aktivitás) esetén emelkedik a szintje. A vázizom típusú CK-MM izoenzim szintje emelkedik általában izomsorvadásban, polymyositisben, pajzsmirigy-túlműködésben is. Elektroforetikus eljárással lehetőség van a Makro-CK 1-es típus valamint a Makro-CK 2-es típus kimutatására is. Mindkét formát a CK enzim és az ellene termelődött antitestek összekapcsolódásával kialakuló immunkomplexek jelenléte okozza. Jelentősége az 1-es típusnak inkább autoimmun megbetegedések esetén van, a 2-es típus pedig szívbetegségekben és malignus folyamatok esetén jelenik meg.

További információ: *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*