

1/2016

# newslab

časopis laboratórnej medicíny

ISSN 1338-9661  
Ročník VII.

- Anémie – laboratorna diagnostika najčastejšie sa vyskytujúcich anémii  
*Anemias – laboratory diagnostics of the most common types of anemia*
- Likvorová diagnostika ochorení postihujúcich nervový systém  
*Cerebrospinal fluid diagnosis of diseases affecting the nervous system*
- Hormóny v diagnostike porúch reprodukčných funkcií  
*Hormones in diagnostics of reproductive dysfunctions*
- Monoklonové gamapatie – laboratorne vyšetrenia v diagnostike a monitorovaní  
*Monoclonal gammopathies – laboratory tests used in diagnostics and monitoring*
- Hodnotenie odpovede na liečbu u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou liečených s inhibítormi tyrozínkinázy  
*Treatment response assessment of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors*

# BEZPLATNÉ CALL CENTRUM MEDIREX GROUP

**MEDIREX GROUP**  
všetko pre vaše zdravie



**HĽADÁTE DÔLEŽITÉ  
INFORMÁCIE?**

**POTREBUJETE ODBORNÉ  
KONZULTÁCIE?**

**CHCETE NAHLÁSIŤ  
VÝSLEDKY VYŠETRENÍ?**

**POTREBUJETE DOOBJEDNAŤ  
VYŠETRENIA?**

**POMÔŽEME VÁM  
VYRIEŠIŤ NEJASNOSTI?**

**ŽELÁTE SI PREPOJIŤ  
NA NAŠE PRACOVISKÁ?**

VYUŽITE BEZPLATNÉ SLUŽBY NÁŠHO CALL CENTRA:

**MEDIREX**

**0800 00 30 30**

Pracovné dni: 7.00 h – 16.30 h

**MEDICYT**

**0800 00 30 90**

Pracovné dni: 7.00 h – 15.00 h

**callcentrum@medirexgroup.sk**

V prípade potreby poskytnutia informácií týkajúcich sa statimových vyšetrení po 16.30 h a počas víkendov môžete kontaktovať priame telefónne linky našich pohotovostných prevádzok laboratórií.



Všade sa hovorí o potrebe zmeny, ktorá väčšinou vedie k všeobecnému pokroku, progresu vo vede i iných aktivitách.

Aj my v Medirex, a. s., neustále niečo meníme, lebo pokrok v medicíne sa, našťastie, nespomaľuje tak, ako to vidíme v ekonomike mnohých krajín. Špeciálne laboratórna diagnostika ide dopredu vo všetkých odboroch, i keď najvýznamnejšie úspechy sa v ostatných rokoch ukazujú v oblasti imunológie a genetiky, a možnosti a postupy, ktoré pred niekoľkými rokmi boli súčasťou základného výskumu, sú dnes prenesené do diagnostiky a monitorovania pacientov priamo v medicínskej praxi.

Aj my sme v ostatných rokoch zaviedli a neustále zavádzame stanovenie nových parametrov, meníme filozofiu fungovania a organizácie našich laboratórií tak, aby sme boli schopní držať krok s meniacimi sa potrebami vás, klinických lekárov a predovšetkým našich pacientov, keďže sa mení zastúpenie jednotlivých ochorení, na význame získavajú poruchy, ktoré ešte pred niekoľkými rokmi neboli zaujímavé. Dôraz sa kladie na kardiologické a onkologické diagnózy, viac sa venujeme prevencii aterosklerózy, zisťujeme, že máme v populácii obrovský deficit vitamínu D, zvyšuje sa počet neplodných párov, i vek, v ktorom sa ženy rozhodujú mať prvé dieťa. V neposlednom rade sa hovorí o rezistencii antibiotík a o novej hrozbe rôznych, možno v našich podmienkach už aj zabudnutých, epidémií. Všetko toto ovplyvňuje hľadanie nových diagnostických možností a ich použitie v medicíne. V našom prípade je výsledkom tohto hľadania aj to, že z krvi matky vieme urobiť vyšetrenie, ktoré dokáže s veľkou senzitivnosťou a špecifickosťou vylúčiť prítomnosť chromozómových porúch plodu už od 11. týždňa gravidity, ako aj, že budeme poskytovať laboratórnu diagnostiku v oblasti sérológie, virológie a molekulovej biológie infekčných ochorení.

Aj my máme k dispozícii veľa rôznych údajov a informácií. V priebehu rokov sme sa snažili o ne s vami deliť, a keďže sme sa kedysi učili, že kvantita musí prejsť v novú kvalitu, začíname uvažovať aj o zmene formátu tohto časopisu. Prvým krokom, ktorý sme urobili, je, že Newslab sa stal odborným, plne recenzovaným časopisom. I keď ostatné dve čísla sú zamerané na postgraduálne edukačné články z našich laboratórnych odborov. Súčasťou našich ďalších plánov je naďalej publikovať aj pôvodné práce, ktorých vedeckú úroveň chceme postupne zvyšovať. Keďže sa rozširuje spektrum vedeckých oblastí, v ktorých pracujeme, bude určite zaujímavé predkladať vám ich výsledky.

Časopis je určený medicínskej obci v jej rôznych úrovniach – naďalej nás preto zaujíma Váš pohľad na zameranie časopisu a spätná väzba na našu prácu.

**MUDr. Anna Stecová, CSc.**

medicínska riaditeľka

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX** GROUP, Bratislava

## EDITORIÁL

Úvodné slovo	3
--------------	---

## PREHĽADOVÉ ČLÁNKY/REVIEWS

MUDr. Jana Bednárová, MUDr. Silvia Remiašová <b>Anémie – laboratórna diagnostika najčastejšie sa vyskytujúcich anémii</b> <i>Anemias – laboratory diagnostics of the most common types of anemia</i>	6
RNDr. Dana Bertová <b>Likvorová diagnostika ochorení postihujúcich nervový systém</b> <i>Cerebrospinal fluid diagnosis of diseases affecting the nervous system</i>	12
MUDr. Eva Ďurovcová, PhD., MUDr. Lenka Oravcová <b>Hormóny v diagnostike porúch reprodukčných funkcií</b> <i>Hormones in diagnostics of reproductive dysfunctions</i>	17
MUDr. Eva Ďurovcová, PhD. <b>Monoklonové gamapatie – laboratórne vyšetrenia v diagnostike a monitorovaní</b> <i>Monoclonal gammopathies – laboratory tests used in diagnostics and monitoring</i>	25

Ročník 7, 2016, číslo 1,  
vychádza 2 x ročne  
Dátum vydania: február 2016

**Redakčná rada:**  
**Predseda:**  
MUDr. Anna Stecová, CSc.

**Výkonné redaktorky:**  
Ing. Zuzana Kovalová  
Mgr. Petra Austová  
PhDr. Mária Žeglenová

**Členovia:**  
MUDr. Peter Bohušík  
MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

MUDr. Ján Lazúr  
MUDr. Peter Križan, CSc.  
RNDr. Marcela Popovňáková  
MUDr. Katarína Schenková  
RNDr. Elena Tibenská, PhD.  
MUDr. Peter Vereš

**Vydavateľ:**  
SOLEN, s. r. o.,  
IČO 35865211

**Sídlo vydavateľa a adresa redakcie:**  
SOLEN, s. r. o., Ambrova 5,  
831 01 Bratislava  
tel.: 02/5465 1386, fax.: 02/5465 1384,  
redakcia@solen.sk

**Redakcia:**  
Mgr. Miroslava Doubková

**Grafická úprava:**  
Ján Kopčok

**Väčšina článkov prechádza  
recenziou.**  
**Registrácia MK SR  
pod číslom EV 5164/15  
ISSN 1338-9661**

**Časopis je indexovaný  
v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).**  
**Citácie sú spracované v CIBaMed.**  
**Citacia skratka: Newslab**

Akákoľvek časť obsahu alebo článku  
nesmie byť kopírovaná alebo inak  
rozmnžovaná s cieľom ďalšieho  
šírenia akýmkoľvek spôsobom  
a v akejkoľvek forme bez písomného  
súhlasu vydavateľstva SOLEN, s. r. o.,  
ako vlastníka autorských práv.

**Vydavateľ nenesie zodpovednosť  
za údaje a názory autorov jednot-  
livých článkov či inzerátov.**

RNDr. Miroslava Eckertová, PhD., Mgr. Alena Žákovičová, RNDr. Renáta Lukačková <b>Hodnotenie odpovede na liečbu u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou liečených s inhibítormi tyrozínkinázy</b> <i>Treatment response assessment of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors</i>	30
MUDr. Silvia Kutišová <b>Indikácie a použitie nádorových markerov v klinickej praxi</b> <i>Indications and use of tumor markers in clinical practice</i>	34
MUDr. Petra Nottná <b>Urolitiáza ako následok metabolických ochorení</b> <i>Urolithiasis as a result of metabolic diseases</i>	42
RNDr. Marcela Popovňáková <b>Paraneoplastické neurologické syndrómy a in vitro diagnostika onkoneuronálnych protilátok</b> <i>Paraneoplastic neurological syndromes and in vitro diagnostics of onconeural antibodies</i>	45
MUDr. Ľudmila Prokopčáková <b>Hypoglykémie</b> <i>Hypoglycaemia</i>	50
MUDr. Katarína Vlniešková <b>Biochemická diagnostika pri ochoreniach GIT</b> <i>Biochemical markers of GIT- diseases</i>	54
MUDr. Katarína Vlniešková <b>Biochemické vyšetrenia pri ochoreniach pečene</b> <i>Biochemical markers of liver damage</i>	57
MUDr. Katarína Vlniešková <b>Biochemické zápalové markery</b> <i>Biochemical inflammatory markers</i>	62

# Anémie – laboratórna diagnostika najčastejšie sa vyskytujúcich anémií

MUDr. Jana Bednárová, MUDr. Silvia Remiašová

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Anémiu považujeme za príznak choroby, nie za samostatnú diagnózu. Zaraďuje sa k najčastejším chorobným stavom vo svete, postihuje takmer tretinu populácie. V nasledujúcom článku autori poukazujú na príčiny, diferenciálnu diagnostiku anémií a na možnosti rýchlej a efektívnej diagnostiky, ktorými laboratórium disponuje. Cieľom je odlíšiť a včasne diagnostikovať najčastejšie typy anémií: sideropenickú anémiu, anémiu pri chronických chorobách a pernicioznu anémiu.

**Kľúčové slová:** anémia, morfológická klasifikácia, diagnostika, diferenciálna diagnostika, metabolizmus železa

## Anemias – laboratory diagnostics of the most common types of anemia

Anemia is considered as a sign of disease, not as a separate diagnosis. It belongs to most frequent medical conditions worldwide, affecting almost third of population. In this article, authors point out to causes, differential diagnosis of anemia and options of quick and effective diagnostics, the laboratory has. The aim is differentiation and early diagnosis of most common types of anemia: sideropenic anemia, anemia of chronic disease and pernicious anemia.

**Key words:** anemia, morphologic classification, diagnosis, differential diagnostics, iron metabolism

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 6–11

### Charakteristika

Anémia je definovaná ako chorobný stav vznikajúci znížením koncentrácie hemoglobínu v 1 litri periférnej krvi pod 130 g u mužov a pod 120 g u žien. Konečným dôsledkom anémie je porucha prenosu kyslíka do tkanív (1).

### Klasifikácia

Anémie klasifikujeme podľa morfológických kritérií alebo podľa patofyziologických kritérií, ktoré sa navzájom pri diagnóze dopĺňajú (tabuľka 1, 2).

## A. MIKROCYTOVÁ ANÉMIA

### 1. Sideropenická anémia – anémia z nedostatku železa

#### Metabolizmus železa

Metabolizmus železa (Fe) predstavuje kaskádu – absorpcia, transport, utilizácia, reutilizácia a skladovanie železa.

- Absorpcia:** súvisí s dostupnosťou železa v potrave, absorpciou v GIT-e, je regulovaná stavom Fe v organizme a aktivitou erytropoézy.
- Transport:** transportné Fe – plazmový pool je najaktívnejší kompartment železa, anatomicky a funkčne kľúčový v cykle Fe. Železo je viazané na proteín-transferín, ktorý smeruje železo k špecifickým cieľom v organizme, prostredníctvom väzby na transferínové receptory buniek (TfR). Transferín kontinuálne transportuje Fe v cykloch: enterocyt – erytroblast, enterocyt – makrofág alebo makrofág – erytroblast.
- Intracelulárny metabolizmus Fe:** endocytóza, uvoľnenie a zabudovanie železa do hemoglobínu a následný návrat Tf, do plazmy (2, 3, 4).

**Tabuľka 1.** Morfológická klasifikácia anémií (1)

MIKROCYTOVÁ ANÉMIA	
<b>Charakteristika:</b>	Anémia z nedostatku železa – Sideropenická anémia
Hb < 135 g/l – muži	Anémia z chronických ochorení
Hb < 120 g/l – ženy	Talasémia
MCV < 80 fl	Sideroblastová anémia
RTC – počet nie je zvýšený (0,5 – 3 %)	
Pri mikrocytovej anémii je prítomná hypochrómia (MCH < 26 pg, vo včasnej fáze môžu byť erytrocyty Normochrómne), v neskoršej fáze sú v krvnom nátere prítomné bledé prstencovité erytrocyty (Anulocyty)	
NORMOCYTOVÉ ANÉMIE	
<b>Charakteristika:</b>	Primárna porucha kostnej drene (aplastická anémia, MDS)
Hb < 135 g/l – muži	Sekundárna porucha kostnej drene (infiltrácia drene leukémiou, lymfómy, karcinómy, anémia pri urémii, infekcie, iné chronické ochorenia)
Hb < 120 g/l – ženy	
MCV: 80 – 95 fl	
RTC – počet nie je zvýšený	
Pri normocytovej anémii je väčšinou prítomná normochrómia (MCH 27 – 32 pg)	
MAKROCYTOVÁ ANÉMIA	
<b>Charakteristika:</b>	Prítomnosť megaloblastov
Hb < 135 g/l – muži	Anémia z nedostatku vitamínu B <sub>12</sub> , kyseliny listovej
Hb < 120 g/l – ženy	MDS
MCV > 95 fl	Bez prítomnosti megaloblastov
RTC – počet nie je zvýšený (0,5 – 2 %)	Hepatálne ochorenia
	Hypotyreóza
Pri makrocytovej anémii je MCH...32 pg + v krvnom nátere prítomné makrocyty, makroovalocyty, megalocyty, megaloblasty	
Vysvetlivky: MDS – myelodysplastický syndróm, RTC – retikulocyty, MCV – stredný objem erytrocytov, Hb – hemoglobín	

**Tabuľka 2.** Patogenetická klasifikácia anémii (1)

I. Anémia z nedostatočnej tvorby erythrocytov	
<b>1. Anémia z poruchy drene</b>	
– aplastická anémia	
– aplázia červenej krvnej zložky	
– anémia pri MDS a pri paroxysmálnej nočnej hemoglobínúrii	
– kongenitálna sideroblastová anémia	
<b>2. Anémia z nedostatku látok potrebných na normálnu proliferáciu a maturáciu</b>	
– sideropenické anémie (železo)	
– megaloblastové anémie (vitamín B <sub>12</sub> , kyselina listová)	
– anémia pri chronických chorobách	
– kongenitálna sideroblastová anémia	
II. Anémia zo zvýšeného zániku krviniek	
<b>1. Hemolytické anémie</b>	
<b>*korporikulárne hemolytické anémie</b>	
– z poruchy erythrocytovej membrány: dedičná sférocytóza	
dedičná eliptycítóza	
– enzymopatické anémie: z deficitu pyruvátkinázy	
z deficitu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy	
– anémia z poruchy hemoglobinizácie erythrocytu: talasémie, kosáčikovité anémie	
<b>*extrakorporikulárne hemolytické anémie</b>	
– autoimunitné hemolytické anémie: anémia s tepelnými a chladovými protilátkami	
poliekové anémie	
– neimunitné extrakorporikulárne hemolytické anémie: mikroangiopatická anémia	
<b>2. Anémia zo zvýšených krvných strát</b>	
– akútne a chronická posthemoragická anémia	

**Tabuľka 3.** Príčiny nedostatku železa (1)

<b>Nadmerné straty Fe</b>	Urogenitálny trakt (menorágia, menometrorágia, hematúria)
	Tráviaci systém (vred gastroduodena, varixy, hemoroidy, Ca, polypy, divertikulitída, parazity, lieky, hiátové hernie)
	Respiračný systém (recidivujúca hemoptýza, IPH)
	Arteficiálne straty (hemodialýza, darcovstvo krvi)
<b>Nedostatočný príjem Fe</b>	Malnutícia
	Maldigestia (stav po resekcii žalúdka, atrofická gastritída)
	Malabsorpcia (celiakia, ulcerózna kolitída)
<b>Zvýšená spotreba Fe</b>	Rast
	Tehotenstvo

*Vysvetlivky: Fe – železo, IPH – idiopatická pľúcna hemosideróza, Ca – karcinóm*

V hepatocytoch sa prijíma Fe komplex Tf-Fe-TfR a zabuduje sa ako zásobná forma Fe – feritín.

- 4. Skladovanie:** železo viazané na transferín tvorí 80 % funkčného kompartmentu dostupného pre erytropoézu a iné tkanivá. Intracelulárne Fe je skladovým kompartmentom, ktorý predstavuje rezervu. Po vstupe komplexu Tf-Fe alebo hemoglobín-Fe dochádza k uvoľneniu väzby a Fe prechádza do intracelulárneho labilného poolu Fe, je zabudované do feritínu, neskôr do hemosiderínu alebo je uvoľnené do plazmy (1, 3, 10).

**Tabuľka 4.** Príčiny zvýšenia a zníženia hodnoty železa (5)

Zvýšená hodnota	Znížená hodnota
Excesívny príjem – parenterálna liečba železom	<b>tabuľka 3</b>
Opakované krvné transfúzie	
Zvýšené odbúravanie hemoglobínu – hemolytická anémia	
Poškodenie pečene – hepatitída, steatóza, cirhóza (do séra sa uvoľňuje feritín!)	
Perniciózna a aplastická anémia	
Liečba – chloramfenikol, HAK	
<i>Vysvetlivky: HAK – hormonálna antikoncepcia</i>	

**Tabuľka 5.** Príčiny zvýšenia a zníženia hodnoty feritínu (6)

Zvýšená hodnota	Znížená hodnota
Zápalové ochorenia	Sideropenická anémia
Hereditárna hemochromatóza	Anémia u hemodialyzovaných pacientov
Anémia pri chronických chorobách (sideroblastové, postinfekčné, nádorové, talasémie) môže mať hodnoty normálne alebo vyššie	Nefrotický syndróm
Hepatopatie	
Malígne ochorenia (solidne tumory, leukémie, lymfómy)	
Sekundárne hemosiderózy (transfúzie, neefektívna erytropoéza, atranferinémia)	

## Biochemické parametre pri diagnostike anémii

### Železo

#### príčiny spojené s nedostatkom (tabuľka 3)

- v plazme naviazané na transferín (2 Fe na 1 mol)
- prekročením väzobnej kapacity nastáva intoxikácia železom; pri narodení sú hodnoty 27 – 36  $\mu\text{mol/l}$ , o niekoľko hodín klesajú pod 18  $\mu\text{mol/l}$ ; v priebehu gravidity dostáva fetus od matky 140 – 160  $\mu\text{mol}$  železa
- hladina sérového železa má cyklické kolísanie v priebehu dňa (ráno je o 10 – 30 % vyššie ako večer!)
- celková plazmatická hotovosť železa je 0,5 – 0,7 mmol, rýchlosť premeny je 60 – 120 minút
- na erytropoézu sa využije 80 – 90 % denného obratu železa

### Feritín – reaktant akútnej fázy

#### príčiny zmien hodnoty feritínu (tabuľka 5)

- proteín skladujúci železo v tkanivách
- vysoká koncentrácia je v hepatocytoch, v recyklačných erythrocytových centrách pečene, sleziny a kostnej dreni, v ktorých slúži železo feritínu ako rýchla využiteľná zásoba železa na erytropoézu
- malé množstvo sa uvoľňuje do plazmy

### Vhodné vyšetrit' pri:

- anémii z nedostatku železa
- defekte v skladovaní železa
- kontrole perorálnej terapie železom
- diferenciálnej diagnostike anémii
- hľadani rizikových pacientov s nedostatkom železa (tehotné, darcovia, dialyzovaní pacienti)
- predávkovaní železom

**Tabuľka 6.** Príčiny zvýšenej a zníženej hodnoty transferínu (6)

Zvýšená hodnota	Znížená hodnota
Hypochrómna anémia z nedostatku železa (hladina transferínu je zvýšená, proteín je však málo nasýtený železom, na rozdiel od anémie spôsobenej poruchou inkorporácie železa do hemoglobínu, pri ktorej je transferín normálny alebo znížený, ale vysoko nasýtený železom)	Reakcia akútnej fázy
Akútna hepatitída	Hepatopatia
Zvýšený rozpad erytrocytov	Malnutícia
Alkoholizmus	Nefrotický syndróm
	Anémia pri chronických infekciách
	Anémia pri malignitách

**Tabuľka 7.** Príčiny zníženej a zvýšenej hodnoty saturácie transferínu (5, 6)

Znížená hodnota	Zvýšená hodnota
Sideropenická anémia	Hereditárna hemochromatóza
	Hemolytická anémia
	Sideroblastová anémia
	Otrava železom

**Tabuľka 8.** Hodnoty solubilného transferínového receptora a jeho klinický význam (12)

Zvýšená hodnota	Znížená
deficit železa	pokles plazmatického železa pri zápale

**Tabuľka 9.** Príčiny zvýšenej a zníženej hodnoty solubilného transferínového receptora (11)

Zvýšená hodnota	Znížená hodnota
Deficit železa v organizme	Aplázia kostnej drene
Zvýšená expresivita receptora na bunkovej membráne – intenzívna hematopoéza, hemolytické anémie, polycytémie, talasémie	Chronická renálna insuficiencia

## Transferín

- hlavný transportný proteín železa v plazme
- negatívny reaktant akútnej fázy
- jedna molekula viaže dva atómy Fe 3+ v spojení s aniónom, pričom ceruloplazmín oxiduje Fe 2+ na Fe 3+ pri jeho inkorporácii do transferínu
- je syntetizovaný v pečeni, v malom množstve v RES, testes a ováriách
- rýchle proliferujúce bunky (erytroidný rad kostnej drene, trofoblast) majú na svojom povrchu receptory pre transferín-železo komplex, ktorým zachytávajú transportované železo na svoju potrebu

## Saturácia transferínu

- udáva pomer koncentrácie železa v sére a väzbovej kapacity železa (tabuľka 7)

## Solubilný transferínový receptor

- hlavný mediátor presunu Fe do bunky (dimér s 2 identickými subjednotkami)
- vznik – proteolýza transferínového receptora na extracelulárnej doméne viaže transferín s 2 molekulami Fe..., prenos Fe do cytozolu bunky
- 80 % TfR je na erytroidných progenitorových bunkách
- **Klinický význam:** odlišenie sideropénie pri zápalových ochoreniach od deficitu Fe (tabuľka 8, 9)

**Tabuľka 10.** Príčiny zvýšenej a zníženej hodnoty celkovej väzbovej kapacity železa (6)

Zvýšená hodnota	Znížená hodnota
Nedostatok železa	Zápaly
Tehotenstvo	Malignity
Krvácanie	Nefrotický syndróm
	Hepatopatie
	Hemochromatóza
	Talasémie

**Tabuľka 11.** Príčiny zvýšenej a zníženej hodnoty erytropoetínu (2)

Zvýšená hodnota	Znížená hodnota
Aplastická anémia	Polycytémia vera
Polycystická oblička	Hodgkinova choroba
Malignity (pečeň, bronchy, pľúca, obličky, mozog), feochromocytóm, akútna lymfatická leukémia, akútna myelocytová leukémia	Chronické renálne zlyhanie (úbytok funkčného parenchýmu)
Sekundárna polyglobúlia (navodená zvýšenou produkciou erytropoetínu)	

## Pomer solubilný transferínový receptor/log feritínu

- sTfR/FERIT

## Celková väzbová kapacita železa

Väzbová kapacita železa udáva, aké najväčšie množstvo železa je schopný transferín naviazať:

- je možné stanoviť TIBC (total iron binding capacity) – celkovú väzbovú kapacitu železa

a

- UIBC (unsaturated binding capacity) – voľnú väzbovú kapacitu železa.

Napriek tomu, že vyšetrenie transferínu a väzbovej kapacity železa sú dve rozdielne vyšetrenia a ich výsledky sa vyjadrujú v rôznych jednotkách (transferínu v g/l a väzbovej kapacity Fe v  $\mu\text{mol/l}$ ), ide v podstate o meranie toho istého ukazovateľa (9).

Príčiny zvýšenej, resp. zníženej hodnoty sú uvedené v tabuľke 10.

## Erytropoetín

- glykoproteínový hormón tvorený v obličkách, ktorý stimuluje erytropoézu
- podnetom na zvýšenú tvorbu je hypoxia (tabuľka 11)

## Hepcidín

- peptidový hormón syntetizovaný v pečeni, hlavný regulátor metabolizmu, respektíve absorpcie železa, a aj jeho homeostázy (objavený v roku 2000), syntéza prebieha v hepatocytoch, v nízkom percente aj v adipocytoch, makrofágoch a mozgu, je dôležitý na autokrinnú reguláciu železa na lokálnej tkanivovej úrovni
- nedostatok hepcidínu spôsobuje preťaženie organizmu železom, teda ochorenia ako hemochromatóza
- priamo inhibuje proteín feroportín, ktorý transportuje železo v bunkách črevnej steny
- regulovaný je koncentráciou železa a mierou erytropoézy
- nadbytok železa stimuluje jeho produkciu, zvýšená produkcia tohto hormónu následne zabráni absorpcii železa (7, 8)



**Tabuľka 12.** Vyšetrenie používané pri diagnostike sideropenickej anémie (1)

Vyšetrenie	Prelatentná sideropénia	Latentná sideropénia	Manifestná sideropénia
Feritín v sére	↓ u polovice chorých	↓ pod 12 ug/l	↓ pod 5 ug/l
Fe v sére	norma	↓ pod 6 μmol/l	↓ pod 4 μmol/l
Saturácia transferínu	norma	↓ pod 16 %	↓ pod 10 %
Cirkulujúci transferínový receptor v sére (sTfR)	norma	↓ nad 5 mg	↑ nad 8 mg/l
Hemoglobín	norma	norma	↓ muži < 135 g/l ženy < 120 g/l

**Tabuľka 13.** Laboratórne ukazovatele anémii pri chronických ochoreniach (11)

Laboratórne vyšetrenie	
Krvný obraz	Anémia normocytová, normochrómna Mikrocytová, hypochrómna – pri znížení ponuky železa pre potreby KD
Biochémia	Fe v sére – ↓ Transferín – ↓ Saturácia transferínu – v norme Feritín – v norme/↑ Erythropoetín – mierne ↓ Znížená citlivosť proti erythropoetínu

**Tabuľka 14.** Diferenciálna diagnostika mikrocytových anémii (1, 5)

Vyšetrenie	Nedostatok železa	Anémia pri chronických chorobách
Počet erytrocytov	↓	↓
MCV/MCH	↓	↓/norma
Počet retikulocytov	↓	↓
Fe v sére	↓	↓
Saturácia transferrínu	↓	norma
Feritín v sére	↓	norma/↑
Cirkulujúci transferínový receptor v sére (sTfR)	↑	norma
Fe v sideroblastoch	↓	↓
Koncentrácia HbA	↓	norma

## 2. Anémia pri chronických ochoreniach

- chronické infekcie (TBC, osteomyelitída, infekčná endokarditída (mykocitické, vírusové), AIDS) (železo ako hlavný rastový faktor invadujúcich patogénov)
  - zápalové ochorenia (ulcerózna kolitída, regionálna enteritída)
  - systémové ochorenia (lupus erytematoses, skleroderma, vaskulitída)
  - nádorové ochorenia (solídne nádory, lymfómy) – infiltrácia kostnej drene
  - chronická renálna insuficiencia – znížená tvorba erythropetínu
  - hepatálne ochorenie – porucha metabolizmu lipidov, bielkovín
  - laboratórne ukazovatele (tabuľka 13)
- Základnú diferenciálnu diagnostiku mikrocitárnych anémii uvádza tabuľka 14.

**Tabuľka 15.** Príčiny vzniku megaloblastových anémii (1, 4, 12)

<b>Deficit folátu</b> <b>Nedostatočný príjem:</b> kyseliny listovej <b>Zvýšená spotreba:</b> tehotenstvo, rast, anémia s hyperpláziou erytropoézy <b>Lieky:</b> inhibítory dihydrofolátreduktázy (metotrexát), antagonisti pyrimidínu (cytarabín), puríny
<b>Deficit vitamínu B<sub>12</sub></b> <b>Porucha vstrebávania:</b> nedostatok vnútorného faktora, protilátky proti vnútornému faktoru, obmedzenie resorpčnej plochy (ulcerózna kolitída, celiakia, divertikulóza, resekcia čreva), parazity, podávanie inhibitorov resorpcie (neomycín, phenytoín, neomycín, colchicín, kyselina paraaminosalicylová), selektívna malabsorpcia vitamínu B <sub>12</sub> s proteinúriou
<b>Poruchy transportu vitamínu B<sub>12</sub>:</b> nedostatok transkobalamínu II <b>Zvýšené straty:</b> choroby pečene, dialýza

**Tabuľka 16.** Laboratórna diagnostika makrocytovej anémie (1, 4, 12)

<b>Krvný obraz</b>	MCV > 100 fl MCH > 40 pg MCHC v norme Retikulocyty – ↓ Leukopénia Trombocytopenia
<b>Krvný náter</b>	Megaloblasty, megalocyty Neutrofilny – hypersegmentácia jadier
<b>Kostná dreň</b>	Megaloblasty Metamyelocyty veľké Megakaryocyty – hypersegmentácia
<b>Biochémia</b>	Vitamín B <sub>12</sub> – ↓ Kyselina listová – ↓ Železo, feritín v sére – v norme/↑ Bilirubín nepriamy – ↓ Protilátky proti vnútornému faktoru a parietálnym bunkám žalúdočnej sliznice

**Tabuľka 17.** Príčiny vzniku makrocytovej anémie s normoblastovou krvotvorbou (1, 4)

Hepatálne choroby
Abúzus alkoholu
Hypotyreóza
Myelodysplastický syndróm
Hypoxia
Cytostatiká
Tehotenstvo

## B. MAKROCYTOVÁ ANÉMIA

### 1. Makrocytová anémia s megaloblastovou krvotvorbou (tabuľka 15)

- anémia z nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> (perniciózna anémia) a kyseliny listovej
- patofyziologicky je znížená produkcia krvných elementov na defektnú maturáciu s následnou poruchou syntézy DNA
- okrem erytropoézy postihnutý aj granulocytový a megakaryocytový rad
- základná diagnostika (tabuľka 16)

## Referenčné hodnoty

Krvný obraz		Biochémia	
Hemoglobín HGB g/l	od 12 rokov 135 – 179 muži 120 – 160 ženy	Sérové železo S-Fe $\mu\text{mol/l}$	5,83 – 34,5
Hematokrit HCT	od 12 rokov 0,37 – 0,52 muži 0,36 – 0,46 ženy	Voľná väzbová kapacita S-VK-Fe $\mu\text{mol/l}$	22,3 – 61,7 muži 24,2 – 70,1 ženy
Erytrocyty RBC $10^{12}/\text{l}$	4,0 – 6,0 muži 3,8 – 5,2 ženy	Celková väzbová kapacita S-CK-Fe $\mu\text{mol/l}$	40,8 – 76,6
Stredný objem erytrocytu MCV fl	82 – 98	Solubilný transferínový receptor S-TrfR mg/l	2,2 – 5,0 muži 1,9 – 4,4 ženy
Stredný obsah hemoglobínu MCH pg	28 – 34	Solubilný transferínový receptor/log feritínu S-TrfR/Ferit pomer	nedostatok Fe pri zápale: < 0,8 deficit Fe: > 1,5
Stredná koncentrácia hemoglobínu v erythrocyte MCHC g/l	320 – 360	Feritín S-Ferit pmol/l	48 – 708 muži 22 – 640 ženy
Leukocyty WBC $10^9/\text{l}$	3,8 – 10,0	Transferín S-Trf g/l	2,5 – 3,8
Absolútny počet neutrofilov NEUabs $10^9/\text{l}$	1,8 – 7,7	Transferín saturácia S-sat. Trf %	20 – 60
Absolútny počet lymfocytov LYMabs $10^9/\text{l}$	0,8 – 4,0	Erytropoetín S-EPO IU/l	4,3 – 19,0
Absolútny počet monocytov MONOabs $10^9/\text{l}$	0,08 – 1,2	Hepcidín S-HEP-25 $\mu\text{g/l}$	1 – 40
Absolútny počet eozinofilov EOZabs $10^9/\text{l}$	0 – 0,5	Vitámín B <sub>12</sub> S-B <sub>12</sub> pmol/l	156 – 672
		Kyselina listová S-Folát nmol/l	deficit: < 7,6 hraničné: 7,6 – 12,2 normálna hodnota: > 12,2
Absolútny počet bazofilov BASOabs $10^9/\text{l}$	0,1 0 – 0,1		
Neutrofily Neu %	46 – 73		
Lymfocyty LYM %	18 – 44		
Monocyty MONO %	2 – 12		
Eozinofily EOZ %	0 – 5		
Bazofily BASO %	0 – 1		
Trombocyty PLT $10^9/\text{l}$	150 – 400		
Distribučná šírka erytrocytov RDW %	od 12 rokov 11,0 – 16,0		
Distribučná šírka trombocytov PDW %	od 12 rokov 12,0 – 18,0		
Stredný objem trombocytov MPV fl	od 12 rokov 7,8 – 11,0		
Percento retikulocytov RET %	0,5 – 1,5		
Absolútny počet retikulocytov RETabs $10^9/\text{l}$	27 – 75		

Pediatrické referenčné hodnoty sú zverejnené na stránke Medirex: <https://www.laboratornadiagnostika.sk/medirex/o-nas>.

## 2. Makrocytová anémia s normoblastovou krvotvorbou (tabuľka 17)

### C. NORMOCYTOVÁ ANÉMIA

K normocytovým anémiám patrí rozsiahla skupina anémií z primárnej a sekundárnej poruchy kostnej drene. Avšak k najčastejšiemu typu normocytových anémií patria anémie z akútneho krvácania (1).

Akútne posthemoragické anémie vznikajú v dôsledku rozsiahleho akútneho krvácania, po ruptúre veľkých ciev, sleziny, krvácaní z ezofageálnych varixov či ako následok extrauterinnej gravidity (1, 10).

Majú normocytový normochrómny charakter a v počiatočnej fáze nedochádza k zvýšeniu retikulocytov. Postupne sa v krvnom obraze objaví trombocytóza a leukocytóza ako prejav aktivácie sympatiky a v dôsledku aktivácie kostnej drene (1, 10).

Chronické posthemoragické anémie postupnými a priebežnými stratami krvi, ktoré sa prejavajú spočiatku obrazom normocytovej nor-

mochrómnej anémie, až neskôr prechádzajú do mikrocytovej hypochrómnej anémie (10).

Pri posthemoragických akútnych anémiách nie je podstatný pokles Hb, ale náhla strata objemu až jednej tretiny krvi vedie ku kardiálnemu zlyhaniu, ireverzibilnému šoku a končí sa úmrtím pacienta (8).

### Záver

Anémie ako prejav ochorenia sú častým medicínskym problémom, ktorý výrazne zhoršuje kvalitu života pacientov.

Diagnostika ochorenia je často zložitá, zdĺhavá a okrem laboratórneho nálezu sa musí brať do úvahy aj celkový klinický stav pacienta a jeho subjektívne ťažkosti. Je preto nutné zdôrazniť dôležitosť rýchlej efektívnej a racionálnej diagnostiky.

Neliečená ťažká anémia môže viesť až k smrti pacienta. Dôležitá je preto včasnosť a komplexnosť diagnostiky a liečby, ktorá zahŕňa spoluprácu všetkých medicínskych disciplín.

## Literatúra

1. Kleiner P, et al. *Vnitřní lékařství*. 4. prepracované a doplnené vyd. Praha: Galen; 2011: 427–449, 1174.
2. Bulíková A, et al. Anémie v praxi. Přehledové články. *Interní medicína*. 2011;13(1):31–34.
3. Krč I. Diagnostika nejběžnějších typů anémie. *Interní medicína pro praxi*. 2001;2:88.
4. Penka M, Bulíková A, et al. *Neonkologická hematologie*. Praha: Grada; 2009: 248.
5. Trnovec T, Dzúrik R. *Štandardné diagnostické postupy*. Martin: Osveta; 1998: 832.
6. Masopust J, et al. *Klinická biochémie*. Praha: Karolinum; 1998: 429.
7. Kemm EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93:90–97.
8. Sakalová A, et al. *Klinická hematológia*. Martin: Osveta; 2010: 165, 176.
9. Kafková A. Anémie – diagnostika a léčba. *Via practica*. 2005;2(3):141–144.

10. Krč I. Řešení anemického syndrómu pro lékaře v praxi. *Interní medicína pro praxi*. 2002;9:452–456.

11. Erbenová O. Anémie – diferenciální diagnóza na základe laboratorních dat. *Practicus*. 2007;8:9–12.

12. Kubisz P, et al. *Hematológia a transfuziologie*. Bratislava: Grada; 2006: 323.

**MUDr. Jana Bednárová**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava

[jana.bednarova@medirex.sk](mailto:jana.bednarova@medirex.sk)

## Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

Parameter	Indikačné obmedzenia					Kód
	VšZP	Frekvencia	Dôvera	Frekvencia	Union	
Krvný obraz	Všetky odbornosti	1-krát/deň			Všetky odbornosti	max 1-krát/deň 400
Erythropoetín	001; 003; 007; 019; 031; 043; 060; 063; 156; 163; 329	1-krát/mesiac			001; 003; 007; 019; 031; 043; 060; 063; 156; 163; 329	1-krát/mesiac 4483
Feritín	001; 002; 003; 004; 006; 007; 008; 009; 010; 018; 019; 020; 025; 031; 040; 043; 047; 048; 049; 060; 062; 063; 064; 104; 154; 156; 163; 216; 222; 319; 329; 331; 332; 334; 591; 323	1-krát/deň			001; 002; 003; 004; 006; 007; 008; 009; 010; 018; 019; 020; 025; 031; 040; 043; 047; 048; 049; 060; 063; 064; 154; 163; 216; 222; 319; 329; 332; 334; 591; 062	1-krát/mesiac 4350
Sérové železo	001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 017; 018; 019; 020; 025; 031; 040; 043; 045; 048; 049; 050; 051; 060; 062; 063; 064; 069; 104; 140; 145; 153; 154; 155; 216; 219; 329; 331; 323	5-krát/mesiac			001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 017; 018; 019; 020; 025; 031; 040; 043; 045; 048; 049; 050; 051; 060; 062; 063; 064; 069; 140; 145; 153; 154; 155; 216; 219; 329; 331	3-krát/týždeň 3708
Väzbová kapacita železa	001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 017; 018; 019; 020; 025; 031; 040; 043; 045; 048; 049; 050; 051; 060; 063; 064; 069; 104; 140; 145; 153; 154; 155; 216; 219; 329; 331; 323	5-krát/mesiac			001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 017; 018; 019; 020; 025; 031; 040; 043; 045; 048; 049; 050; 051; 060; 063; 064; 069; 140; 145; 153; 154; 155; 216; 219; 329; 331	2-krát/deň 3724
Solubilný transferínový receptor	001; 007; 019; 031; 043; 048; 063; 154; 163; 216; 329	2-krát/mesiace			001; 007; 019; 031; 043; 048; 063; 154; 163; 216; 329	2-krát/mesiac 4462
Transferín	001; 007; 050; 060; 064; 153	1-krát/deň			001; 002; 004; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 031; 040; 043; 048; 049; 060; 063; 140; 154; 163; 216; 329; 062	1-krát/týždeň 4521
Kyselina listová	001; 004; 005; 007; 008; 009; 014; 019; 020; 025; 031; 048; 049; 050; 060; 062; 063; 064; 104; 114; 154; 163; 332; 323; 329	2-krát/mesiac			001; 004; 005; 007; 008; 009; 014; 019; 020; 025; 031; 048; 049; 050; 060; 063; 064; 154; 163; 332; 062	2-krát/mesiac 4373
Vitamín B <sub>12</sub>	001; 004; 005; 007; 008; 009; 014; 019; 020; 025; 031; 048; 049; 050; 060; 062; 063; 064; 065; 104; 114; 154; 163; 329; 332; 323	1-krát/mesiac			001; 004; 005; 007; 008; 009; 014; 019; 020; 025; 031; 048; 049; 050; 060; 063; 064; 065; 154; 163; 329; 332; 062	1-krát/mesiac 4381

# Likvorová diagnostika ochorení postihujúcich nervový systém

**RNDr. Dana Bertová**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**, Košice

Výšetrenie mozgovomiechového moku (likvoru) má svoje významné a nezastupiteľné miesto v neuroológii a neurochirurgii. Informácie získané analýzou tohto vzácneho biologického materiálu vo veľkej miere pomáhajú pri diagnostike ochorení centrálného i periférneho nervového systému. Vyšetrením likvoru môžeme rozlíšiť typ zápalu (bakteriálny, vírusový, autoimunitný), diagnostikovať subarachnoidálne krvácanie (SAK), nádorové procesy v CNS i neurodegeneratívne ochorenia.

**Kľúčové slová:** bielkoviny, glukóza, laktát, cytológia likvoru, hematolikvorová bariéra, intratekálna oligoklonová syntéza imunoglobulínov, izoelektrická fokusácia, MRZ-reakcia, neurotropné vírusy, likvorea

## *Cerebrospinal fluid diagnosis of diseases affecting the nervous system*

The cerebrospinal fluid (CSF) analysis has its significant and unique place in neurology and neurosurgery. Information obtained from the analysis of this precious biological material help to a large extent in the diagnostics of the central and peripheral nervous system diseases. Analysing the CSF, we can distinguish the type of inflammation (bacterial, viral, autoimmune), to diagnose subarachnoid bleeding, tumors of CNS and neurodegenerative diseases.

**Key words:** total protein, glucose, lactate, cytology of CSF, blood-CSF barrier, intrathecal oligoclonal antibody synthesis, isoelectric focusing, MRZ-reaction, neurotropic viruses, liquorrhea

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 12–16

## Úvod

Základné biochemické a cytologické vyšetrenie likvoru tvorí základ štandardnej diagnostiky akútnych ochorení postihujúcich nervový systém, pretože poskytuje cenné vstupné informácie o možnom charaktere ochorenia. Využitím vysokocitlivých imunochemických metód môžeme následne špecifikovať príslušné patologické procesy.

Keďže likvor je ultrafiltrát plazmy, mnohé analyty sa paralelne stanovujú v likvore aj v krvi a následne sa hodnotia vzhľadom na priepustnosť hematolikvorovej bariéry. Odber likvoru z diagnostických i terapeutických dôvodov sa najčastejšie vykonáva lumbálnou punkciou (LP).

## Indikácie vyšetrenia likvoru:

### 1. Zápalové ochorenia nervového systému

- akútne neuroinfekcie (hnisavé, serózne)
- zápaly autoimunitného pôvodu

CNS: sclerosis multiplex (SM), neuromyelitis optica, akútna demyelinizujúca encefalomyelitída,

PNS: GBS, AIDP, CIDP a varianty

- systémové autoimunitné ochorenia postihujúce nervový systém (vaskulitída, SLE a iné)

### 2. Subarachnoidálne krvácanie

### 3. Nádorové postihnutie CNS

- malígna meningeálna infiltrácia (karcinomatózna, leukemická)
- paraneoplastické likvorové syndrómy

### 4. Neurodegeneratívne ochorenia

- Creutzfeldova-Jacobova choroba, Alzheimerova choroba, amyotrofická laterálna skleróza, Parkinsonova choroba

### 5. Likvorea

## Základná likvorológia

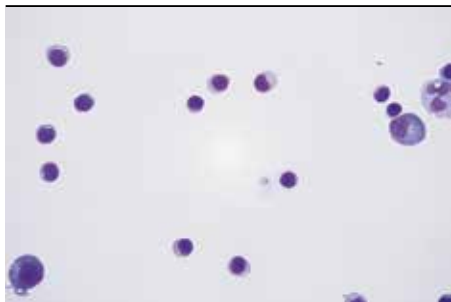
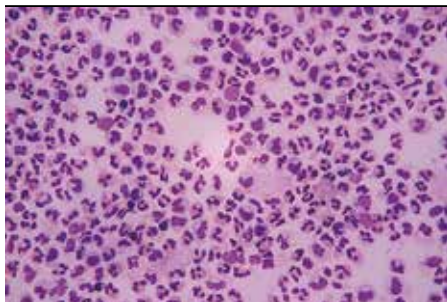
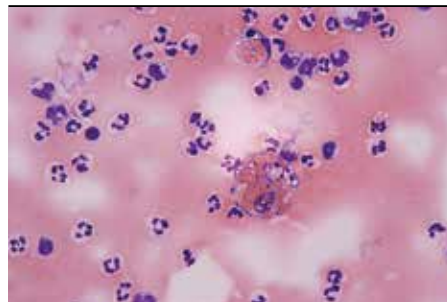
### Bielkoviny v likvore (proteinorachia)

Asi 80 % bielkovín v likvore pochádza z periférnej krvi, zvyšných 20 % vzniká intratekálne v mozgovom parenchýme a leptomeningoch. Hyperproteinorachia je patologický jav, ktorý vzniká ako dôsledok:

- zvýšenej priepustnosti hematolikvorovej bariéry
- intratekálnej syntézy proteínov
- poruchy cirkulácie likvoru

### Glukóza v likvore (glykorachia)

Glukóza je hlavný energetický substrát mozgového tkaniva. Prostredníctvom transportných systémov v plexus chorioideus je z periférnej krvi transportovaná do mozgu. Asi 60 – 70 % koncentrácie glukózy v likvore (odobratého LP) pochádza z periférnej krvi. Glykorachia je preto určená kapacitou týchto prenášacích systémov, využitím glukózy v mozgu a jej reabsorpciou v likvore.

**Obrázok 1.** Serózný zápal**Obrázok 2.** Bakteriálny zápal**Obrázok 3.** SAK (erytrofágy)**Patologické hodnoty:**

Hyperglykorachia – pri hyperglykémii (napríklad diabetici)

Hypoglykorachia – bakteriálne meningitídy, nádorové ochorenia postihujúce CNS, ischémie mozgu, SAK

**Laktát v likvore**

Laktát vzniká priamo v mozgových bunkách pri glykolýze za anaeróbných podmienok. Na rozdiel od glukózy jeho koncentrácia v likvore nezávisí od koncentrácie v plazme. Laktát spolu s glukózou sú hlavnými markermi na rozlíšenie hnisavej meningitídy od nehnisavej.

**Patologické hodnoty:**

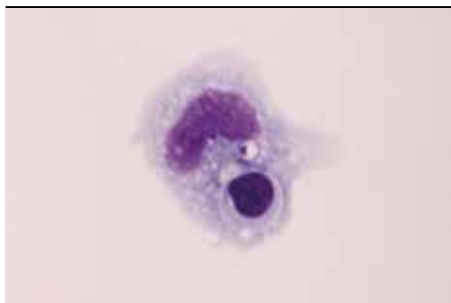
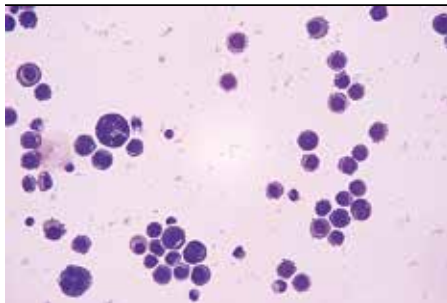
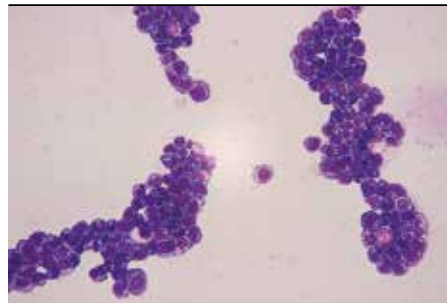
Zvýšená koncentrácia laktátu

- bakteriálne meningitídy
- CMP (spojená s ťažkou hypoxiou mozgu)
- SAK
- malígna infiltrácia mozgových obalov
- metabolické ochorenia postihujúce CNS (napríklad mitochondriálna encefalomyopatia)

**Cytológia likvoru**

Cytologický nálež umožňuje odhaliť neoplastický proces v intratekálnom priestore alebo potvrdiť subarachnoidálne krvácanie v prípadoch, keď zobrazovacie metódy zlyhali (negatívny nálež CT). Prednosťou kvalitatívnej cytológie je možnosť pozorovať v jednom obraze dve štádiá krvácania naraz (čerstvé a staré krvácanie).

**Kvantitatívna cytológia** sa hodnotí vo Fuchsovej-Rosenthalovej komôrke. Stanoví sa počet mononukleárov, polynukleárov a erytrocytov. Fyziologický nálež je do 10 buniek/3  $\mu$ l, u novorodencov do 90 buniek/3  $\mu$ l. Prítomnosť patologických buniek pri fyziologickom počte buniek sa

**Obrázok 4.** Serózná neuroinfekcia (lymfóag)**Obrázok 5.** Tumorózna pleiocytóza (CA prsníka)**Obrázok 6.** Tumorózna pleiocytóza (lymfóm)**Tabuľka 1.** Klasifikácia likvorových nálezov pri oligocytóze (1)

Nález	Typ ochorenia
Lymfocytová oligocytóza	Chronické zápaly, sclerosis multiplex
Monocytová oligocytóza	Nezápalové ochorenia, terminálna fáza zápalu
Granulocytová oligocytóza	Začiatok zápalu (neutrofily), chronické ochorenia (eozinofily)
Tumorózna oligocytóza	Nádorový proces

**Tabuľka 2.** Klasifikácia likvorových nálezov pri pleiocytóze (1) (i) – obrázok 1, (ii) – obrázok 2

Nález	Typ ochorenia
Lymfocytová pleiocytóza	Serózne neuroinfekcie alebo tzv. bakteriálne infekcie s vírusovým obrazom (borélie, leptospiry a iné) (i)
Monocytová pleiocytóza	GBS, systémové vaskulitídy postihujúce CNS, kopresívne syndrómy, terminálna fáza neuroinfekcií, mozgové ischémie
Granulocytová pleiocytóza	Bakteriálne neuroinfekcie (neutrofily) (ii), parazitárne, mykotické a autoagresívne ochorenia CNS (eozinofily)
Tumorózna pleiocytóza	Malígna meningeálna infiltrácia (primárne nádory alebo metastázy)

označuje ako patologická oligocytóza (tabuľka 1). Pri zvýšenom počte buniek v likvore hovoríme o pleiocytóze (tabuľka 2).

**Zhodnotenie morfológie buniek (kvalitatívny cytologický náter)** je súčasťou každej cytológie likvoru. Význam má najmä pri nádorových ochoreniach postihujúcich nervový systém, pretože pri stanovení počtu buniek komôrkovou metódou nádorové bunky mnohokrát nie je možné zachytiť, respektíve nie je možné ich správne identifikovať.

Za **fyziologických podmienok** sa v likvore nachádzajú mononukleáry, t. j. lymfocyty (fyziologicky do 10 % v aktivovanom stave) a monocyt

**Tabuľka 3.** Hodnoty Q(Alb) pri niektorých neurologických ochoreniach (2)

Albumínový kvocient Q(Alb) ( $\times 10^{-3}$ )	Ochorenie
do 7,4 fyziologická hodnota	typická pre sclerosis multiplex
7,4 – 10 nepatrne narušená integrita HLB	sclerosis multiplex (prípustná hodnota), chronické neuroinfekcie, nezápalo­vá polyneuropatia
10 – 20 mierne narušená integrita HLB	vírusové encefalitídy, serózne meningitídy, diabetická polyneuropatia, CMP, nádory
nad 20 ťažko poškodená HLB	GBS, neuroborelióza, bakteriálne meningitídy, karcinomatóza meningov

(v pokoji) v pomere 7/3, ojedinele aj bunky výstelky likvorových ciest. U novorodencov sú okrem mononukleárov v likvore prítomné aj neutrofilné granulocyty (ich prítomnosť súvisí s nezrelosťou mozgových bariér).

Zastúpenie buniek v likvore za **patologických podmienok:**

- aktivované lymfocyty (nad 10 %)
- plazmatické bunky
- aktivované monocyty
- granulocyty (neutrofilny, eozinofily, bazofily)
- erytrocyty
- makrofágy s príslušným substrátom:
  - erytrofág (čerstvé krvácanie) (obrázok 3)
  - siderofág (staršie krvácanie)
  - siderofág s kryštálom hematoidínu (staršie krvácanie)
  - leukofág (hnisavé zápaly)
  - lymfofág (vírusové zápaly, sclerosis multiplex) (obrázok 4)
  - lipofág (deštrukcia tkaniva CNS)
  - mykofág (mykotické ochorenia CNS)
- malígne bunky pri primárnych nádoroch (nádorový proces v CNS alebo v blízkosti likvorových ciest) alebo pri sekundárnych tumoroch (CA prsníka (obrázok 5), Ca hrubého čreva, CA pľúc, melanóm) a hematologických ochoreniach (leukémia, lymfómy (obrázok 6))

## Špeciálna likvorológia

**Hematolikorová bariéra** (HLB) zabezpečuje komunikáciu medzi krvným systémom a likvorom. Dominantným transportným mechanizmom v plexus chorioideus je difúzia. Proteíny prechádzajú z krvi do likvoru aj pinocytózou alebo špecifickými prenášačmi. Sledovanie permeability HLB tvorí základ monitorovania biochemických a imunologických procesov prebiehajúcich pri mnohých neurologických ochoreniach (tabuľka 3).

**Albumínový kvocient** – Q (Alb) je marker na posúdenie selektivity HLB. Hodnoty albuminorachie a albumínového kvocientu sú nielen mierou priepustnosti bariéry, ale upozorňujú aj na zápal, možnú prekážku v likvorových cestách (najmä v miechovom kanále) alebo na závažný metabolický rozvrat (napríklad porucha acidobázickej rovnováhy).

Do likvoru sa albumín dostáva výlučne len z periférnej krvi, a to procesom ultrafiltrácie krvnej plazmy cez plexus chorioideus. Patologické stavy narúšajúce regulačné mechanizmy HLB spôsobujú zvýšenú koncentráciu albumínu v likvore.

Albumínový kvocient je daný pomerom:  $Q(Alb) = (CSF - Alb/S - Alb) \times 10^{-3}$ .

**Tabuľka 4.** Typy humorálnej imunitnej odpovede v CNS (3)

Typ reakcie	Ochorenie
bez IgG, IgA, IgM	začiatok vírusovej a bakteriálnej meningitídy, Guillain-Barrého syndróm
dominancia IgG	sclerosis multiplex (IgM cca 25 %, IgA cca 9 %) neurosyfilis (výnimočne IgM, neprítomnosť IgA) chronická HIV encefalitída
dominancia IgA	neurotuberkulóza (dominancia IgA, slabá IgG) mozgový absces adrenoleukodystrofia
dominancia IgM	neuroborelióza (dominuje IgM: IgM > IgA > IgG) mumps meningoencefalitída non-Hodgkinov lymfóm postihujúci CNS
IgG + IgA + IgM	oportúnne infekcie (CMV, toxoplazmóza)

## Humorálna imunita v CNS

Aj za fyziologických podmienok v CNS nachádzame protilátky, ktoré pochádzajú zo systémovej cirkulácie. Pri zápalových procesoch, v dôsledku intratekálnej syntézy, dochádza k zvýšeniu ich koncentrácie v likvore. Táto syntéza protilátok v CNS pochádza z perivaskulárnych infiltrátov B-lymfocytov, ktoré tu lokálne proliferujú na plazmatické bunky a následne produkujú príslušné protilátky.

Humorálna imunitná odpoveď v CNS je odlišná od imunitnej odpovede v krvi. Charakteristická tvorba protilátok vo všetkých triedach IgG/IgM/IgA je v CNS prítomná na začiatku ochorenia a následne zostáva relatívne konštantná. Dĺžka trvania intratekálnej produkcie protilátok závisí od pôvodcu ochorenia, lokalizácie daného procesu a patofyziologických mechanizmov ochorenia (tabuľka 4).

## Možné príčiny intratekálnej humorálnej odpovede:

- akútne zápalové ochorenie v CNS so špecifickou odpoveďou na infekčný agens (vírusy, baktérie, parazity)
- zostatková intratekálna syntéza protilátok po prekonaní infekcie (pokles syntézy protilátok bez klinických symptómov)
- chronický zápalový proces autoimunitného charakteru (polyšpecifická protilátková odpoveď bez dôkazu vyvolávajúceho antigénu)

## Možnosti dôkazu intratekálnej oligoklonovej produkcie protilátok:

- výpočtom podľa Reibera, Linka (tzv. IgG index), ide o odhad intratekálnej tvorby protilátok
- izoelektrická fokusácia (IEF) považovaná za zlatý štandard
  - Detekcia intratekálnej oligoklonovej produkcie protilátok IgG v likvore má veľkú výpovednú hodnotu pri diagnostikovaní zápalových demyelinizačných ochorení CNS ako sclerosis multiplex, pri možných autoimunitných ochoreniach postihujúcich CNS, pri paraneoplastických ochoreniach, pri serózných neuroinfekciách i pri postinfekčných demyelinizačných encefalitídach (prekonanie nešpecifickej vírusovej infekcie, reakcia po očkovaní) – tabuľka 5.

Pri postinfekčných demyelinizáciách pozície oligoklonových IgG gradientov (pohyblivosť prevažne v neutrálnej a kyslej oblasti pH-gradientu) po určitom čase vymiznú. Pri klinicky definitívnej sclerosis multiplex sú pozície oligoklonových IgG nemenné (pohyblivosť v alkalickej oblasti

**Tabuľka 5.** Frekvencia výskytu oligoklonality IgG v likvore pri niektorých zápalových ochoreniach postihujúcich nervový systém (4)

Ochorenie	Výskyt v %
Sclerosis multiplex – definitívna	97
– pravdepodobná	73
– primárne progresívna forma	79
– u detí	64
Optická neuritída	63
ADEM	29
Postinfekčné a postvakcinačné demyelinizácie	58
Neurosyfilis	80
Neuroborelióza	63
Neurotuberkulóza	20
HIV encefalitída	45
Oportúnne infekcie	50
VZV ganglionitída	30
VZV meningitída	15
Akútna meningitída pri parotitíde	12
SSPE	100
Neurolyupus	28
Neurosarkoidóza	36
Behcetova choroba	16

**Tabuľka 6.** Špecifická oligoklonových protilátok IgG

Infekčný agens	Measles, Rubella, VZV, HSV, CMV, EBV, enterovírusy, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , ľudský herpes vírus 6 a 7, HTLV-1, HIV
Paraneoplastické autoprotilátky	anti-Hu, anti-YO, anti-Ri, anti-CV2/CRMP5, anti-amphiphysin, anti-GAD65, anti-GFAP
Autoantigény neurónov, oligodendrocytov	anti-MBP, anti-MOG, anti-MAG, anti-PLP, anti-gangliozidy
Ostatné autoprotilátky	anti-kardiolipin, anti-heat shock protein, anti-dsDNA

pH-gradientu). S časom môžu len pribúdať ďalšie gradienty, poprípade sa mení intenzita oligoklonových IgG gradientov (1, 5).

### Intratekálna syntéza špecifických protilátok v likvore

Protilátkový index (AI, antibody index) predstavuje určitú intratekálnu syntetizovanú frakciu špecifických protilátok v likvore. Je daný pomerom kvocientu príslušnej špecifickej protilátky  $Q_{\text{specIg}}$  a kvocientu celkového príslušného imunoglobulínu  $Q_{\text{Ig}}$ .

### Interpretácia patologickej hodnoty AI $\geq 1,5$ :

- dôkaz intratekálnej syntézy protilátok proti etiologickému antigénu
  - dôkaz sekundárnej polyšpecifickej imunitnej reakcie bez prítomnosti daného antigénu alebo bez klinických príznakov príslušnej infekcie
- Oligoklonalita IgG je výsledkom polyšpecifickej imunitnej odpovede s množstvom protilátok. Tieto protilátky sú namierené proti rôznym antigénom ako vírusy, baktérie, vlastné autoantigény neurónov alebo oligodendrocytov a iné (tabuľka 6).

**Tabuľka 7.** Infekcie nervového systému (6)

Vírus	Ochorenie
HSV 1	encefalitída
HSV 2	rekurentná meningitída
VZV	prežíva latentne v gangliách, po reaktivácii môže spôsobiť vaskulopatiu, myelitídu, nekrotizujúcu retinitídu
EBV	meningitída, encefalitída, myelitída, radikuloneuritída, iné autoimunitné neuropatie
CMV	meningitída, meningoencefalitída, polyradikuloneuritída

**MRZ-reakcia** predstavuje intratekálnu syntézu IgG proti vírusom osýpok (**M**easles), rubeoly (**R**ubella) a varicely zoster (**VZV**). Ide o tzv. sekundárnu polyšpecifickú protilátkovú reakciu. Táto reakcia podporuje chronický zápalový proces v CNS autoimunitnej genézy. Naopak, vylučuje akútne infekčné ochorenie nervového systému.

Jej patofyziológia nie je dosiaľ objasnená. MRZ-reakcia je tvorba polyšpecifických protilátok indukovaná určitým antigénom (vírusy, baktérie), ktoré následne skrížene reagujú s neuronálnymi antigénmi. Protilátková odpoveď v CNS pretrváva, aj keď príslušný antigén chýba. Uvedený fenomén je odrazom dlhodobého zápalu (4).

### Pozitivita MRZ-reakcie:

- sclerosis multiplex (špecificita 84 – 94 %)
- systémové autoimunitné ochorenia postihujúce CNS (SLE, Sjögrenov syndróm, systémové vaskulitidy, reumatoidná artritída, antifosfolipidový syndróm)

### Herpetické vírusy a nervový systém

Charakteristickou vlastnosťou herpetických vírusov je schopnosť latentnej infekcie, najmä v gangliách nervového systému (HSV, VZV), v B-lymfocytoch (EBV), v monocytoch (CMV), v epitelových bunkách (CMV) i v bunkách kostnej drene. Po oslabení imunity môže dôjsť k ich reaktivácii. Väčšina herpetických vírusov je neurotropná. Podľa lokalizácie patologického procesu môžu spôsobovať meningitídy, encefalitídy, myelitídy, radikulitídy, neuritídy a iné zápalové ochorenia nervového systému (tabuľka 7).

Časté vírusové infekcie v kombinácii rôznych faktorov pôsobiach v dlhšom časovom období (ako genetická predispozícia, pohlavie, vek, hormóny, lieky) môžu viesť až k strate tolerancie k vyvolávajúcemu agens a následne spôsobiť vznik mnohých autoimunitných ochorení (systémových i orgánovo-špecifických).

O vírusoch je známe, že mechanizmom molekulového mimikry indukujú rozvoj imunopatologických procesov. Bola dokázaná zhoda v sekvencii aminokyselín (pozícia 84 – 101) myelínového bázického proteínu (MBP) a sekvenciami proteínov osýpok, CMV, EBV, ľudského herpetického vírusu 6 alebo 7, hemaglutinínu vírusu chrípky, polymerázy HBV a koronavírusov (7).

### EBV a sclerosis multiplex

Sclerosis multiplex (SM) je závažné chronické demyelinizačné ochorenie CNS autoimunitného charakteru, charakterizované deštrukciou myelínových obalov nervových vlákien s postupnou stratou oligodendrocytov a axónov. Presná príčina vzniku ochorenia nie je známa.

**Tabuľka 8.** Likvorový nález typický pre sclerosis multiplex

Ochorenie	Likvorový nález
Sclerosis multiplex	Lymfocytová oligocytóza (respektíve pleiocytóza), počet buniek max. do 100/3
	Zvýšené množstvo aktivovaných B-lymfocytov sprevádzaných plazmatickými bunkami
	HLB nie je narušená, respektíve Q(Alb) do $10 \times 10^{-3}$ (prípustná proteinorachia max. do 1 g/l)
	Pozitivita oligoklonality IgG v likvore (metódou IEF), špecificita 85 – 90 %, senzitivita 98 %
	Pozitivita MRZ-reakcie, špecificita 84 – 94 %

Diagnostika SM je zložitý proces. Musí spĺňať mnohé stanovené kritériá, pričom je veľmi dôležitý likvorový nález (tabuľka 8).

V posledných rokoch sa objavili štúdie, ktoré upozorňujú na možnú dôležitú úlohu EBV v patogenéze SM. U pacientov bola zaznamenaná prítomnosť oligoklonových IgG gradientov so špecificitou pre EBNA1. Viac ako 95 % pacientov so SM vykazovalo séropozitivitu protilátok proti EBNA-1 (8).

#### Likvorea

Likvor vytekajúci zo subarachnoidálneho priestoru do nosových a ušných dutín je veľkým rizikom vzniku bakteriálnych meningitíd a mozgového abscesu. Identifikácia likvorey je založená na dôkaze bielkovín typických pre likvor, v súčasnosti najmä desialyzovanej formy transferínu ( $\beta$ 2-transferín, tzv. asialotransferín).

V likvore sú prítomné dve izoformy transferínu.  $\beta$ 1-transferín je zápalový marker, do likvoru sa pravdepodobne dostáva pomocou špecifického transportného systému, ktorý sa nachádza v bariérových systémoch mozgu. Zvýšené koncentrácie  $\beta$ 1-transferínu nachádzame pri všetkých neuroinfekciách. V CNS dochádza k odštiepeniu zvyškov kyseliny sialovej pôsobením neuroaminidázy a vzniku asialotransferínu, t. j.  $\beta$ 2-transferínu. Táto izoforma transferínu je špecifická výlučne pre likvor (9).

#### Predanalytická fáza

Cytológia likvoru: likvor treba transportovať v chlade (pri  $2 - 8^{\circ}\text{C}$ ), doručiť do laboratória maximálne do 2 hodín po LP.

Špeciálne vyšetrenia: likvor (4 ml) a skúmavka zrazenej krvi (odber do skúmavky s géloom).

Likvorea: sekrét z nosa, z ucha (minimálne 0,100 ml) a skúmavka zrazenej krvi (odber do skúmavky s géloom).

*Poznámka: Dlhším státím likvoru pri izbovej teplote dochádza k zmene koncentrácií niektorých parametrov. Klesá koncentrácia glukózy, stúpa koncentrácia laktátu, dochádza k rozpadu buniek (likvor na cytologické vyšetrenie je preto nutné spracovať do 3 hodín po vykonaní LP).*

*Pri transporte vzoriek na väčšiu vzdialenosť je potrebné likvor, sekrét a sérum (pozor nie plnú krv !!!) uchovávať v chlade a následne čo v najkratšom čase doručiť do laboratória.*

#### Indikačné obmedzenia

Neurológia (004), pediatrika neurológia (104), infektológia (002), pediatrika infektológia (331)

Likvorea – neurochirurgia (037) a otorinolaryngológia (014)

#### Dostupnosť vyšetrenia

Centrálne laboratórium Košice

#### Záver

Vyšetrenie likvoru umožňuje zachytiť a následne charakterizovať patologický proces prebiehajúci v nervovom systéme. Aj keď v niektorých prípadoch je diagnostika neurologických ochorení, najmä autoimunitného pôvodu zložitá, pri interpretácii dosiahnutých laboratórných výsledkov netreba zabúdať na možnosť bližšej spolupráce medzi laboratórnymi diagnostikmi a lekármi.

#### Literatúra

- Duniewicz M, Adam P, et al. *Neuroinfekce*. 1. vyd. Praha: Maxdorf; 1999: 309.
- Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin. Chim. Acta*. 1987;163:319–328.
- Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J. Neurol. Sci.* 2001;1:101–122.
- Reiber H, Ungefehr S, Jacobi Ch. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 1998;4:111–117.
- Havrdová E, Racek P, Jedlička P. Vzťah intratekální produkcie IgG včtené podtříd IgG k hladinám cytokínu v mozkomšním moku pacientů se sclerosis multiplex. *Klin. Biochem. Metab.* 1998;6(27)4:226–229.
- Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL. Herpesvirus infections of the nervous system. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007;3(2).
- Buc M. *Autoimunita a autoimunitné choroby*. 1. vyd. Bratislava: VEDA; 2005: 500.
- Santiago O, et al. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010;29(7):857–866.
- Rouah E, et al. Transferrin analysis by immunofixation as an aid in the diagnosis of cerebrospinal fluid otorrhea. *In Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987;111:756–757.

**RNDr. Dana Bertová**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice  
dana.bertova@medirex.sk



# Hormóny v diagnostike porúch reprodukčných funkcií

**MUDr. Eva Ďurovcová, PhD., MUDr. Lenka Oravcová**  
MEDIREX, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Medzi najčastejšie indikácie stanovenia fertilitných hormónov u žien patrí vyšetrenie primárnej a sekundárnej amenorey a oligomenorey, vyšetrenie príčin neplodnosti a potvrdenie gravidity. U mužov sú endokrinné príčiny neplodnosti zriedkavé, ale vyšetrenia hormónov majú pri ich vyšetovaní dôležitú úlohu. Ďalšími indikáciami na vyšetrenie pohlavných hormónov u mužov sú hypogonadizmy, gynekomastia a erektilná dysfunkcia.

Interpretácia hormonálnych vyšetrení vyžaduje znalosť fyziologickej regulácie reprodukčného systému a závislosti ich hladín od fázy menštruačného cyklu. Problematika hormonálnej diagnostiky pri poruchách reprodukčných funkcií je veľmi široká, preto v prehľade uvádzame len jej stručný prehľad.

**Kľúčové slová:** fertilitné hormóny, ovariálna dysfunkcia, infertilita, laboratórna diagnostika

## Hormones in diagnostics of reproductive dysfunctions

The most frequent indications for measuring of reproductive hormones levels involve investigating primary or secondary amenorrhoea or oligomenorrhoea, infertility or confirming pregnancy. Endocrine causes of infertility in men are rare, but measuring of hormones plays an important role in assessing such patients. Further indications for hormonal testing in men include hypogonadisms, gynaecomastia and erectile dysfunction.

Knowledge of the physiological regulation of reproductive system and of the menstrual cycle phase depending hormonal levels is necessary for proper interpretation of hormonal tests. The issue of endocrine diagnostics in reproductive dysfunctions is very wide, so the report offers only its brief overview.

**Key words:** reproductive hormones, ovarian dysfunction, infertility, laboratory diagnostics

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 17–24

## Klinický význam

Vyšetrenie hladín hormónov pri poruchách reprodukčných funkcií je rutinnou súčasťou ich diferenciálnej diagnostiky a zahŕňa široké spektrum látok. Okrem fertilitných hormónov, teda produktov pohlavných žliaz, sa stanovujú ich regulačné hormóny hypofýzárneho a hypotalamického, ako aj androgény a ich prekursorzy nadobličkového pôvodu. Pre šírku endokrinologickej problematiky v tejto oblasti uvádzame prehľad najčastejších hormónov a ich využitie v medicínskej v praxi.

FSH	Folikuly stimulujúci hormón
Pôvod	hypofýzárny gonadotropný hormón
Funkcie	stimulácia rastu a dozrievania ovariálnych folikulov, podpora sekrécie estrogénov spolu s LH zmeny endometria v proliferáčnej fáze menštruačného cyklu u mužov udržiava spermatogézu, syntézu inhibínu a SHBG
LH	Luteinizačný hormón
Pôvod	hypofýzárny gonadotropný hormón
Funkcie	Ž: v ováriách – stimuluje syntézu steroidov v tekálnych bb., dozrievanie folikulov a vyvolanie ovulácie, počiatkový vývoj žltého telieska s následnou sekréciou progesterónu M: stimuluje sekréciu testosterónu v Leydigových bunkách semenníkov

Indikácie FSH, LH	amenorea, dysmenorea, oligomenorea, infertilita, primárny a sekundárny hypogonadizmus, stav po liečbe cytostatikami alebo po ožiarení, traumy a tumory hypofýzy, gonadálna dysgenéza, poruchy hypotalamo-hypofýzárnej osi, atypie v pohlavnom dozrievaní u detí
Zvýšené FSH, LH	primárna insuficiencia vaječníkov, Turnerov syndróm, menopauza (aj predčasná), gonadotropinómy, primárny hypogonadizmus u mužov
Znížené	traumy a endokrinné neaktívne tumory hypofýzy, mentálna anorexia, sekundárna insuficiencia vaječníkov, pseudopubertas praecox
E2	17 beta-estradiol
Pôvod	hlavný estrogén syntetizovaný v ováriách a nadobličkách pri oboch pohlaviach
Funkcie	vývoj a udržiavanie ženských primárnych a sekundárnych pohlavných znakov spolu s PROG regulácia menštruačného cyklu, udržiavanie gravidity mimogonadálne funkcie prostredníctvom steroidných receptorov (v kosti, mozgu, koži, kardiovaskulárnom systéme)
Indikácie	M: diferenciálna diagnostika gynekomastie, tumorový marker pri germinálnych tumoroch produkujúcich estradiol (testikulárne, nadobličkové), choriokarcinóm, hepatóm, nadobličiek Ž: monitorovanie indukcie ovulácie a ovariálnej hyperstimulácie, diferenciálna diagnostika ovariálnej insuficiencie, poruchy menštruačného cyklu

Zvýšené	Ž: gravidita, HRT M: primárny hypogonadizmus, tumory produkujúce estrogény, mierne zvýšenie pri pečenej cirhóze a obezite
Znížené	primárna ovariálna insuficiencia, anovulačné cykly, estrogén obsahujúce p. o. kontraceptíva, menopauza

### PROG Progesterón

Pôvod	hlavný ovariálny hormón secernovaný v luteálnej fáze, v gravidite placentou
Funkcie	stimuluje vaskularizáciu endometria a sekreciu z endometriálnych žliaz, v myometriu znižuje dráždivosť a citlivosť na oxytocín (potrebný na udržanie gravidity) stimuluje vývoj lobulov a alveolov v prsných žľazách
Indikácie	posúdenie funkcie žltého telieska, dôkaz ovulačného cyklu
Zvýšené	gravidita, choroby trofoblastu, nádory ovárií, luteálne cysty
Znížené	anovulačný cyklus, deficiencie luteálnej fázy, p. o. antikoncepcia

### PRL Prolaktín

Pôvod	hypofyzárny hormón, jeho sekreciu inhibuje dopamín uvoľňovaný z hypotalamu
Funkcie	stimuluje sekrečnú premenu epitelu prsnej žľazy a tvorbu materského mlieka, v ováriách inhibuje dozrievanie folikulov a blokuje aktivitu aromatázy s následným znížením syntézy estradiolu
Indikácie	infertilita, poruchy menštruačného cyklu galaktorea, gynekomastia u mužov a detí, tumory a traumy v oblasti hypofýzy
Zvýšené	prolaktinómy, ektoická nádorová produkcia, lieky blokujúce dopamínové receptory (chlórpromazín, haloperidol, fenotiazíny, cimetidín, tricyklické antidepresíva, reserpín, metoclopramid, opiáty), hypotyroidizmus (TSH stimuluje produkciu PRL), silný stres a akútne ochorenia, u žien fyziologicky v gravidite, popôrodná laktácia
Znížené	panhypopituitarizmus, Sheehanov syndróm, dlhodobé podávanie dopamínu
Poznámka	<i>Makroprolaktinémia je prítomnosť vysokých hladín PRL bez ďalších náleзов a klinických príznakov. Je spôsobená väzbou molekúl PRL na IgG, ktoré vytvárajú biologicky neúčinné imunokomplexy, ale pre ich pomalé odstraňovanie z cirkulácie nadhodnocujú stanovenie PRL.</i>

### TEST Testosterón

Pôvod	hlavný androgén tvorený v semenníkoch/ováriách a nadobličkách, časť vzniká konverziou iných androgénov v tukovom tkanive a koži
Funkcie	vývoj a udržiavanie mužských sekundárnych pohlavných znakov, má anabolické účinky (zvyšuje svalovú hmotu a kostnú densitu), u žien ovplyvňuje rast pubického a axiálneho ochlpenia a rovnako ako u mužov ovplyvňuje libido
Indikácie	M: hypogonadizmus, infertilita, u chlapcov pri dif. dg. pubertas praecox Ž: akné, hirsutizmus, poruchy menštruácie, prejavy virilizácie
Zvýšené	hyperplázia a tumory testes, ovárií a nadobličiek, PCOS, Cushingov syndróm, po veľkej fyzickej námahe

Znížené	enzýmové defekty biosyntézy testosterónu, hypogonadizmy, hypertyreóza, abúzus drog, zlyhanie obličiek a pečene, ťažká malnutícia, lieky (napríklad ketokonazol), Klinefelterov syndróm
---------	--

Voľný TEST	Biologicky aktívna forma, stanovenie je určené na elimináciu vplyvov transportných proteínov na koncentráciu celkového TEST, napríklad pri cirhóze pečene, malnutícii.
------------	--

FAI	Index voľných androgénov – na posúdenie biologicky dostupného TEST: FAI (%) = (TST/SHBG)*100.
-----	---

### SHBG Globulín viažuci pohlavné hormóny

Pôvod	syntéza v pečeni
Funkcie	transportná bielkovina steroidných hormónov (testosterón, estradiol, estriol, estrón, DHEA a DHT) k cieľovým bunkám
Indikácie	hyperandrogénny syndróm, abnormálne hladiny TEST, ktoré sú klinicky nemé, výpočet indexu voľných androgénov (FAI)
Zvýšené	hypertyreóza, užívanie antikonceptív a antiepileptík, fyziologicky v gravidite a u starších mužov, cirhóza pečene, hepatitída
Znížené	obézni pacienti, hypotyreóza, pri zvýšených hladinách androgénov (PCOS), hirsutizme

### HCG Ľudský choriový gonadotropín

Pôvod	placenta – bunky syncytiotrofoblastu
Funkcie	stimuluje žlté teliesko k produkcii progesterónu (prvé 3 – 4 týždne), podporou angiogenézy zaisťuje dostatočné krvné zásobenie placenty, rast a diferenciáciu trofoblastu, potláča aktivitu makrofágov a materskú imunologickú reakciu na plod
Indikácie	včasný tehotenský test, určenie gestačného veku, v kombinácii s vaginálnym USG v diagnostike mimomaternicového tehotenstva
Zvýšené	gravidita, molahydatidóza, choriokarcinóm
Znížené	potrat, umelé prerušenie tehotenstva, mimomaternicové tehotenstvo
Poznámka	<i>Exogénne podaný HCG pretrváva 10 a viac dní (pri opakovaní nie je nárast hodnôt) – biochemická gravidita (často po IVF).</i>

### β-HCG Beta podjednotka HCG

Pôvod	placenta, nádory
Funkcie	spoločná podjednotka všetkých glandotropných hormónov hypofýzy, v non-trofoblastových nádoroch blokuje apoptózu a podporuje ich rast
Indikácie	prenatálny skríning – 1. trimester, nádorový marker
Zvýšené	prenatálny skríning 1. trimester: možná chromozómová patológia plodu (trizómia 21), gestačná trofoblastová choroba, choriokarcinóm, nádory zo zárodočných buniek (ovárium, testes), iné nádory (ca prsníka, bronchogénny, žalúdka, pečene, malígný melanóm)
Znížené	prenatálny skríning 1. trimester: trizómia 18, zamŕzaný potrat, ektoická gravidita

### DHEAS Dehydroepiandrosterón-sulfát

Pôvod	nadobličky, čiastočne semenníky
Funkcie	slabý androgén, v koži a tukovom tkanive sa premieňa na silnejšie androgény

Indikácie	Hirzutizmus a virilizácia (diferenciácia adrenálnej a ovariálnej príčiny), podozrenie na tumory nadobličiek, kongenitálna adrenálna hyperplázia, bilaterálna adrenokortikálna hyperplázia
Zvýšené	tumory nadobličiek, bilaterálna adrenokortikálna hyperplázia alebo KAH spojená s deficienciou 21-hydroxylázy, 11 $\beta$ -hydroxylázy, 3 $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenázy, syndróm polycystických ovárií
Znížené	insuficiencia kôry nadobličiek

17 OH PROG	17-hydroxyprogesterón
Pôvod	nadobličky, ovárium (c. luteum)
Funkcie	metabolit v biosyntéze steroidov, slabý androgén
Indikácie	diagnostika kongenitálnej adrenálnej hyperplázie, ACTH stimulačný test, monitorovanie pacientov po substitučnej terapii glukokortikoidmi
Zvýšené	kongenitálna adrenálna hyperplázia (KAH – deficit 21- alebo 11 $\beta$ -hydroxylázy), germinóm, hirzutizmus, ovariálne cysty a tumory, PCOS, virilizácia, steroidy
Znížené	odpoveď na liečbu KAH, mužský pseudohermafroditizmus, Addisonova choroba

AMH	Anti-Müllerov hormón
Pôvod	semenníky (aj mužského embrya), granulóza ovária
Funkcie	proteín dôležitý na vývoj embrya mužským smerom a produkciu pohlavných hormónov
Indikácie	odhad ovariálnej rezervy u žien s poruchou fertility, diagnostika predčasnej a oneskorenej puberty, PCOS, predčasné ovariálne zlyhanie, infertilita u mužov
Znížené	u mužov po puberte so stúpajúcim testosterónom, u žien klesá k nulovým hodnotám v menopauze

## Vyšetrenie ovariálnej dysfunkcie

### Primárna amenorea (oneskorená puberta)

Neprítomnosť vývoja sekundárnych pohlavných znakov u dievčat vo veku 12 – 13 rokov alebo u dievčat nad 16 rokov s inak normálnym pubertálnym vývojom vyžaduje podrobnejšiu diagnostiku. Najčastejšími príčinami v klesajúcom poradí sú: chromozómové abnormality vedúce k dysgenéze ovárií, hypotalamická dysfunkcia, anatomické anomálie vonkajších pohlavných orgánov, poruchy hypofýzy.

**Tabuľka 1.** Najčastejšie príčiny primárnej amenorey (2, 3)

Primárny hypogonadizmus	Sekundárny hypogonadizmus	Eugonadizmus
↓E2 + ↑ LH, FSH	↓E2 + ↓-N LH, FSH	NE2 + N LH, FSH
Chromozómové abnormality (Turnerov syndróm)	Hypotalamická dysfunkcia (anorexia, prísne diéty a cvičenie, stres, závažné ochorenia)	Anatomické vrodené abnormality (napríklad agenéza uteru)
Predčasné zlyhanie ovárií (normálny karyotyp)	Hypopituitarizmus Izolovaný deficit GnRH (vrodený) Hyperprolaktinémia (adenóm, antidepresíva) Estrogén secernujúce nádory Opiáty, kokain, anabolické steroidy Konštitučné/familiárne oneskorenie puberty	Intersex disorders

**Odporúčané laboratórne vyšetrenia:** FSH, LH, estradiol, prolaktín, testosterón, TSH a fT4. Nízke hodnoty E2 môžu potvrdiť chýbanie ovariálnej estrogénovej aktivity. Hodnoty FSH a LH rozlíšia hypogonadotropný a hypergonadotropný hypogonadizmus. Zvýšené hodnoty prolaktínu a/alebo abnormality TSH a fT4 môžu poukazovať na hypofyzárnu príčinu. Normálne hladiny hormónov u žien s primárnou amenoreou, ale inak normálnym vývojom pohlavných znakov môžu znamenať prítomnosť anatomických kongenitálnych abnormalít (tabuľka 1).

### Sekundárna amenorea a oligoamenorea

Sekundárna amenorea (vymiznutie predtým normálnej menštruácie na viac ako 3 mesiace) a oligoamenorea (MC dlhší ako 35 – 40 dní) sú po vylúčení gravidity a laktácie najčastejšie hypotalamického pôvodu alebo sú spôsobené syndrómom polycystických ovárií (PCOS) a predčasným zlyhaním ovárií (tabuľka 2).

**Odporúčané laboratórne vyšetrenia:** prolaktín a TSH na vylúčenie hyperprolaktinémie a hypothyreózy; FSH, LH a estradiol; testosterón pri podozrení na PCOS, prípadne iné androgény (viď nižšie).

U žien s nepravidelným krvácaním je vhodné stanoviť FSH, LH na 4. deň MC. Pri dlhodobej amenorei nie je pravdepodobná cyklická sekrécia gonadotropínov, preto časovanie odberu nie je potrebné. Rovnako sa odporúča odstup minimálne 2 týždne od predchádzajúcej estrogén-gestagénovej medikácie.

### Hyperandrogenizmy

Zvýšená produkcia androgénov u žien býva častou príčinou ovariálnej dysfunkcie. Jej prejavmi sú akné, hirzutizmus, virilizácia a poruchy plodnosti. Nadobličky a ovária produkujú slabé androgény (DHEAS, DHEA a androstenedión), ktoré sa v periférnych tkanivách (tuk a koža) premieňajú na silnejšie androgény. Priamy androgénny účinok má TEST a jeho biologicky aktívny metabolit dihydrotestosterón (DHT).

Príčiny hyperandrogenizmu u žien: syndróm polycystických ovárií (PCOS), kongenitálna adrenálna hyperplázia (KAH – neskorá forma, deficit 21-hydroxylázy), Cushingov syndróm, adrenálne alebo ovariálne tumory.

PCOS je najčastejšou endokrinnou poruchou u žien vo fertilnom veku a jeho podstatou je porucha selekcie dominantného folikulu ústiaca do anovulácie. PCOS je diagnostikovaný na základe prítomnosti všetkých troch AES kritérií (2006):

- klinické alebo biochemické známky hyperandrogenizmu
- ovariálna dysfunkcia (oligoamenorea alebo anovulácia) a/alebo polycystické ovária potvrdené USG vyšetrením
- vylúčenie iných príčin nadbytku androgénov (5)

**Tabuľka 2.** Laboratórne nálezy pri častých príčinách sekundárnej amenorey (4)

Porucha	FSH, LH	E2	PRL	TEST
Zlyhanie ovárií (predčasné, menopauza)	↑	↓	N	N
PCOS	N	N	N(↑)	N-↑ + ↑FAI
Hypotalamická (↓hmotnosti, extrémne cvičenie, stres, kontraceptíva)	↓-N	↓	N	N
Hyperprolaktinémia	N-↓	↓	↑	N

**Tabuľka 3.** Odporúčaný diagnostický protokol na laboratórne vyšetrenie PCOS

Úvodné testy: potvrdenie hyperandrogenémie a vylúčenie iných endokrinných príčin ovariálnej insuficiencie: **TEST, SHBG, PRL, TSH, ft4, FSH, LH**

Následné testy: ak TEST je opakovane > 4 nmol/l

určiť rozsah hyperandrogenizmu a vylúčiť KAH alebo Cushingov syndróm **androstendión, DHAES, 17-OH PROG, kortizol v moči**

potvrdiť KAH: ak 17-OH PROG > 6 nmol/l

**ACTH test so stanovením 17-OH PROG v 0. a 60. minúte močové steroidy** (17-OH pregnenolón, pregnantriol)

vylúčiť androgénsecernujúce nádory: **TEST** pred a 48 hodín po dexametazóne (2 mg/d)

Doplňujúce vyšetrenia:

AMH – marker počtu a veľkosti ovariálnych folikulov (SN 92 %, SP 67 %)

Glykémia, o-GTT, inzulín nalačno – dôkaz inzulínovej rezistencie (skrining DM 2)

**Tabuľka 4.** Interpretácia S-PROG u fertilyžných žien s normálnym menštruačným cyklom

#### S-PROG stanovený v strede luteálnej fázy v 3 rôznych cykloch

> 30 nmol/l      10 – 30 nmol/l      < 10 nmol/l

potvrdenie ovulácie      možný defekt luteálnej fázy      anovulačný cyklus

K biochemickým známkam PCOS patria zvýšené hladiny TEST a LH, kým FSH býva normálny alebo znížený. Pomer LH/FSH sa pri PCOS na rozdiel od zdravých jedincov zvyšuje. Okrem TEST môžu byť zvýšené hladiny androstendiónu a DHEA, ktoré sú aj ovariálneho pôvodu. Naopak, DHEAS je len nadobličkového pôvodu, pri PCOS býva zvýšený len u 20 % žien. TEST nemusí byť zvýšený u žien s minimálnymi klinickými príznakmi. Príklad diagnostického protokolu uvádza tabuľka 3.

### Vyšetrenia pri poruchách plodnosti

Podrobnejšie vyšetrenie ženy sa spravidla uskutočňuje, ak k oplodneniu nedôjde počas 12 mesiacov u ženy mladšej ako 35 rokov alebo počas 6 mesiacov u ženy staršej ako 35 rokov. Počiatkové vyšetrenia majú za úlohu potvrdiť prítomnosť ovulácie.

Stanovenie **progesterónu** má byť vykonané 7 dní pred očakávanou menštruáciou (napríklad v 21. deň pravidelného 28-dňového MC) a o ovulácii svedčia hodnoty PROG nad 30 nmol/l (tabuľka 4). U žien s predĺženými cyklami by mal byť PROG stanovený v 21. deň cyklu a potom každých sedem dní až do objavenia sa menštruácie (alebo sedem dní pred očakávanou menštruáciou, ak sú cykly predĺžené, ale pravidelné).

**FSH, LH a estradiol** by mali byť stanovené na 2. – 6. deň MC, zvýšené hodnoty FSH môžu poukazovať na zníženú ovariálnu rezervu a možnosť predčasného ovariálneho zlyhania. Ovariálna nedostatočnosť predstavuje kontinuum porúch, ktoré možno rozdeliť na štyri klinické stavy (tabuľka 5).

### Posúdenie ovariálnej rezervy

Vyšetrenie je určené pre ženy nad 35 rokov, najmä po chirurgických výkonoch na vaječníkoch, alebo ak neodpovedajú na exogénnu stimuláciu gonadotropínmi. Medzi základné biochemické testy, ktoré majú odhaliť známky starnutia ovárií, patrí vyšetrenie FSH a anti-Müllerovho hormónu (AMH). AMH odráža veľkosť a počet primordiálnych folikulov a je včasným

**Tabuľka 5.** Stupne ovariálnej nedostatočnosti

Stupeň	m. cyklus	FSH, LH	fertilita
Okultná insuficiencia	normálny	normálne	znížená
Biochemická insuficiencia	abnormálny	zvýšené	znížená
Manifestná insuficiencia	abnormálny	zvýšené	znížená
Predčasná menopauza	chýba	zvýšené	žiadna

**Tabuľka 6.** Hodnotenie ovariálnej rezervy (7)

Hodnotenie	FSH	AMH
výborná	< 6,0	> 3
dobrá	6 – 9	> 1
znížená	10 – 13	1 – 0,3
nízka	> 13	< 0,3
Predikcia ↓ ovariálnej odpovede po stimulácii	SN 10 – 80 % SP 83 – 100 %	SN 40 – 97 % SP 78 – 92 %

Doplňujúce vyšetrenia u mladších žien (do 30 rokov): karyotyp na vylúčenie Turnerovho syndrómu, ak je karyotyp normálny, autoprotilátky na vylúčenie autoimunitného ochorenia.

SN – senzitivita, SP – špecifita

prediktorom poklesu ovariálnej funkcie. V súvislosti s posúvaním gravidity do vyšších vekových skupín je stanovenie AMH citlivejším a včasnejším indikátorom predčasného ovariálneho útlmu ako FSH. Ženy s vyššou hladinou AMH a nižšou hladinou FSH v krvi majú väčšiu šancu na úspešnú ovariálnu stimuláciu pri IVF (tabuľka 6) (6).

### Vyšetrenie v perimenopauze a menopauze

Pre perimenopauzu je typický nepravidelný MC v trvaní minimálne 1 rok. Hladiny hormónov v tomto období výrazne kolíšu, preto jediné vyšetrenie nestačí na jej potvrdenie. Diagnóza perimenopauzy je zvyčajne klinická, hladiny **FSH** (odber na 2. – 6. deň, ak je cyklus zachovaný) sú zvýšené > 30 IU/l. Vyšetrenie hormónov na diagnostiku menopauzy alebo monitorovanie pri substitučnej hormonálnej liečbe nie je rutinne odporúčané. V špecifických situáciách, keď amenorea nie je relevantným symptómom menopauzy, napríklad u žien, ktoré nedávno prestali užívať orálnu antikoncepciu alebo ktoré podstúpili hysterektómiu, sa odporúča stanovenie FSH.

### Vyšetrenie fertilyžných hormónov u muža

Medzi najčastejšie indikácie vyšetrenia fertilyžných hormónov u mužov patrí hypogonadizmus, gynekomastia, poruchy plodnosti a erektilná dysfunkcia. Bez jasného porozumenia genetiky, fyziológie a komplexnej regulácie reprodukčného systému je vyšetrenie často neefektívne.

### Poruchy plodnosti a mužský hypogonadizmus

Endokrinné príčiny zníženej fertility sú prítomné asi u 20 % mužov. U eugonadálneho muža s normálnym počtom spermíí spravidla nie je potrebné vyšetrenie hormónov. U muža s oligospermieou je potrebné vyšetriť LH, FSH a testosterón na diferenciálnu diagnostiku primárneho (hypogonadotropného) a sekundárneho (hypergonadotropného) hypogonadizmu (tabuľka 7).

**Tabuľka 7.** Najčastejšie príčiny hypogonadizmu u muža (upravené podľa 8)

Primárny hypogonadizmus	Sekundárny hypogonadizmus
↓TEST + ↑ LH, FSH	↓TEST + ↓ -N LH, FSH
Klinefelterov syndróm (zvyčajne XXY47)	Kallmanov syndróm – mutácia génu Kal(Xp22,3)
Androgénová rezistencia	Hypotalamická dysfunkcia/ poškodenie
Poruchy syntézy androgénov	Hypopituitarizmus, izolovaný deficit GnRH
Anorchia alebo kryptorchizmus	Hyperprolaktinémia (adenóm, antidepressíva)
Vírusové – epididymitída	Cushingov syndróm
Systémové ochorenia (hemochromatóza)	Opiáty, kokaín, anabolické steroidy
Torzia semenníkov, trauma	Malnutriícia, závažné ochorenia
Lieky, alkohol	Nadmerná fyzická námaha, stres
	Estrogén secernujúce nádory
	Konštitučné oneskorenie puberty

**Tabuľka 8.** Niektoré príčiny gynekomastie a odporúčané laboratórne vyšetrenia

Predpokladaná diagnóza	Vyšetrenia
Hypogonadizmus (primárny, sekundárny)	TEST, SHBG, LH, FSH
Drogy a lieky (marihuana, metadon, tricyklické antidepressíva, metronidazol, spironolaktón, estrogény)	Toxikologický skrining len pri nejasej anamnéze
Hypertyreóza	TSH, FT4
Cushingov syndróm	Kortizol v sére a v moči, ACTH
Kongenitálna adrenálna hyperplázia	17 OH progesterón
Hyperprolaktinémia	PRL
Nádory (testikulárne, adrenálne, bronchy, pečeň)	HCG, E2
Chronické zlyhávanie obličiek a pečene	obličkové a pečeneňové testy

**Interpretácia:** Odber na stanovenie testosterónu by sa mal vykonať ráno, keďže hodnoty popoludní a večer sú signifikantne nižšie. Koncentrácia TEST býva ovplyvnená zmenami SHBG, preto by sa mal u mužov s patologickými koncentraciami SHBG alebo nízkym celkovým TEST vypočítať index voľného testosterónu (FAI).

Ak je TEST hraničný alebo nízký, malo by sa vyšetrenie zopakovať so súčasným stanovením LH na diferenciáciu medzi primárnym a sekundárnym hypogonadizmom. Ak je hodnota LH nízka, mal by sa stanoviť aj prolaktín, FSH u mužov sa vyšetruje len v súvislosti s poruchami plodnosti. Nečakane vysoké koncentrácie LH, FSH môžu byť dôsledkom ich pulzného uvoľňovania.

## Gynekomastia

Asi 75 % prípadov gynekomastie spôsobujú poruchy vedúce k nerovnováhe medzi androgénmi a estrogénmi (tabuľka 8). Tieto zahŕňajú najmä zníženú tvorbu androgénov pri hypogonadizme alebo zvýšenú tvorbu estrogénov rôznymi endokrinne aktívnymi nádormi, ktoré buď priamo syntetizujú estrogény, alebo secernujú HCG (testikulárne tumory), ktorý stimuluje tvorbu estrogénov. Lieky tvoria asi 20 % všetkých príčin gynekomastie.

**Laboratórne vyšetrenia:** testosterón, ak je TEST nízký aj LH, estradiol a HCG.

## Predanalytické podmienky

**Odber na všetky hormóny:** sérum v skle alebo plaste, u premonopauzálnych žien uviesť deň cyklu.

Vyšetrenie sa musí vykonať ešte v deň odberu a materiál spracovať do 8 hodín. V prípade uskladnenia musia byť splnené podmienky 2 – 8 °C maximálne 2 dni, v prípade zmrazenia -20 °C po obdobie 1 mesiac.

17-hydroxyprogesterón: odber vykonať ráno, u menštruujúcich žien vo folikulárnej fáze.

SHBG: odber vykonať nalačno.

Prolaktín: odber vykonať 3 hodiny po prebudení (optimálne medzi 8.00 – 10.00 hodinou).

## Interferencie

Hemolýza: AMH

Lipémia: β-HCG

## Záver

Laboratórne vyšetrenie hormonálneho stavu organizmu predstavuje dôležitú súčasť vyšetrení v diferenciálnej diagnostike gynekologických a andrologických endokrinopatií. Porozumenie fyziológie a patofyziológie je kľúčovým pri požadovaní vyšetrenia pohlavných hormónov v pravý čas a na správnu interpretáciu výsledkov.

## Literatúra

- Walace AM, Sattar N. The changing role of clinical laboratory in the investigation of polycystic ovarian syndrome. *Clin. Biochem Rev.* 2007;28(8):79–92.
- Václavová Z, Borovský M, Payer J. Algoritmus hormonálnych vyšetrení v diferenciálnej diagnostike gynekologických endokrinopatií. *Praktická gynekológia.* 2002;3:23–26.
- Pinkerton JV. Amenorrhoea. The Merck Manuals [online]. Available from: <www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/menstrual-abnormalities.>
- Reproductive hormones: The right test at the right time, for the right patient [online]. Available from: <http://www.bpac.org.nz/BT/2013/February/docs/best\_tests\_feb2013\_reproductive\_hormones\_pages\_12-22.pdf.>
- Azziz R, et al. Position statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndromes a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(11):4.
- Rebar RW. *Decreased Ovarian Reserve* [online]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/infertility.>
- Ovarian reserve testing. Committee Opinion No. 618. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ObstetGynecol.* 2015;125:268–73.
- Kreze A, et al. *Všeobecná a praktická endokrinológia.* Bratislava: Academic Electronic Press, s. r. o.; 2004: 430–441.

**MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice  
eva.durovcova@medirex.sk

## Referenčné hodnoty

				<b>Muži</b>	<b>Ženy</b>
Folikulotropný hormón	S-FSH	IU/l	6 D	0,1 – 4,5	0,1 – 4,5
			1 M	0,1 – 22,2	0,1 – 22,2
			5 R	0,20 – 2,80	0,20 – 11,1
			10 R	0,40 – 3,80	0,30 – 11,1
			13 R	0,4 – 4,6	2,1 – 11,1
			17 R	1,5 – 12,9	ako dospelé
			99 R	1,5 – 12,4	
			Fáza	folikulárna: 3,5 – 12,5	
				ovulácia: 4,7 – 21,5	
				luteálna: 1,7 – 7,7	
postmenopauza: 26,0 – 135,0					
Luteinizačný hormón	S-LH	IU/l	1 M	0 – 7,8	0 – 7,8
			1 R	0 – 0,40	0 – 0,40
			5 R	0 – 1,30	0 – 0,50
			10 R	0 – 1,40	0 – 3,10
			13 R	0,1 – 7,8	0 – 11,9
			17 R	1,3 – 9,8	ako dospelé
			99 R	1,7 – 8,6	
			Fáza	folikulárna: 2,4 – 12,6	
				ovulácia: 14,0 – 95,6	
				luteálna: 1,0 – 11,4	
postmenopauza: 7,7 – 58,5					
17-beta-estradiol	S-E2	pmol/l	99 R	99 – 192	
			Fáza	folikulárna: 98 – 571	
				ovulácia: 177 – 1 153	
				luteálna: 122 – 1 094	
postmenopauza: 18,4 – 183					
Progesterón	S-PROG	nmol/l		0,7 – 4,3	
			Fáza	folikulárna: 0,6 – 4,7	
				ovulácia: 2,4 – 9,4	
				luteálna: 5,3 – 86,0	
				postmenopauza: 0,3 – 2,5	
Prolaktín	S-PRL	ug/l		2,1 – 17,7	
			netehotné		2,8 – 29,2
			tehotné		9,7 – 208,5
			postmenopauza		1,8 – 20,3
Testosterón	S-TST	nmol/l	štádium puberty 1	0 – 0,09	0 – 0,2
			štádium puberty 2	0 – 15,0	0 – 0,36
			štádium puberty 3	2,25 – 26,5	0 – 0,8
			štádium puberty 4	6,25 – 26,5	0 – 0,9
			štádium puberty 5	6,5 – 30,6	0,16 – 1,33
			18 – 50 R	9,0 – 29,0	0,29 – 1,67
			nad 50 R	7,0 – 26,0	0,1 – 1,42

Testosterón voľný	S-FTST	pmol/l	19 R	0,7 – 147,5	0 – 10,8
			39 R	30,9 – 147,5	0 – 10,8
			59 R	22,9 – 104,1	0 – 9,0
			99 R	17,0 – 75,0	0 – 6,2
SHBG	S-SHBG	nmol/l	50 R	16,5 – 56,0	25 – 122
			99 R	19,0 – 76,0	17 – 125
Humánny choriogonad. hormón (total+β)	S-HCG	IU/l	negravidné		0 – 2,6
			premenopauza		0 – 5,3
			postmenopauza		0 – 8,3
Voľná beta podjednotka HCG (free-β-HCG)	S-f-β-HCG	IU/l	10. t	21,01 – 184,68	
			11. t	18,74 – 143,10	
			12. t	16,26 – 131,86	
			13. t	12,32 – 86,32	
Dehydroepiandrosterón-sulfát	S-DHEA-S		1 T	2,93 – 16,5	2,93 – 16,5
			1 M	0,86 – 11,7	0,86 – 11,7
			1 R	0,09 – 3,35	0,09 – 3,35
			4 R	0 – 0,53	0 – 0,53
			9 R	0,08 – 2,31	0,08 – 2,31
			14 R	0,66 – 6,70	0,92 – 7,60
			19 R	1,9 – 13,4	1,8–10,0
			24 R	5,7 – 13,4	4,0 – 11,0
			34 R	4,3 – 12,2	2,7 – 9,2
			44 R	2,4 – 11,6	1,7 – 9,2
			54 R	1,2 – 9,0	1,0 – 7,0
			64 R	1,4 – 8,0	0,5 – 5,6
			74 R	0,9 – 6,8	0,3 – 6,7
			99 R	0,4 – 3,3	0,3 – 4,2
17-hydroxyprogesterón	S-17OHPRO	nmol/l	3 M	1,48 – 12,39	1,48 – 12,39
			6 M	0,48 – 5,47	0,48 – 5,47
			12 M	0,64 – 7,44	0,64 – 7,44
			9 R	0,49 – 2,24	0,47 – 3,08
			14 R	1,10 – 5,91	0,80 – 5,26
			99 R	1,5 – 7,2	
			Fáza	folikulárna	0,97 – 4,45
				luteálna	0,76 – 8,79
				menopauza	0,56 – 2,15
Anti-Müllerov hormón	AMH	ug/l	do puberty	3,8 – 160	0 – 9,0
			fertilné obdobie	1,3 – 15	0 – 13
			postmenopauza		0,00
			Hodnotenie ovariálnej rezervy	Vysoké hodnoty	> 3,0
				Normálne	> 1,0
				Nízke	0,3 – 1,0
	Veľmi nízke	< 0,3			

## Indikačné obmedzenia

VšZP			UNION		
test	Odbornosť lekára	Frekvencia	Odbornosť lekára	Frekvencia	
<b>FSH</b>	001; 009; 017; 019; 043; 064; 153; 289	3/M	001; 009; 017; 019; 043; 064; 153; 289	1/M	
<b>LH</b>	001; 008; 009; 012; 017; 019; 043; 064; 153; 289	3/M	001; 008; 009; 012; 017; 019; 043; 064; 153; 289	2/M	
<b>E2</b>	009; 064; 153; 289		009; 017; 064; 153; 289	2/D	
<b>PROG</b>	009; 017; 064; 153; 289	2/M	009; 017; 064; 153; 289	2/M	
<b>PRL</b>	001; 005; 007; 009; 017; 019; 037; 043; 047; 064; 153; 289; 591	1/M	001; 005; 007; 009; 017; 019; 037; 043; 047; 064; 153; 289; 591	1/M	
<b>TEST</b>	001; 005; 007; 008; 009; 012; 017; 018; 019; 062; 064; 109; 153; 289; 302; 322	1/M	001; 007; 008; 009; 012; 017; 018; 019; 062; 064; 109; 153; 289; 302; 322	1/M	
<b>SHBG</b>	009; 012; 064; 067; 153; 289	1/M	009; 012; 064; 067; 153; 289	1/M	
<b>HCG</b>	001; 007; 008; 009; 010; 012; 017; 019; 025; 043; 047; 062; 064; 109; 153; 229; 289; 302; 319; 322; 591; 323	2/Š	www.union.sk „Onkomarkery“ Ženy: 009; 017; 019; 031; 043; 047; 229; 591 Muži: 012; 109; 019; 031; 043; 047; 319; 322; 591	3/M	
<b>DHEAS</b>	001; 007; 009; 017; 018; 060; 064; 130; 153; 289	1/M	001; 007; 009; 017; 018; 060; 064; 130; 153; 289	1/M	
<b>17 OH PROG</b>	001; 007; 008; 009; 060; 064; 153	6/Š	001; 007; 008; 009; 060; 064; 153	2/M	
<b>AMH</b>	009; 289; 062	neuvádza	009; 017; 289; 062	1/M	



# Monoklonové gamapatie – laboratórne vyšetrenia v diagnostike a monitorovaní

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

MEDIREX, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Monoklonové gamapatie (MG) predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré charakterizuje klonálna proliferácia plazmocytov, plazmocytoidných lymfocytov alebo diferencovaných B-lymfocytov produkujúcich monoklonový proteín (M-proteín). Najvýznamnejším reprezentantom malígnych MG a druhou najčastejšou hematologickou malignitou je mnohopočetný myelóm (multiple myeloma – MM). Vyšetrenia sérových proteínov, molekulových markerov a genetických profilov umožňujú diagnostikovať prítomnosť MG, monitorovať priebeh asymptomatickej fázy ochorenia, stratifikovať pacientov s vysokým rizikom progresie do symptomatického ochorenia. Ich ďalšie využitie je pri posúdení prognózy ochorenia a terapeutickú odpovede u liečených pacientov.

**Kľúčové slová:** monoklonová gamapatia, monoklonový proteín, voľné ľahké reťazce, laboratórne prognostické markery, monitorovanie liečebnej odpovede

## Monoclonal gammopathies – laboratory tests used in diagnostics and monitoring

Monoclonal gammopathies (MG) represent various conditions with typical clonal proliferation of lymphoid or plasma cells with an increased production of monoclonal immunoglobulin (M-protein). Multiple myeloma (MM) is the most important MG and the second most frequent haematological malignancy. Testing of serum proteins, molecular markers and genetic profiles are used for many purposes, including diagnostics of MG, monitoring of asymptomatic phase of the disease, risk stratification of patients, assessing of prognosis, and therapeutic response in treated patients.

**Key words:** monoclonal gammopathy, monoclonal protein, free light chains, prognostic laboratory markers, monitoring of therapeutic response

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 25–29

## Úvod

Klasifikácia založená na biologickom potenciáli patologického bunkového klonu tradične rozlišuje malígne a benígne MG (tabuľka 1). Premalígne štádium ochorenia, tzv. monoklonová gamapatia nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS), sa prejavuje len patologickým laboratórnym nálezom M-proteínu. Rozdelenie MG na asymptomatické a symptomatické je založené na prítomnosti známk orgánového poškodenia, ktoré sa detegujú najmä pomocou laboratórných nálezov. Diagnostické kritériá mnohopočetného myelómu, najvýznamnejšej MG, sumarizuje tabuľka 2.

Laboratórna diagnostika MG zahŕňa široké spektrum hematologických, biochemických, imunologických, cytologických a genetických vyšetrení. Cieľom laboratórnej diagnostiky je:

1. potvrdenie klonálnej expanzie plazmocytov
2. dôkaz akéhokoľvek orgánového poškodenia
3. vyšetrenie prognostických markerov – pri voľbe terapie a pri určení dlhodobej prognózy
4. monitorovanie progresie ochorenia alebo účinku liečby

**Tabuľka 2.** Diagnostické kritériá pre MG (1)

MGUS	Asymptomatický myelóm	Symptomatický myelóm
M-proteín v sére < 30 g/l	M-proteín v sére ≥ 30 g/l	M-proteín v sére a/alebo v moči (bez špecifikácie koncentrácie)
Počet monoklonových plazmocytov v KD < 10 %	a/alebo počet monoklonových plazmocytov v KD ≥ 10 %	Počet monoklonových plazmocytov v KD ≥ 10 % alebo biopsicky potvrdený plazmocytóm
Neprítomné prejavy orgánového poškodenia	Neprítomné prejavy orgánového poškodenia	Imunofenotypizácia: > 90 % plazmocytov s patologickým fenotypom
Neprítomné iné B-lymfoproliferatívne ochorenie, AL-amyloidóza, LCDD/HCDD		Prítomné prejavy orgánového poškodenia CRABI
		„nesekrečný myelóm“: Počet monoklonových plazmocytov v KD ≥ 10 % bez M-proteínu v sére/moči + známky orgánového poškodenia

**Tabuľka 1.** Rozdelenie monoklonových gamapatí

<b>1. Monoklonové gamapatie nejasného významu – MGUS: IgG, IgA, IgM-MGUS, VLr-MGUS</b>
<b>2. Malígne</b>
<b>A Mnohopočetný myelóm (IIMM – myelóm s intaktným Ig)</b>
<b>B Variantné formy myelómu:</b> lankoreťazcový myelóm, nesekrečný myelóm, solitárny plazmocytóm, extramedulárny plazmocytóm, plazmocytová leukémia
<b>C Malígne lymfoproliferatívne ochorenia:</b> Waldenströмова makroglobulinémia, malígne lymfómy, chronická lymfatická leukémia
<b>D Choroby spojené s ukladaním monoklonových Ig/VLr:</b> Systémová AL-amyloidóza (predtým primárna) LCDD/HCDD – choroba z ukladania ľahkých/ťažkých reťazcov
<b>E POEMS (osteosklerotizujúci myelóm)</b>

## Detekcia monoklonového proteínu

- Celkové bielkoviny v sére:** hyperproteinémia nad 90 g/l môže byť prvou známkou možnej MG.
- Imunoglobulíny kvantitatívne:** stanovuje sa sumárna koncentrácia polyklonových aj monoklonových imunoglobulínov (M-Ig). Pri vysokých koncentráciách M-Ig je nutné sérum riediť, čo vedie k nadhodnoteniu stanovenia, najmä pri IgM. U väčšiny pacientov so symptomatickým MM je prítomná supresia polyklonových imunoglobulínov.
- Elektroforéza sérových bielkovín** umožňuje detekciu M-gradientu od veľkosti cca 1,0 g/l. Gradient je najčastejšie tvorený kompletnou molekulou M-Ig alebo len jej stavebnými súčasťami – ľahkými reťazcami. **Denzitometrický odhad veľkosti M-proteínu** nekoreluje vždy s kvantitou celkových Ig (rôzna afinita farbiva k monoklonovej bielkovine, nadhodnotenie celkových Ig).  
*Príčiny falošnej negativity:* malé gradienty splyvajúce s beta- a alfa2-globulínmi, atypické difúzne gradienty v dôsledku tvorby dimérov alebo polymérov IgM a IgA alebo agregátov IgG, tvorba komplexov M-proteínu s ostatnými bielkovinami séra.  
*Príčiny falošnej pozitivity:* fibrinogén, hemopexín – hemoglobínový komplex.
- Imunofixačná elektroforéza v sére** umožňuje pomocou antisér proti ťažkým a ľahkým reťazcom určiť triedu monoklonového imunoglobulínu (G, A, M, prípadne D, E) a antigénny typ ľahkého reťazca (kappa a lambda). Imunofixácia sa vykonáva vždy pri nízkosekrečných formách MG, napríklad AL-amyloidózy, ako aj liečených pacientov, u ktorých pomocou elektroforézy nie je možné detegovať nízku koncentráciu M-proteínu. Citlivosť metódy je okolo 0,2 g/l.
- Voľné ľahké reťazce kappa a lambda v sére (VLR):** patologický pomer svedčí o prítomnosti klonálnej expanzie plazmocytov alebo ich progenitorov, prípadne o supresii nepostihnutého (uninvolved) ľahkého reťazca v priebehu ochorenia alebo po liečbe. Koncentrácia v sére závisí od rovnováhy medzi ich produkciou plazmocytmi a obličkovým klírensom. Na posudzovanie monoklonality u pacientov so zníženou GF sa používajú modifikované referenčné intervaly pomeru kappa/lambda (tabuľka 3). Vyšetrenie je indikované najmä v diagnostike MG s tvorbou prevažne voľných ľahkých reťazcov (AL-amyloidóza, ľahkoreťazcový a nesekrečný myelóm), ktorých detekcia pomocou elektroforézy a imunofixácie je problematická. **V skriningu MG** je vyšetrenie VLR v kombinácii s elektroforézou v sére vhodnejšou a citlivejšou metódou, ktorá nahrádza problematický a nepohodlný zber moču (3).
- Imunofixačná elektroforéza v moči:** umožňuje identifikovať prítomnosť monoklonových ľahkých reťazcov (Benceova-Jonesovej proteinúria) a intaktného monoklonového Ig ako prejav neselektívnej glomerulovej proteinúrie pri ťažšom poškodení obličiek. Podľa súčasných odborných odporúčaní na diagnostiku a liečbu MM a príbuzných MG je u všetkých pacientov s **diagnostikovaným ochorením** požadované aj imunofixačné vyšetrenie 24-hodinového moču (1, 4). Dôkaz patologických koncentrácií v moči (spolu s kvantitou VLR v sére) má diagnostický význam najmä pri MG, pre ktoré je charakteristická len tvorba VLR – ľahkoreťazcový myelóm, nesekrečný myelóm, AL-amyloidóza.

**Tabuľka 3.** Interpretácia výsledkov stanovenia VLR (2)

Parameter	VLR kappa	VLR lambda	Pomer κ/λ
Normálny rozsah	3,3 – 19,4 mg/l	5,5 – 26,3 mg/l	0,26 – 1,65
Monoklonové gamapatie κ	zvýšené	Normál/znížené	zvýšené
Monoklonové gamapatie λ	normálne/ znížené	zvýšené	znížené
Bi/oligoklonové ochorenia	zvýšené	zvýšené	rôzny*
Polyklonové ochorenia	zvýšené	zvýšené	normálny
Renálne poškodenie	zvýšené	zvýšené	ľahko zvýšený
Referenčné hodnoty – nefrologickí pacienti**			0,37 – 3,1
Supresia kostnej drene	znížené	znížené	normálny

\*závisí od pomeru koncentrácií VLR, \*\*prijaté špecifické referenčné hodnoty

- Prietoková cytometria:** stanovenie percentuálneho zastúpenia, fenotypu a klonality plazmatických buniek (PB) a určenie percentuálneho podielu abnormálnych buniek z celkového počtu PB umožňuje rozlíšenie najmä medzi:

- MGUS, myelómom a reaktívnou plazmocytózou
- IgM myelómom a inými IgM produkujúcimi lymfoproliferatívnymi ochoreniami

Najvhodnejšími identifikátormi plazmatických buniek sú antigény CD38 a CD138. Na posúdenie patológie jednotlivých subpopulácií PB sa vyžaduje multifarebná prietoková cytometria doplnená aj o ďalšie potenciálne aberantné markery, ktorá umožňuje odhaliť aj veľmi malý patologický klon medzi normálnymi PB (5).

**Hodnotenie:** Nález ≥ 95 % patologických PB s aberantným fenotypom svedčí o MM (6).

Normálny fenotyp: CD19+CD56-

Aberantné fenotypy: CD19-CD56+, CD19-CD56-, resp. CD19+CD56+

Medzi ďalšie znaky aberantného fenotypu patrí:

- znížená expresia CD19, CD27, CD38 CD45 a CD81
- zvýšená expresia CD28, CD33, CD56, CD200
- asynchrónna expresia CD20 a CD117

Na **určenie klonality** sa stanovuje pomer cytoplazmatických ľahkých reťazcov kappa/lambda, ktorý je v polyklonových PB v rozmedzí 0,3 – 3,0. Stanovenie cytoplazmatickej expresie reťazcov kappa a lambda je nevyhnutné v nejasných prípadoch, na vylúčenie pacientov bez MG, pri MGUS a asymptomatickom MM, ako aj pri analýze minimálnej reziduálnej choroby.

*Limitácia:* V porovnaní s konvenčnou mikroskopiou je percento PB detegované prietokovou cytometriou podhodnotené v dôsledku hemodilúcie vzorky kostnej drene a deplécie lipido-adhezívnych plazmocytov.

## Dôkaz orgánového postihnutia

Na odhalenie orgánových komplikácií (tabuľka 4) slúžia laboratórne vyšetrenia: kompletný KO, urea, kreatinín, GF, Ca, albumín, LD, CRP, Ig GAM kvantitatívne, VLR.

Nové revidované kritériá IMGW (international Myeloma Working Group, 2014) pre diagnostiku mnohopočetného myelómu zahŕňajú 3 nové validované biomarkery, ktoré sa pridávajú k tradičným markerom orgánového postihnutia a umožnia skupine rýchlo progredujúcich pacientov s asymptomatickým (smoldering) myelómom profitovať z včasnejšej liečby (8).

**Tabuľka 4.** CRAB – kritériá poškodenia orgánov myelómom podľa IMWG, 2003 (1)

C	Hyperkalciémia	S-Ca > 2,75 mmol/l (alebo 0,25 mmol/l nad horný limit RI)
R	Renálne zlyhanie	S-kreatinín > 177 µmol/l
A	Anémia	Hemoglobín < 100 g/l alebo 20 g/l pod dolný limit
B	Kostné zmeny	Osteolytické ložiská (denzitometria – NMR alebo CT)
	Iné	Symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, opakované bakteriálne infekcie (> 2 za 12 mesiacov)

**Tabuľka 5.** Klinické štádia MM podľa ISS, 2005

Klinické štádium	β2-mikroglobulín (mg/l)	Albumín (g/l)
I	< 3,5	≥ 35
II	< 3,5 alebo 3,5 – 5,5	< 35 a ≥ 35
III	> 5,5	

**Tabuľka 6.** Model stratifikácie rizika progresie ochorenia pri MGUS

Riziková skupina	Relatívne riziko (%)	Riziko za 20 rokov (%)
Nízke riziko (M-proteín < 15 g/l, IgG izotyp, normálny pomer VLR)	1	5
Mierne riziko (1 faktor patologický)	5,4	21
Stredné riziko (2 faktory patologické)	10,1	37
Vysoké riziko (3 faktory patologické)	20,8	58

**Tabuľka 7.** Klasifikácia symptomatického myelómu podľa prítomnosti chromozómových aberácií (11)

Vysoké riziko (25 % pacientov)	Štandardné riziko (75 % pacientov)
Delécia 17p13	Ostatné aberácie
(4;14)	Hyperdiploidia
t(14;16)	t(11;14)
Delécie 13	t(6;14)
Hypodiploidie	

Prítomnosť aspoň jedného z nasledujúcich troch kritérií postačuje pre diagnózu MM bez ohľadu na prítomnosť markerov CRAB:

- zastúpenie klonálnych buniek v kostnej dreni ≥ 60 %
- pomer postihnutý/nepostihnutý VLR ≥ 100
- viac ako jedna lézia nad 5 mm zistená pomocou MRI

IMWG upozornila aj na ďalšie sľubné biomarkery, ktoré by v budúcnosti mohli byť súčasťou diagnostických kritérií pre mnohopočetný myelóm:

- výskyt abnormálneho imunofenotyp plazmatických buniek ≥ 95%;
- imunosupresia normálnych imunoglobulínov;
- progresia asymptomatického myelómu v podobe nárastu M-proteínu o ≥10 % v dvoch po sebe idúcich vyšetreniach v priebehu 6 mesiacov;
- cytogenické subtypy t(4;14), 1q amp alebo del 17p;
- nevysvetlený pokles GF o ≥25 % plus nárast proteinúrie alebo koncentrácie VLR v sére.

## Vyšetrenie prognostických markerov

**1. Medzinárodný stážovací systém** na určovanie klinických štádií myelómu – International Staging System for Multiple Myeloma (8), je založený na jednoduchých a široko dostupných laboratórnych vyšetreniach – sérových koncentráciách **β2-mikroglobulínu a albumínu** (tabuľka 5).

**2. Voľné ľahké reťazce kappa a lambda v sére:** patologická koncentrácia VLR je nepriaznivým prognostickým faktorom pri väčšine MG, nevynímajúc MGUS (tabuľka 6). Koncentrácia monoklonových VLR koreluje nielen s veľkosťou nádorovej hmoty, ale aj s rizikom obličkového poškodenia. V monitorovaní priebehu ochorenia alebo efektu liečby sa odporúča okrem pomeru VLR sledovať aj absolútnu koncentráciu postihnutého typu reťazca alebo diferenciu medzi postihnutým a nepostihnutým reťazcom, ktorá lepšie odráža veľkosť nádorovej hmoty (4).

**3. Prietoková cytometria:** participuje pri určení rizika progresie u pacientov s MGUS a asymptomatickým mnohopočetným myelómom detekciou percentuálneho podielu abnormálnych PB z celkového počtu plazmatických buniek. Nález ≥ 95 % patologických PB s abnormálnym fenotypom svedčí o transformácii MGUS do MM.

**4. Prognostické cytogenetické markery:** MM sa vyznačuje špecifickými abnormalitami chromozómov, ktoré umožňujú rizikovú stratifikáciu, najmä pacientov liečených vysokodávkovanou chemoterapiou s podporou autológnej transplantácie kmeňových buniek a biologickej liečby (tabuľka 7). Minimálny panel odporúčaných FISH vyšetrení u pacientov s myelómom (tzv. „high-risk panel“) zahŕňa:

- translokácie t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23)
- delécia TP53 [del(17)(p13)]
- zisk/amplifikácia v oblasti 1q21 (CKS1B)

Súčasná pozitívita translokácie a najmenej jednej ďalšej chromozómovej abnormality definuje vysokorizikových pacientov s nepriaznivou prognózou. Rozšírený panel cytogenických prognostických markerov sa používa u pacientov liečených imunomodulačnými liekmi a inhibítormi proteazómu (1).

## Monitorovanie liečby

Medzinárodné kritériá IMWG (International Myeloma Working Group, 2006) na hodnotenie liečebnej odpovede zahŕňajú aj nasledovné laboratórne parametre (9):

- M-gradient v elektroforéze:** Používa sa prípadne tzv. **merateľnej choroby**, ktorá je definovaná ako M-gradient nad 10 g/l v sére a/alebo nad 0,2 g/24 hod. v moči. Idiotyp M-proteínu sa v priebehu vývoja myelómu nemení, hoci ojedinele, najmä pri relapse ochorenia môžu myelómové bunky strátiť schopnosť tvorby ťažkých reťazcov a ochorenie pokračuje ako ľahkoreťazcový myelóm. Veľmi zriedkavo je pozorovaná prechodná zmena izotypu Ig a prítomnosť abnormálnych oligoklonových prúžkov, ktoré sú považované za prejav obnovy normálnej tvorby imunoglobulínov a sú spojené s lepším prežívaním.
- Voľné ľahké reťazce v sére:** Kritériá liečebnej odpovede IMWG odporúčajú kvantitatívne stanovenie VLR pri hodnotení liečby v prípadoch tzv. nemerateľnej choroby, t. j. oligo- a neskeretorických foriem ochorenia, pri ktorých M-proteín nie je merateľný inými metódami. Podmienkou použitia VLR v hodnotení liečebnej odpovede je ich minimálna bazálna koncentrácia ≥ 100 mg/l a patologický pomer. V kategórii úplnej remisie, tzv. *stringent complete response* sa okrem chýbania imunohistochemických a imunofluorescenčných známkov monoklonality vyžaduje aj normálny pomer VLR v sére (tabuľka 8). Pomocou stanovenia VLR v sére je možné diagnostikovať tzv. „light chain escape“ fenomén, t. j. objavenie sa dediferencovaného klonu buniek produkujúcich len monoklonové VLR, ktoré nereagujú na liečbu.

**Tabuľka 8.** Kritériá na hodnotenie liečebnej odpovede IMWG, 2006

mCR (molecular remission)	CR+ negatívny ASO-PCR
<b>iCR</b> (immunophenotypic remission)	sCR+ neprítomnosť klonu plazmocytov v KD pri vyšetrení min 106 bb pri použití > 4-farebnej prietokovej cytometrie
<b>sCR</b> (stringent CR)	CR+ normálny výsledok VLR v sére a neprítomnosť klonu plazmocytov v KD (imunohistochemia alebo imunofenotypizácia)
<b>CR</b> (complete remission)	Negatívny výsledok imunofixácie séra a moču + normálny počet plazmocytov v KD ( $\leq 5\%$ ) a ústup tkanivovej infiltrácie plazmocytmi
<b>VGPR</b> (very good partial remission)	$\geq 90\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére + $< 0,1$ g/24 h v moči alebo pozitívna imunofixácia pri už negatívnom výsledku elektroforézy
<b>PR</b> (partial remission)	$\geq 50\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére + $\geq 90\%$ pokles M-Ig v moči alebo $< 0,2$ g/24 hod. v moči + $\geq 50\%$ zmenšenie pôvodnej veľkosti plazmocytómu
<b>MR</b> (minimal remission)	25 – 49 % pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig v sére a 50 – 89 % pokles M-Ig v moči
<b>SD</b> (stable disease)	Nedosaiahnutie kritérií mCR, VGPR, PR, MR alebo PD
<b>PD</b> (progressive disease)	$\geq 25\%$ pokles pôvodnej koncentrácie M-Ig, vznik nových kostných ložísk, hyperkalcémia alebo iné známky zhoršenia stavu

- Prietoková cytometria:** Pri detekcii minimálnej reziduálnej choroby u liečených pacientov s mnohopočetným myelómom stanovením prítomnosti abnormálnych plazmatických buniek.
- Monitorovanie obličkovej choroby:** Poškodenie obličiek je prítomné u 20 – 50 % pacientov s myelómom. V jeho patogenéze sa uplatňuje najmä nefrotoxicita VLR, ktorú potencujú ďalšie faktory ako dehydratácia, hyperkalcémia a nefrotoxicke liečivá. Denná produkcia VLR okolo 5 g je u väčšiny pacientov spojená s nefrotoxicými účinkami. Veľké množstvá prefiltrovaných VLR prekračujú reabsorpčnú kapacitu proximálnych tubulov, čo vedie k vzniku prerennálnej (Benceovej-Jonesovej) proteínúrie a následnému poškodeniu *tubulointerstícia*. Klinické prejavy varujú od Fanconiho syndrómu cez tzv. myelómovú obličku (cast nephropathy) až po akútne oligurické zlyhanie obličiek v dôsledku masívnej obštrukcie distálnych aj proximálnych tubulov (10). Iné typy ľahkých reťazcov pôsobia nefrotoxicke na úrovni *glomerulov*, pričom vyvolávajú dve rozdielne formy poškodenia – AL-amyloidózu a chorobu z ukladania ľahkých reťazcov (LCDD), ktorých hlavným klinickým prejavom je neselektívna glomerulová proteinúria nefrotického typu. Stanovenie VLR je prínosom v diferenciálnej diagnostike vymenovaných ochorení obličiek a pri hodnotení účinnosti eliminačnej liečby pomocou nových hemodialyzátorov s veľkosťou pórov, ktoré dovoľujú prechod molekúl VLR – tzv. „high cut-off dialyzer“.

## Predanalytické informácie

### Odber

Parametre v sére: štandardná gélová skúmvka, nie sú potrebné špeciálne podmienky pri odbere a transporte.

Imunofixácia v moči: jednorazový alebo zbieraný moč (24-hodinový zber, ak je potrebná kvantifikácia M-gradientu v moči).

Prietoková cytometria: odber periférnej krvi ako na krvný obraz.

### Interferencie

Pri stanovení CB, Ig a VLR interferuje silná hemolýza a lipémia.

Elektroforéza: vyšetrenie v plazme imituje prítomnosť M-gradientu v beta2globulínoch (fibrinogén), hemolýza imituje M-gradient v alfa2globulínoch.

### Literatúra

- Doporučení České myelomové skupiny, Myelomové sekce České hematologické společnosti a Slovenskej myelómovej spoločnosti. Diagnostika a liečba mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes*. 2012;18(suppl1 2):1–89.
- Bradwell AR. *Serum free light chain analysis (plus Hevylite)*. 7th ed. Birmingham: The Binding Site Ltd.; 2014: 312.
- Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assay. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(12):1575–1578.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini G, et al. International myeloma working group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215–224.
- Rawstron A, Orfao A, Beksac M, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008;93(3):431–438.
- Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(4):239–52.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:E538
- Greipp PR. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412–3420.
- Durie BG, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(10):1–7.
- Hutchinson CA, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol*. 2007;17:886–89.
- Lukačková R, Mladosievčová B. Riziková stratifikácia pacientov s mnohopočetným myelómom podľa prítomnosti genetických markerov. *Lekársky obzor* 2013;62(10):359–362.

**MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.**  
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice  
eva.durovcova@medirex.sk

## Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

	25 – VŠZP		27 – Union		Kód
	Odbornosť	Frekvencia	Odbornosť	Frekvencia	
CB	všetky	4/D	všetky	1/D	3670
Ig GA	001; 002; 003; 004; 007; 008; 012; 014; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 051; 060; 062; 063; 104; 114; 140; 145; 154; 156;	3/T	001; 002; 003; 004; 007; 008; 012; 014; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 051; 060; 063; 140; 145; 154;	1/M	4530 4531
IgM	163; 216; 331; 329		156; 163; 216; 329,	2/M	4532
ELFO	Všetky odbornosti	3/D	všetky	2/D	4155
IFIX	Všetky odbornosti	3/M	všetky	2/M	4192
VLR kappa lambda	001; 004; 007; 011; 019; 031; 040; 043; 104; 108; 140; 329	2/T	001; 004; 007; 011; 019; 031; 040; 043; 140; 329	1/T	4534 4535
β2-mikro	001; 012; 019; 031; 043; 047; 060; 063; 322; 329; 591	2/M	001; 007; 008; 012; 019; 020; 031; 043; 047; 060; 063; 163; 322; 329; 591	2/M	4354
Imunofeno- typizácia	001; 002; 003; 004; 007; 009; 011; 018; 019; 025; 031; 040; 043; 045; 063; 104; 108; 140; 145; 156; 163; 329; 331; 323	5/T	001; 002; 003; 004; 007; 009; 011; 018; 019; 025; 031; 040; 043; 045; 063; 104; 140; 145; 156; 163; 329; 331	15/T	4658
Myelogram	001; 007; 019; 031; 060; 329	1/D	007; 019; 031; 329	1/D	3612a
albumín	001; 003; 007; 008; 010; 011; 019; 029; 031; 043; 045; 048; 108; 145; 154; 155; 156; 329	2/D	001; 003; 007; 008; 010; 011; 019; 031; 043; 045; 048; 145; 154; 156; 329	2/D	3906
KO	všetky	3/D	všetky	2/D	3681
	všetky	5/D	všetky odbornosti	5/D	3503

# Hodnotenie odpovede na liečbu u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou liečených s inhibítormi tyrozínkinázy

**RNDr. Miroslava Eckertová, PhD., Mgr. Alena Žákovičová, RNDr. Renáta Lukačková**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**, Bratislava

Pokroky v liečbe chronickej myelocytovej leukémie (CML) sa výrazne zmenili s príchodom inhibítorov tyrozínkinázy (TKI). Absolútnou nevyhnutnosťou liečby je pravidelná aktualizácia manažmentu pacientov a liečebných odporúčaní. Aktuálne odporúčania podľa European LeukemiaNet (ELN) sú z roku 2013, ktoré predstavujú tretiu verziu odporúčení liečby CML z roku 2006 a 2009.

**Kľúčové slová:** chronická myelocytová leukémia, inhibítory tyrozínkinázy, hodnotenie odpovede na liečbu

## *Treatment response assessment of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors*

Advances in chronic myeloid leukemia treatment have markedly changed with the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI). Absolute must is regular updating of patients management and treatment recommendations. Current recommendations in accordance to European LeukemiaNet (ELN) are from 2013, which presenting the third version of recommendations for the management of CML in 2006 and 2009.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, treatment response assessment

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 30–33

## Úvod

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonálna porucha hematopoetickej kmeňovej bunky s diferenciáciou prevažne do myeloidného radu. Typickým cytogenetickým nálezom je prítomnosť tzv. chromozómu Philadelphia (Ph), ktorý je výsledkom recipročnej translokácie medzi dlhými ramenami chromozómov 9 a 22, t(9;22)(q34;q11), ktorá je identifikovateľná u viac ako 95 % chorých s CML. Produktom tejto translokácie je fúzny gén *BCR-ABL*, ktorý kóduje chimérické proteíny (p190, p210, p230). Najčastejšie sa vyskytujúcim z nich je proteín p210 s konštitutívnou aktivitou tyrozínkinázy (TK). Jeho podiel na patogenéze CML a výslednom leukemickom fenotype sa v súčasnosti považuje za kľúčový (1). Približne u 5 % pacientov s CML nie je možné dokázať Ph chromozóm, ale majú dokázaný fúzny gén *BCR-ABL*. Ochorenie sa označuje ako CML Ph negatívna, *BCR-ABL* pozitívna (Ph-, *BCR-ABL*+).

Chronická myelocytová leukémia tvorí približne 15 – 20 % zo všetkých prípadov leukémií dospelých s incidenciou 1 – 1,5 prípadu/100 000 obyvateľov za rok. Ochorenie sa vyskytuje vo všetkých vekových skupinách, ale výskyt pomaly narastá s vekom. Medián veku v čase diagnózy sa uvádza 61 rokov, v klinických štúdiách dokonca iba 58 rokov. Muži sú o niečo častejšie postihnutí ako ženy (1,4 : 1).

Hoci k základným vyšetreniam na dôkaz ochorenia CML zaraďujeme fyzikálne vyšetrenia a vyšetrenia krvného obrazu, cytogenetické a molekulové vyšetrenie je kľúčové na potvrdenie diagnózy. Významný je predovšetkým dôkaz onkogénu *BCR-ABL*, ktorý kóduje už spomenutý fosfoproteín s tyrozínkinázovou aktivitou. Cieľom liečby CML je dosiahnuť kompletnú molekulovú remisiu, t. j. stav, keď nie je možné detegovať ochorenie ani na molekulovej úrovni.

## Ciele a možnosti liečby CML

Hlavnú skupinu liekov, ktorými sa liečia pacienti s CML v súčasnosti, predstavujú inhibítory tyrozínovej kinázy (TKI), ktorých zavedenie do liečby znamenalo revolúciu v liečbe CML. Imatinib mesylát (IM) je považovaný za liek prvej línie u chorých s novodiagnostikovanou CML v chronickej fáze ochorenia a cieľom liečby je dosiahnutie veľkej molekulovej odpovede (MMR). Dosiahnutie MMR do 1 roka sa považuje za významný prediktor hlbokéj molekulovej odpovede.

S cieľom zvýšenia počtu odpovedí, ale aj prekonania rezistencie na imatinib sa začal vývoj nových TKI. V skutočnosti tieto lieky dokázali rýchlejšie navodenie vyššieho počtu cytogenetických a molekulových remisií. S týmito cieľmi boli vyvinuté dve nové TKI (dasatinib a nilotinib), t. j. druhogeneračné TKI.

Aj napriek produkcii signifikantne vysokého počtu liečebných odpovedí pri CML, približne u 25 – 30 % pacientov sa vyvinie rezistencia na liečbu. Jej najčastejšou príčinou je vznik alebo nárast mutácií v *BCR-ABL* kinázovej doméne, ktorá je aj najčastejšie uvádzanou príčinou získanej rezistencie na imatinib. Mutácia T315I predstavuje významný klinický problém, pretože je rezistentná k všetkým komerčne dostupným TKI 1. a 2. generácie. Mutácia je spojená s vysokoagresívnym priebehom ochorenia a zlou prognózou, ak nedôjde k rýchlemu terapeutickému zásahu a zmene terapie (ponatinib, danusertib).

Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek je stále považovaná za jedinou dokázateľnú možnosť eradikácie malígneho klonu. V súčasnosti je posunutá do 3. a 4. línie liečby po zlyhaní druholíniových TKI. Indikovaná je pacientom, ktorí sú rezistentní na liečbu alebo majú intoleranciu aspoň k jednému z TKI 2. generácie.

**Tabuľka 1.** Odporúčené vyšetrovacie metódy a ich časové intervaly podľa ELN 2013

<b>V čase diagnózy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ CBA z kostnej drene;</li> <li>■ FISH v prípade Ph negativity, ťažko hodnotiteľnej morfológie chromozómov a na odhalenie kryptickej translokácie;</li> <li>■ kvalitatívna PCR (identifikácia typu zlomu)</li> </ul>
<b>Počas liečby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ qRT-PCR na určenie hladiny transkriptov, BCR-ABL podľa IS v 3-mesačných intervaloch do dosiahnutia MMR, potom každých 3 – 6 mesiacov a/alebo</li> <li>■ CBA v bunkách KD (<math>\geq 20</math>) v mesiacoch 3., 6. a 12. do dosiahnutia CCyR, potom každých 12 mesiacov;</li> <li>■ po dosiahnutí CCyR postačuje FISH analýza (PK)</li> </ul>
<b>Zlyhanie liečby, progresia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ qRT-PCR, mutačná analýza a CBA metafáz v bunkách KD</li> </ul>
<b>Varovné znaky</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ molekulové a cytogenetické vyšetrenia (CBA) realizovať častejšie v bunkách KD</li> </ul>
<p><i>Vysvetlivky: CBA – chromosome banding analysis; klasické cytogenetické vyšetrenie kostnej drene, analyzuje sa 20 metafáz</i></p>	

V rámci projektu medzinárodnej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu CML ELN (European LeukemiaNet) vznikol projekt EUTOS for CML (The European Treatment Outcome Study for CML), do ktorého sú od roku 2009 zaradovaní aj pacienti z Českej a Slovenskej republiky. Ide o register CAMELIA a INFINITY.

V článku prinášame ELN odporúčania pre manažment pacientov s CML z roku 2013 (2), ktoré sú treťou verziou odporúčení z roku 2006 (3) a 2009 (4).

## Cytogenetické vyšetrenie

Cytogenetické vyšetrenie je esenciálne na potvrdenie diagnózy CML a monitorovanie cytogenetickej remisie ochorenia.

**Ph pozitívna CML.** V čase diagnózy má 95 % pacientov s CML v aspiráte kostnej drene prítomný Ph chromozóm. Asi u 5 – 10 % Ph pozitívnych pacientov Ph chromozóm vznikne variantnou komplexnou translokáciou, do ktorej je zapojených tri a viac chromozómov.

**Ph negatívna CML.** Približne 5 % pacientov s CML nemá prítomný Ph chromozóm, ale je prítomná génová fúzia *BCR-ABL*. Ide o kryptickú translokáciu t(9;22), ktorá je cytogeneticky nedetegovateľná. Patologický klon je Ph negatívny (Ph-) a zároveň *BCR-ABL* pozitívny.

Okrem translokácie t(9;22) sa môžu vyskytnúť aj prídavné cytogenetické zmeny, ktoré sú zväčša predzvesťou progresie ochorenia. Delécia 9. chromozómu a variantné translokácie nemajú prognostický význam (5),

avšak klonálne chromozómové aberácie (CCA) v Ph+ bunkách (CCA/Ph+) majú negatívnu prognostickú hodnotu, hlavne v prítomnosti tzv. „major zmien“, ako sú duplikácia Ph chromozómu (+Ph); izochromozóm 17q; trizómia 8; trizómia 19 a 21, ale aj strata chromozómu 17p (6, 7).

Cytogenetické vyšetrenie z kostnej drene (CBA – chromosome banding analysis) sa podľa ELN kritérií vykonáva v čase diagnózy a/alebo pri monitorovaní odpovede pacienta na liečbu v 3., 6. a 12. mesiaci liečby až do dosiahnutia kompletnej cytogenetickej remisie (CCyR), následne každých 12 mesiacov. CBA sa vykonáva aj v progresii ochorenia počas liečby, pri zlyhaní liečby, v prípade výskytu myelodysplázie alebo prídavných aberácií v Ph negatívnom klone. Pri výskyte varovných znakov ELN odporúča vyšetriť karyotyp častejšie spolu s molekulovým vyšetrením (tabuľka 1).

## FISH (fluorescenčná *in situ* hybridizácia)

FISH metóda patrí medzi molekulovo-cytogenetické metódy, ktoré umožňuje detegovať aj submikroskopické zmeny chromozómov, čo v prípade CML znamená napríklad identifikáciu kryptickej translokácie u Ph negatívnych pacientov, stanovenie typu translokácie a identifikáciu mikrodélécií. Zároveň je FISH vyšetrenie schopné identifikovať patologický klon aj v nízkom percentuálnom zastúpení. Cieľom FISH vyšetrenia je stanoviť percentuálne zastúpenie patologického klonu s t(9;22) vo vyšetrovanej populácii buniek (tabuľka 2 a 3).

FISH vyšetrenie z kostnej drene (KD) sa vykonáva v čase diagnózy, keď sa určí typ translokácie. FISH vyšetrenie je nápomocné najmä vtedy, ak ide o Ph negatívnu CML (potvrdenie kryptickej translokácie), alebo ak cytogenetické vyšetrenie nie je možné uskutočniť. Následne sa FISH vykonáva pravidelne až do dosiahnutia kompletnej cytogenetickej remisie (CCyR), potom každých 12 mesiacov (tabuľka 1).

## Molekulová analýza

Minimálna reziduálna choroba, počet transkriptov *BCR-ABL*, sa sleduje metódou molekulovej analýzy, kvantitatívnu polymerázovou reťazovou reakciou v reálnom čase (qRT-PCR). Molekulovú odpoveď stanovujeme na základe hodnotenia pomeru *BCR-ABL* ku konkrétnemu génu, najčastejšie *ABL* v % podľa medzinárodnej stupnice IS (International Scale). Zároveň je nutné poznamenať, že počty kópií kontrolného génu *ABL* v replikátoch musia mať hodnoty > 10 000. Stupnica IS bola vyhotovená na to, aby sa mohli jednotlivé *BCR-ABL* hodnoty získané v rôznych laboratóriách navzájom zosúladiť – pomocou špecifických konverzných faktorov pre dané laboratórium.

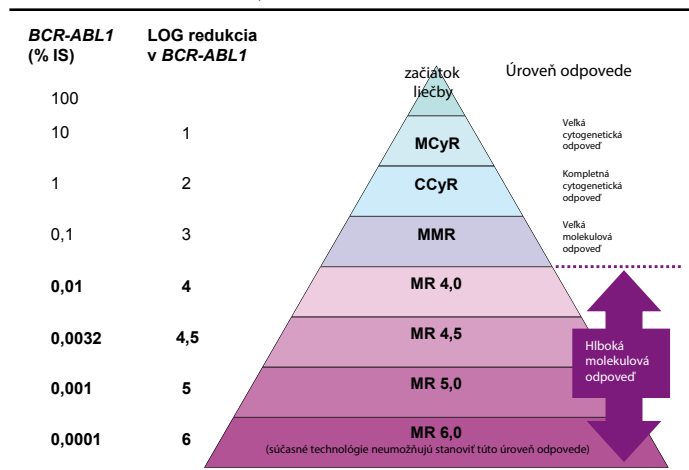
**Tabuľka 2.** Hodnotenie odpovede na liečbu u pacientov s CML liečených TKI v 1. línii v jednotlivých časových intervaloch

Čas začiatku liečby	Optimálna odpoveď	Varovné znaky	Zlyhanie liečby
3 mesiace	<i>BCR-ABL</i> $\leq 10$ % a/alebo Ph+ $\leq 35$ %	<i>BCR-ABL</i> > 10 % a/alebo Ph+ 36 – 95 %	Nedosaiahnutie CHR a/alebo Ph+ > 95 %
6 mesiacov	<i>BCR-ABL</i> $\leq 1$ % a/alebo Ph+ 0 (CCyR)	<i>BCR-ABL</i> > 1 – 10 % a/alebo Ph+ 1 – 35 %	<i>BCR-ABL</i> > 10 % a/alebo Ph+ > 35 %
12 mesiacov	<i>BCR-ABL</i> $\leq 0,1$ % (MMR)	<i>BCR-ABL</i> 0,1 – 1 %	<i>BCR-ABL</i> > 1 % a/alebo Ph+ > 0 %
Následne kedykoľvek v priebehu liečby	<i>BCR-ABL</i> $\leq 0,1$ % (MMR)	CCA/Ph- (-7 alebo 7q-)	Strata CHR Strata CCyR Potvrdená strata MMR Mutácie CCA/Ph+
<p><i>Vysvetlivky: CHR – kompletná hematologická odpoveď: normálny diferencál, leukocyty, trombocyty v norme, CCA/Ph+ – klonálne chromozómalne abnormality v Ph+, CCA/Ph- – klonálne chromozómalne abnormality v Ph-</i></p>			

**Tabuľka 3.** Hodnotenie odpovede na liečbu u pacientov s CML liečených TKI v 2. línii liečby, po zlyhaní liečby s imatinibom

Čas Začatie liečby	Optimálna odpoveď	Varovné znaky	Zlyhanie liečby
3 mesiace	$BCR-ABL \leq 10\%$ a/alebo $Ph+ \leq 65\%$	$BCR-ABL > 10\%$ a/alebo $Ph+ 65 - 95\%$	Nedosaiahnutie CHR alebo $Ph+ > 95\%$ alebo nové mutácie
6 mesiacov	$BCR-ABL \leq 10\%$ a/alebo $Ph < 35\%$ (PCyR)	$BCR-ABL \leq 10\%$ a/alebo $Ph+ 35 - 65\%$	$BCR-ABL > 10\%$ a/alebo $Ph+ > 65\%$ a/alebo nové mutácie
12 mesiacov	$BCR-ABL < 1\%$ a/alebo $Ph+ 0$	$BCR-ABL 1 - 10\%$ a/alebo $Ph+ 1 - 35\%$	$BCR-ABL > 10\%$ a/alebo $Ph+ > 35\%$ a/alebo nové mutácie
Následne kedykoľvek v priebehu liečby	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ (MMR) a/alebo lepšia odpoveď	CCA/Ph- (-7 alebo 7q-) alebo $BCR-ABL > 0,1\%$	Strata CHR Strata CCyR, alebo PCyR Nové mutácie Potvrdená strata MMR CCA/Ph+

Vysvetlivky: CHR – kompletná hematologická odpoveď: normálny diferenciel, leukocyty, trombocyty v norme, CCA/Ph+ – klonálne chromozomálne abnormality v Ph+, CCA/Ph- – klonálne chromozomálne abnormality v Ph-

**Obrázok.** Typy a definície odpovedí na liečbu CML (2013 American Association for Cancer Research)

IS je založená na dvoch definovaných hodnotách:

- štandardizovaná „baseline/východisková“ hodnota, ktorá je definovaná mediánom hladiny  $BCR-ABL$  vo včasnej chronickej fáze CML pred liečbou (IS – 100 %),
- zníženie o 3 log (1 000-násobne) proti bazálnej hodnote (IS – 0,1 %) zodpovedá veľkej molekulovej odpovedi (MMR) (8, 9).

Úrovně molekulovej odpovede pri liečbe CML sú uvedené na obrázku a hodnotenia odpovedí na liečbu u pacientov s CML liečených prvo- a druhoгенераčnými TKI sú uvedené v tabuľke 2 a 3. V súčasnosti sa kladú sprísnené kritériá na monitorovanie hlbkej molekulárnej odpovede, keďže trvalá hlboká molekulárna odpoveď je nevyhnutným vstupným kritériom v klinických skúšaniach, ktoré skúmajú možnosť dosiahnutia remisie bez liečby.

### Predanalytické informácie

Na cytogenetické a FISH vyšetrenie sa odoberá 5 ml periférnej krvi (PK) alebo kostnej drene (KD) do skúmaviek s heparínom lítnym (LiH).

Na molekulové vyšetrenie sa odoberá 5 ml PK alebo KD do skúmaviek s EDTA a zároveň 3 ml PK alebo KD do TEMPUS skúmaviek, ktoré obsahujú stabilizačný roztok zamedzujúci degradácii RNA. Vzorky sa do transportu a počas neho uchovávajú pri teplote 4 – 10 °C, pričom je potrebné, aby boli vzorky doručené do laboratória čo najskôr.

### Literatúra

1. Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. Subcutaneous omacetaxine mepesuccintae in chronic or accelerated chronic myeloid leukemia resistant to two or more tyrosine-kinase inhibitors including imatinib. *Blood*. 2011;118:abstract 3761.
2. Baccarani M, Deininger M, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–884.
3. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809–1820.
4. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):6041–6051.
5. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) and the German Study Group. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760–6768.
6. Katarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-years follow up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123–1129.
7. Faber E, Muzik J, Koza V, et al. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000 – a report from the population-based CAMELIA Registry. *Eur J Haematol*. 2012;87(2):157–168.
8. Branford S, Hughes T. Diagnosis and monitoring of chronic myeloid leukemia by qualitative and quantitative RT-PCR. *Methods Mol Med*. 2008;125:69–92.
9. Branford S. Monitoring after successful therapy for chronic myeloid leukemia. *Hematology 2012, ASH*. 2012;105–110.

**RNDr. Miroslava Eckertová, PhD.**  
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava  
miroslava.eckertova@medirex.sk



## Indikačné obmedzenia

VŠZP a UNION				
Kód výkonu	Názov výkonu	Indikujúci lekár	Frekvencia	
4977	Analýza chromozómov buniek kostnej drene, leukemickej periférnej krvi konvenčnou metódou vrátane kultivácie alebo dlhodobej subkultivácie. Priame spracovanie dvoch vzoriek alebo založenie dvoch paralelných kultúr. Kultivácia suspenzie 24 až 120 hodín. Zhotovenie a konvenčné farbenie preparátov. Zhodnotenie potrebného počtu mitóz priamou mikroskopiou. V prípade potreby zhotovenie obrazovej dokumentácie. Za každé vyšetrenie.	001; 019; 031; 062; 329	bez obmedzenia	
4978	Použitie metód diferenciačného farbenia chromozómov vrátane potrebnej fotodokumentácie, dodatok k výkonom pod kódmi 4972, 4975, 4976 a 4977. Zafarbenie preparátov metódami diferenciačného farbenia chromozómov, napríklad: C prúžkovanie, G prúžkovanie. Zhodnotenie potrebného počtu mitóz priamou mikroskopiou. V prípade potreby zhotovenie obrazovej dokumentácie. Za každú metódu.	001; 019; 031; 062; 329	bez obmedzenia	
4986a	FISH – fluorescenčná in situ hybridizácia	001; 019; 031; 062; 329	bez obmedzenia	
4982	Izolácia RNA, prepis do cDNA pomocou reverznej transkriptázy a primerov, dlhodobé uchovávanie vzorky. Za každú vzorku	001; 004; 019; 031; 062; 104; 329	bez obmedzenia	
4993	Kvantitatívna RT – polymerázová reťazová reakcia, za jednu RNA vzorku.	001; 002; 003; 004; 009; 029; 031; 040; 048; 062; 063; 104; 140; 154; 156; 163; 329; 331	bez obmedzenia	

Dôvera				
Kód výkonu	Názov výkonu	Určené pre diagnózy	Indikujúci lekár	Frekvencia
7218A	CML prvovýšetrenie, CG + FISH + MG	C92.1, C93.1	031; 329; 342	1-krát za život
7218B	CML relaps, CG + FISH + MG	C92.1, C93.2	031; 329; 342	
7218C	CML kontrolné vyšetrenie, CG alebo FISH	C92.1, C93.3	031; 329; 342	*1-krát/3 mesiace
7218D	CML kontrolné vyšetrenie, MG	C92.1, C93.3	031; 329; 342	1-krát/3 mesiace

\*prvý rok od zistenia dg. 1 x /3 mesiace a potom pri dosiahnutí MMR len 1-krát /rok podľa ELN 2013  
 Vysvetlivky: CG – cytogenetické vyšetrenie, MG – molekulové vyšetrenie

# Indikácie a použitie nádorových markerov v klinickej praxi

**MUDr. Silvia Kutišová**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**, Bratislava

Onkomarkery sú substancie prítomné v organizme v dôsledku vzniku a vývoja malígneho procesu. Sú produkované nádorovými bunkami alebo normálnymi bunkami organizmu ako metabolická alebo imunologická odpoveď na prítomnosť nádoru. Tieto substancie môžu z patologicky zmenených tkanív prenikáť do telových tekutín, v ktorých môžeme stanoviť ich koncentráciu, najčastejšie imunochemickými metódami. Žiaden z onkomarkerov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, nemá 100 % senzitivitu a špecificitu. Zvýšenú koncentráciu nádorových markerov môžeme stanoviť aj pri viacerých benígnych ochoreniach, ale aj u zdravých ľudí. To znamená, že nie sú jednoznačným dôkazom prítomnosti malignity v organizme. Taktiež normálne hladiny nevyklúčujú prítomnosť malígneho procesu. Koncentrácie sú závislé aj od použitej metódy, takže výsledky pacientov stanovené rôznymi metódami nie je možné porovnávať, lebo by mohlo dôjsť k chybným interpretáciám.

**Kľúčové slová:** senzitivita, špecificita, biologický polčas, staging, lysis fenomén, remisia, relaps, cut off

## Indications and use of tumor markers in clinical practice

Tumor markers are substances present in the body due to the malignant process. They are produced by tumor cells and normal cells of the body as metabolic or immunological response to the presence of the tumor. These substances can penetrate from pathologically altered tissue into the body fluids. Their concentrations can be determined mostly by immunochemical methods. No one of oncomarkers which are currently be available does have 100 % sensitivity and specificity. However increased concentration of tumor markers can be found also in many benign diseases. Also normal levels of oncomarkers do not exclude the presence of malignancy. Reference values depend on the used method, so patients results determined by different methods cannot be compared.

**Key words:** sensitivity, specificity, half-life, staging, lysis phenomenon, remission, relapse, cut off

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 34–41

## Možnosti klinického využitia

### Skríning malignity

Vzhľadom na pomerne nízku senzitivitu (pravdepodobnosť pozitívneho testu u chorej osoby) a špecificitu (pravdepodobnosť negatívneho testu u zdravej osoby) nie je väčšina nádorových markerov vhodná u asymptomatických pacientov. U symptomatických pacientov alebo u skupín pacientov s vysokým rizikom vývoja nádorového ochorenia možno použiť niektoré onkomarkery (1):

- kalcitonín – príbuzní pacientov s medulárnym karcinómom štítnej žľazy
- AFP – pacienti s cirhózou pečene alebo po hepatitíde C, ktorí sú ohrození vznikom karcinómu pečene
- PSA – u mužov nad 50 rokov, skríning karcinómu prostaty
- CA 125 – u žien vo veku od 30 rokov s dokázanou mutáciou génu *BRCA 1* alebo u žien vo veku nad 35 rokov s pozitívnou rodinnou anamnézou karcinómu ovária

### Diagnostika malignity

Na primárnu diagnostiku nie sú vhodné pre nízku senzitivitu a špecificitu. Z hľadiska diagnostického môžu byť onkomarkery nápomocné pri určení klinického štádia ochorenia (staging) a pri zisťovaní pôvodu malignity pri metastázach neznámeho pôvodu (2).

### Určenie prognózy

Nie je hlavnou úlohou nádorových markerov. Určitý význam má (1):

- AFP, HCG – pri germinatívnych tumoroch
- CEA – kolorektálnych karcinómoch
- $\beta_2$  mikroglobulín – pri myelómoch

### Sledovanie účinnosti terapie

Je hlavnou indikáciou na stanovenie onkomarkerov. Vzhľadom na rôzne biologické polčasy jednotlivých markerov je dôležité správne zvoliť intervaly odberov krvi tak, aby sa zachytil efekt terapie a nie iba „lysis fenomén“ (t. j. prudké zvýšenie koncentrácie markera v dôsledku rozpadu buniek po protinádorovej terapii (1).

Koncentrácie nádorových markerov by sa mali vyšetriť:

- a) pri určení diagnózy, pred nasadením prvej terapie
- b) po skončení terapie – najskôr o 3 – 4 týždne od skončenia terapie
- c) pri zmene terapie
- d) pri nejasnom priebehu ochorenia

Pravidelným určovaním hladín nádorových markerov počas liečby možno včas odhaliť prvé prejavy neúčinnosti terapie. Väčší dôraz treba dať na dynamiku zmien než na absolútnu výšku koncentrácií (2).

## Sledovanie priebehu ochorenia

Je ďalšou indikáciou na stanovenie onkomarkerov. Analýza má prínos pri hodnotení remisie, relapsu, pri podozrení na reziduálny nádor. Vzostup koncentrácií onkomarkerov môže predchádzať klinickú diagnózu aj o niekoľko mesiacov. Nárast hladín v troch po sebe nasledujúcich odberoch u pacienta bez terapie treba považovať za podozrivý z recidívy. U pacienta v remisii treba brať do úvahy, že kompletná remisia nemôže byť hodnotená iba na základe zmien v hladinách nádorových markerov.

Pri jednotlivých onkomarkeroch je udávaná koncentrácia, pod ktorou leží väčšina hodnôt zdravých ľudí (diskriminačná hranica – cut off). Pri hodnotení koncentrácie platí, že hodnota menšia ako cut off nevylučuje prítomnosť nádorového ochorenia. Nenádorové ochorenia sú spravidla sprevádzané prechodným zvýšením koncentrácie onkomarkera, zatiaľ čo hladiny pri malígnom ochorení sú trvalé, prípadne sa zvyšujú, môžu dosahovať niekoľkonásobné hodnoty.

## Klinický význam solubilných nádorových markerov vyšetovaných v LD Medirex

### CEA (karcinoembryonálny antigén)

Ide o glykoproteín s vysokým obsahom sacharidov v molekule. Fyziologicky je produkovaný embryonálnymi bunkami. V dospelosti je v malej miere produkovaný epitelovými bunkami črevnej sliznice, žalúdka a bronchov. Podieľa sa pravdepodobne na procese adhézie a metastázovaní buniek (1). Odporúča sa využívať ho na monitorovanie priebehu ochorenia a odpovede na liečbu pri karcinómoch tráviaceho traktu, prsníka, močového mechúra a obličiek, adenokarcinómov ženských pohlavných orgánov, pľúc. Pri benígnych ochoreniach, ako napríklad: cirhóza pečene, Crohnova choroba, črevné polypy hodnoty zvyčajne nepresahujú 10 ug/l (tabuľka 1). Mierne zvýšené hodnoty sa objavujú aj u fajčiarov (1).

### CA 19-9

Je glykolipid, ktorý je syntetizovaný v epitelových štruktúrach pankreasu, žlčových cestách, žalúdku. Obsahuje determinanty ľudskej krvnej skupiny Lewis (a). Päť až desať percent populácie s konfiguráciou krvnej skupiny Lewis a/b negatív netvorí CA 19-9 (3). Preto to treba brať do úvahy pri interpretácii výsledkov. Jeho stanovenie sa využíva na monitorovanie efektu terapie pri kolorektálnych, cholangiocelulárnych karcinómoch, karcinómoch žalúdka a pankreasu. Nedá sa využiť na diagnostiku karcinómu pankreasu vo včasnom štádiu ochorenia pre nízku senzitivitu. Z benígnych ochorení zvýšené hodnoty pozorujeme pri cholestáze, pankreatitíde, chronickej hepatitíde (1) (tabuľka 1).

### CA 72-4

Je to vysokomolekulový glykoproteín. Pri plode je typická jeho produkcia bunkami žalúdka, pažeráka a pankreasu. Odporúča sa využívať ho pri monitorovaní pacientov s karcinómom žalúdka, čreva, pankreasu, nádormi ovárií (mucinózne typy). Z benígnych ochorení môže byť zvýšený pri cirhóze pečene, akútnej pankreatitíde, vredovej chorobe žalúdka a pri zápalových ochoreniach gastrointestinálneho traktu (tabuľka 1).

**Tabuľka 1.** Príklady nemalígnych ochorení alebo stavov, pri ktorých môžu byť zvýšené hladiny onkomarkerov

Nádorový marker	Nemalígne ochorenia	Iná príčina
AFP	cirhóza pečene; akútna a chronická hepatitída; zápalové procesy pľúc; obličiek; GIT	tehotenstvo
Chromogr. A	renálna insuficiencia; gastritída typu A; liečba inhibítormi protónovej pumpy	
CA 125	ovariálne cysty a zápaly; chron. choroby pečene; och. endometria; peritonitída	tehotenstvo
CA 15-3	cirhóza pečene; akútna hepatitída; reumatické ochorenia; benígne ochorenia prsníka	
CA 19-9	cirhóza pečene; cholelitiáza; chron. hepatitída; akútna a chron. pankreatitída; ochor. žlč. ciest	
CA 72-4	cirhóza pečene; akútna pankreatitída; vredová choroba žalúdka; zápalové ochorenia GIT-u	
CEA	zápalové ochorenia pečene; obličiek; cirhóza pečene; črevné polypy; m. Crohn	fajčenie
CYFRA 21-1	ochorenia urol. traktu; myómy; ovariálne cysty; infekcie, resp. traktu; astma	
FER	zápaly všeobecne; poruchy metabolizmu železa	
SCCA	zápaly pľúc; pečene; znížená funkcia obličiek; gynekologické ochorenia	
NSE	pľúcne a pečňové ochorenia	hemolýza séra
PSA	zápalové ochorenia prostaty; rektálne vyšetrenia; cystoskopia; transuretrálna biopsia	mechanické dráždenie a trauma prostaty
TK	respiračné vírusové infekcie; proliferačné procesy; herpetické infekcie; zápaly pľúc	
S 100	poškodenie mozgu; zlomeniny; zápaly	

### CA 15-3

Ide o glykoproteín, je syntetizovaný v epitelových bunkách vývodov mliečnej žľazy, slinných žliaz, bronchov. Klinický význam má predovšetkým pri monitorovaní pacientov s malígnym karcinómom prsníka, pri ktorom jeho koncentrácie korelujú so štádiom ochorenia. Dynamika zmien po terapii obvykle koreluje s terapeutickým efektom. Zvýšenie CA 15-3 umožňuje predpovedať relaps ochorenia s predstihom niekoľkých mesiacov pred niektorými zobrazovacími metódami. Mierne zvýšenie môže byť prítomné aj pri niektorých benígnych ochoreniach prsníka, obličkových, pečňových a reumatických ochoreniach, fyziologicky aj v tehotenstve (tabuľka 1).

### CA 125

Je vysokomolekulový glykoproteín, fyziologicky je produkovaný vo fetálnom období bunkami coelomového epitelu. V dospelosti môže byť v obmedzenom množstve produkovaný epitelovými bunkami vajcovodov, bronchov, endometria, cervixu, bunkami mezotelového pôvodu (pleura, perikard, peritoneum). Hodnoty u zdravých žien sú < 35 kIU/l (1). Existuje viacero faktorov, ktoré môžu ovplyvniť fyziologické hladiny CA 125 u zdravých žien. Viaceré štúdie ukázali, že zdravé ženy pred menopauzou majú vyššie sérové hladiny ako ženy po menopauze. K zmenám koncentrácie dochádza aj počas menštruačného cyklu a v tehotenstve, pričom najvyššie hodnoty sa vyskytujú v I. trimestri gravidity (4). Keďže má nízku senzitivitu (v I. štádiu nádorového ochorenia len asi 50 % pacientok má patologicky

zvýšenú hladinu), nie je vhodné ho využívať ako skriningové vyšetrenie v bežnej populácii žien (4). Výnimku tvorí skupina žien s rodinnou predispozíciou vzniku karcinómu ovária. Jeho stanovenie má význam hlavne pri monitorovaní liečby karcinómu ovária serózneho typu.

Nemaligné príčiny zvýšenia hladiny CA 125 môžu byť benígne ochorenia ovárií a endometria, myómy uteru, endometrióza, chronická salpingitída a iné. Z iných ako gynekologických ochorení sa zistili zvýšené hladiny u pacientok s cirhózou pečene, akútnou a chronickou pankreatitídou a pľúcny ochoreniami, hlavne ak dochádza aj k postihnutiu pleury (4) (tabuľka 1).

#### HE-4 (Human epididymal protein-4)

Jeho tvorba bola dokázaná v epiteli nadsemenníka, kde zohráva úlohu pri dozrievaní spermií ako inhibitor proteáz. Taktiež sa tvorí aj v epiteli respiračného traktu, tkanivách pohlavných orgánov a tkanive ovariálneho karcinómu (epitelové karcinómy) (6).

Karcinómy ovárií patria medzi veľmi časté príčiny úmrtí na onkologické ochorenia u žien, pretože sú diagnostikované často neskoro. Keďže CA 125 vykazuje vyššiu senzitivitu až v neskorších štádiách nádorového ochorenia, bola snaha nájsť taký onkomarker, ktorý by zachytil rozvoj karcinómu ovária v skoršom štádiu. Takýto sa javí HE-4. Aj samostatne má vyššiu senzitivitu ako CA 125. Ak sa vyšetrujú v kombinácii, senzitivita aj špecificita sa ešte zvyšuje.

Nárast hodnôt HE-4 možno využiť na sledovanie priebehu ochorenia a účinnosti terapie aj prípadného relapsu ochorenia. Na lepšie posúdenie, či ide o benígnu alebo malignu proces na vaječníkoch, bol zavedený Algoritmus na odhad zhubného ochorenia vaječníkov – ROMA (Risk of Malignancy Algorithm). Výpočet berie do úvahy koncentrácie oboch nádorových markerov (CA 125 aj HE-4) a menopauzálny status ženy a odhadne riziko epitelového karcinómu ovária.

U premenopauzálnych žien predstavuje vysoké riziko nálezu epitelového karcinómu ovária, ak je ROMA index > 11,4 % a nízke riziko, ak je ROMA index < 11,4 %.

U postmenopauzálnych žien je vysoké riziko, ak je ROMA index > 29,9 % a nízke riziko < 29,9 %.

#### AFP (α-fetoproteín)

Je onkofetálny glykoproteín produkovaný v embryonálnom žĺtkovom vaku a fetálnej pečeni. V dospelom zdravom organizme je jeho produkcia obmedzená na minimum. V sére matky, kde sa dostáva prechodom cez placentu, je dôležitým ukazovateľom fyziologického vývoja tehotenstva. Významná je predovšetkým jeho transportná funkcia (1). Využíva sa na monitorovanie priebehu hepatocelulárneho karcinómu, pri ktorom je AFP markerom prvej voľby a na sledovanie pacientov s germinatívnymi tumorami testisov a ovárií (1). Nemalignými príčinami zvýšených hladín AFP môže byť akútna a chronická vírusová hepatitída, cirhóza pečene a tehotenstvo (tabuľka 1).

#### hCG (humánny choriový gonadotropín)

Ide o glykoproteín, ktorý je tvorený dvoma podjednotkami: α podjednotka je spoločná s hormónmi adenohipofýzy (LH, FSH, TSH) a β podjednotka je špecifická pre hCG. Tvorí sa v syncytiotrofoblaste placenty (3). Fyziologicky jeho hladina stúpa počas tehotenstva, pri ktorom sa po-

dieľa na vytváraní imunitnej reakcie matky voči plodu. Podobnú funkciu má pravdepodobne aj v nádorových bunkách (útlm imunitnej reakcie organizmu proti nádorovým bunkám) (5). hCG sa odporúča vyšetrovať pri germinatívnych tumoroch testisov (spolu s AFP), choriokarcinóme, pri mola hydantidosa. Stanovenie má význam pri zhodnotení štádia ochorenia, pri kontrole úspešnosti terapie a odhalení recidívy (1).

#### PSA (prostatický špecifický antigén)

Je glykoproteín, ktorý je fyziologicky produkovaný v epitelových bunkách žľazových vývodov prostaty, je prítomný aj v periuretrálnych a perianálnych žľazách. Funkčne je to serínová proteáza, za fyziologických okolností zabezpečuje skvapalnenie seminálnej tekutiny, čím uľahčuje pohyb spermií. V sére je jeho proteolytická aktivita blokována hlavne väzbou na α-1-chymotrypsín, v menšej miere na α2 makroglobulín. Určitý podiel PSA sa vyskytuje v sére vo voľnej podobe (fPSA), t. j. nenaviazaný na bielkoviny (10 – 25 %).

Zvýšenú hodnotu v sére nachádzame pri ochoreniach prostaty. Hlavne sa využíva na monitorovanie účinnosti terapie u pacientov s karcinómom prostaty. PSA nemá dostatočnú senzitivitu a špecificitu pre karcinóm prostaty. Je síce orgánovo-špecifický, ale jeho zvýšené hodnoty nachádzame aj pri benígnych ochoreniach (zápaly). Taktiež trauma alebo mechanické podráždenie prostaty (vyšetrenie per rectum, cystoskopia, kolonoskopia, transuretrálna biopsia) môžu viesť k zvýšeniu hladiny PSA s rôznou dĺžkou trvania a mierou vzostupu (tabuľka 1). Mnohé štúdie potvrdili, že percento fPSA je významne nižšie u pacientov s karcinómom prostaty v porovnaní s pacientmi s benígnym ochorením. Pomer fPSA/tPSA je významný na odlíšenie benígnej hyperplázie prostaty (BHP) od karcinómu prostaty. Výrazne zvyšuje senzitivitu a špecificitu hlavne pri hladinách tPSA 3 – 10 ug/l. Pri BHP býva tento pomer obvykle vyšší (nad 25 %), u pacientov s karcinómom je, naopak, výrazne nižší (pod 10 %).

#### NSE (neurón špecifická enoláza)

Ide o izoenzym enolázy, ktorá katalyzuje premenu 2-fosfoglycerátu na fosfoenolpyruvát. V normálnom stave je produkovaný nervovým a pľúcny tkanivom plodu, v dospelosti je jeho výskyt viazaný na neuróny (1) (tabuľka 1).

Zvýšenú aktivitu v sére nachádzame pri neuroblastómoch, SCLC (Small Cell Lung Cancer, malobunkový karcinóm pľúc), pri ktorých sa využíva na monitorovanie priebehu ochorenia a má aj prognostický význam. Ďalej sa využíva pri monitorovaní ochorení ako: meduloblastómy, retinoblastómy, karcinoidy, feochromocytómy. Senzitivita pri metastázach SCLC býva až 80 %. Príčiny nemaligného zvýšenia hladiny v sére sú pľúcne a pečeneňové ochorenia (1).

Falošné zvýšenie koncentrácie v sére môže byť spôsobené hemolýzou séra (uvoľnenie enolázy z erytrocytov).

#### CYFRA 21-1 (fragment cytokeratínu 19)

Vzhľadom na špecifický výskyt v epitelových bunkách skvamózneho (epidermoidného) typu má tento onkomarker vyššiu orgánovú špecificitu ako ostatné cytokeratínové markery TPA alebo TPS (1).

Stanovenie jeho hladiny má význam hlavne pri monitorovaní priebehu a úspešnosti terapie pacientov s epidermoidným karcinómom pľúc,

krčka maternice (spolu s SCCA), nádorov oblasti hlavy a krku, karcinómov močového mechúra. Zvýšenie hladín v sére môže byť spôsobené aj nemalígnymi ochoreniami: cirhóza pečene, chronické ochorenia obličiek, astma, infekcie respiračného traktu (1).

#### TPS (tkanivový polypeptidový špecifický antigén)

TPA (tkanivový polypeptidový antigén) vzniká zo solubilných fragmentov cytokeratínov 8, 18, 19. TPS je špecifická časť TPA, determinant cytokeratínu 18. Cytokeratíny sú základnou stavebnou zložkou buniek epiteliálneho pôvodu. Majú významnú úlohu pri proliferácii buniek, a preto sú aj nešpecifickými ukazovateľmi jej zmien (2).

Sú to málo špecifické markery, ich použitie v poslednom období klesá. Vhodné sú hlavne na sledovanie pacientov s karcinómom močového mechúra, karcinómom prsníka, obličiek a rôznych nediferencovaných a málo diferencovaných foriem nádorov. Nešpecificky je zvýšená jeho hladina pri niektorých chorobách pečene a infekčných ochoreniach (1).

#### SCCA (antigén karcinómov skvamózných buniek)

Patrí medzi onkomarkery bunkových adhézií, je to diferenciálny antigén epidermoidného tkaniva. Využíva sa na monitorovanie priebehu ochorenia pacientov s nádormi vonkajších genitálií, análneho kanála, krčka maternice, pacientov s epidermoidnými nádormi hlavy a krku a karcinómov kože.

Nemalígne príčiny zvýšenia koncentrácie sú: zápalové ochorenia pľúc, pečene, gynekologické ochorenia, renálne zlyhanie.

#### TK (tymidínkináza)

Patrí k enzýmom syntézy DNA. Aktivita v bunke stúpa počas jej intenzívneho delenia. Považuje sa za marker proliferácie buniek. Využíva sa hlavne na monitorovanie ochorenia a úspešnosti terapie u pacientov s hematologickými malignitami (leukémie, lymfómy, myelómy a iné), pri ktorej jej aktivita koreluje so závažnosťou ochorenia.

Nemalígne príčiny zvýšenia hladiny TK môžu byť: respiračné vírusové infekcie, zápalové ochorenia pľúc, reumatické ochorenia, herpetické infekcie, infekcie Epsteinovho-Barrovej vírusom a iné.

#### CgA (chromogranín A)

Je kyslý glykoproteín, tvorený 439 aminokyselinami. Nachádza sa v sekrečných granulách endokrinných a neuroendokrinných buniek. Účinkuje ako prohormón, jeho degradácia proteolýzou spôsobuje uvoľnenie biologicky aktívnych peptidov. Je užitočným markerom pre väčšinu neuroendokrinných nádorov (karcinoid, feochromocytóm, medulárne nádory štítnej žľazy, niektoré nádory hypofýzy, tumory z buniek ostrovčekov pankreasu) (1).

Zvýšené hladiny sa môžu vyskytovať aj pri malobunkových karcinómoch pľúc a karcinóme prostaty, pretože môžu obsahovať bunky s čiasťoučnou neuroendokrinnou diferenciáciou. Hladina chromogranínu A koreluje s veľkosťou tumoru, ale nie so závažnosťou symptómov. Má vyššiu senzitivitu v porovnaní s NSE a 5-HIAA.

Falošne zvýšené hodnoty môžeme pozorovať aj pri: zápaloch, renálnej insuficiencii, gastritíde typu A a liečbe inhibítormi protónovej pumpy.

#### Kalcitonín

Je polypeptidový hormón, produkovaný parafolikulárnymi štítnej žľazy (C-bunky). Jeho stanovenie sa využíva na sledovanie pacientov s medulárnym karcinómom štítnej žľazy. Hladina koreluje s veľkosťou tumoru aj s výskytom metastáz (3). Zvýšené hodnoty sú aj pri zvýšenej novotvorbe kostí, pri zlyhaní obličiek a chronických zápalových ochoreniach.

#### Tyreoglobulín (Tg)

Je glykoproteín obsahujúci jód, nachádza sa v koloide folikulárnych buniek štítnej žľazy. Je vlastne prohormón, dôležitý pri intratyreoidálnej syntéze hormónov T3 a T4.

Jeho vyšetrenie je nápomocné na monitorovanie priebehu ochorenia u pacientov s diferencovaným folikulárnym a papilárnym karcinómom štítnej žľazy. Nie je vhodný na skrining a diagnostiku. Zvýšené hladiny nachádzame aj pri Gravesovej-Basedowovej chorobe, eufunkčnej nodóznej strume alebo pri zápaloch štítnej žľazy (1).

Pri laboratórnom stanovení koncentrácie Tg môže prítomnosť protilátok proti tyreoglobulínu (aTG) ovplyvniť výsledok, keďže tieto protilátky sa viažu na tyreoglobulín a ten už potom nie je schopný reagovať v analytickej reakcii. Preto pri vyšetrení hladiny Tg sa vždy súčasne stanovuje aj koncentrácia aTG.

#### Indikačné obmedzenia

#### Predanalytické informácie

##### Odber:

Všetky uvedené nádorové markery vyšetrujeme zo séra. Odber je potrebné vykonať do štandardnej gélovej biochemickej skúmvky. Onkomarkery nevyžadujú špeciálne odberové a transportné podmienky. Výnimkou je iba **kalcitonín**, ktorý musí byť do laboratória dodaný do 4 hodín od odberu.

##### Interferencia

Hemolýza séra interferuje pri stanovení: NSE, TK, TPS.

V lipemických sérach s koncentráciou triacylglycerolov > 10,3 mmol/l nie je možné stanoviť CA 15 – 3 a koncentrácia TAG > 11,4 mmol/l interferuje pri stanovení CEA, tPSA, fPSA.

##### Metóda

Onkomarkery stanovujeme týmito metódami:

ECLIA (elektrochemiluminiscenčná analýza) – AFP, hCG, CA19-9, CA125, CA72-4, CYFRA21-1, NSE, HE-4, Tg;

ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) – chromogranín A, TPS, SCCA; RIA (rádioimunoanalýza) – TK;

LIA (chemiluminiscenčná analýza) – CEA, CA15-3, PSA, fPSA, kalcitonín.

##### Kódy vyšetrení

Vyšetrenia vykazujeme pod týmito kódmi:

AFP – 4361, HCGm – 4440, CEA – 4353, CA19-9 – 4446, CA72-4 – 4470, CA125 – 4444, NSE – 4451, tPSA – 4355, CA15-3 – 4445, CYFRA 21-1 – 4480, Tymidínkináza – 4358, SCCA – 4481, HE-4 – 44424, TPS – 4472, Chromogranín A – 4466, Kalcitonín – 4371, Tyreoglobulín – 4435.

**Tabuľka 2.** Poistovňa Dóvera – Usmernenie na objednávanie vyšetrení onkomarkerov, aktualizácia platná od 1. 7. 2015

Anatomická oblasť	Onkomarker	Diagnóza	Doplnená diagnóza	Odbornosť
Nádory hlavy, krku a pažeráka	SCCA	C00 – C15	D37.0	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 591; 047; 014
	CYFRA 21-1	C00 – C15	D37.0	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 591; 047; 014
	CEA	C00 – C15	D37.0	001; 010; 019; 037; 043; 048; 060; 319; 329; 350; 591; 047; 014
Nádory žalúdka	CEA	C16	D37.1	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
	CA-19-9	C16	D37.1	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
	CA 72-4	C16	D37.1	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
Nádory čreva	CEA	C 17 – 20	D37.2 – D37.5	001; 010; 019; 319; 043; 048; 060; 222; 350; 591; 047
	CA 19-9	C 17 – 20		001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	C 17 – 20	D37.2 – D37.5	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CEA - IgM	C 17 – 20	D37.2 – D37.5	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
Nádory pečene a žilových ciest	AFP	C 22 – 24		001; 002; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047
	CEA	C 22 – 24	D37.6	001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047
	CA 19-9	C 22 – 24	D37.6	001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047
	Feritín	C 22 – 24		001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047
Nádory pankreasu	CA 19-9	C25	D37.70	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CEA	C25	D37.70	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	C25	D37.70	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	NSE	C25	D37.70	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
Nádory pľúc a pleury	CEA	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	CYFRA 21-1	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	NSE	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	CA125	C34, C45	D38.1 – D38.6	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
Nádory hrtana	SCCA	C32	D38.0	014; 019; 591; 319; 043; 047
	CYFRA 21-1	C32	D38.0	014; 019; 319; 591; 043; 047
	CEA	C32	D38.0	014; 019; 319; 591; 043; 047
Nádory prsníka	CA 15-3	C50	D48.6	009; 019; 229; 271; 591; 043; 047
	CEA	C50	D48.6	009; 019; 229; 271; 591; 043; 047
Nádory krčka maternice a vonkajších genitálií	SCCA	C51 – 53	D39.7	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CEA	C51 – 53	D39.7	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CYFRA 21 – 1	C51 – 53	D39.7	009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory tela maternice	HE – 4	C54 – 55	D39.0	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA 125	C54 – 55	D39.0	009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory ovárií	CA 125	C56	D39.1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	HE – 4	C56	D39.1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA 72 – 4	C56	D39.1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA 19 – 9	C56	D39.1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	AFP	C56		009; 019; 229; 591; 043; 047
	HCG	C56		009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory testes	AFP	C62		012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	HCG	C62		012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	LDH	C62		012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
Nádory prostaty	PSA	C61	D40.0	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	f – PSA**	C61	N40; D40.0	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	CEA	C61	D40.0	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	CgA	C61	D40.0	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
Nádory obličiek a močových ciest	CEA	C64 – 66	D41.0 – D41.9	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	CgA	C64 – 66	D41.0 – D41.9	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	CYFRA 21 – 1	C64 – 66	D41.0 – D41.9	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	beta2 – mikroglobulín	C64 – 66		001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
Nádory nadobličiek	CgA	C74	D44.1	012; 019; 063; 322; 064; 591; 043; 060; 047
	NSE	C74	D44.1	012; 019; 063; 322; 064; 591; 043; 060; 047
Nádory kože	Proteín S – 100	C43, C44	D48.5	018; 019; 591; 043; 047
	SCCA	C43, C44	D48.5	018; 019; 591; 043; 047

Nádory spojiva	TK	C40 – 41, 49	018; 019; 011; 591; 043; 047	
Nádory nervového tkaniva	NSE	C70 – 72	D42.0 – 43.9	004; 019; 037; 545; 591; 043; 047
Hematologické nádory	beta2 – mikroglobulín	C81 – 96	019; 031; 043; 329; 591; 047	
	Timidín kináza (TK)	C81 – 96	019; 031; 043; 329; 591; 047	
	Feritín	C81 – 96	019; 031; 043; 329; 591; 047	
Nádory hypofýzy	PRL	C75	019; 037; 043; 064; 591; 047	
	CgA	C75	D44.3	019; 037; 043; 064; 591; 047
Nádory príštítnych teliesok	Parathormón (PTH)	C73	019; 043; 064; 591; 047	
	CgA	C75	D44.2	019; 043; 064; 591; 047
Nádory štítnej žľazy	Tyreoglobulín (TG)	C73	D44.0	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047
	Kalcitonín (CT)	C73		001; 019; 043; 064; 350; 591; 047
	CEA	C73	D44.0	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047
	CgA	C73	D44.0	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047

### NEONKOLOGICKÉ DIAGNÓZY

Anatomická oblasť	Názov onkomarkeru	Diagnóza výkonu	Odbornosť
Nádory ovárií	Ca 125	Z01; Z12.8; Z80.4	009; 229
Nádory prostaty	PSA	Z01; Z12.5; N40	012; 322

Legenda: \*\*len pri hodnote tPSA 4 – 10 ng/ml

**Tabuľka 3.** Usmernenie VŠZP na objednávanie onkomarkerov platné od 1. 7. 2011

Anatomická oblasť	Onkomarker	Odbornosť
Nádory hlavy a krku	CEA	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 047; 014
	SCCA	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 047; 014; 591
	CYFRA 21 – 1	001; 010; 019; 037; 043; 060; 319; 329; 350; 047; 014; 591
Nádory žalúdka	CEA	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
	CA19 – 9	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047
	CA72 – 4	001; 010; 019; 043; 048; 060; 222; 319; 350; 591; 047; 009; 154; 229; 329
Nádory čreva	CEA	001; 010; 019; 319; 043; 048; 060; 222; 350; 047
	CA19 – 9	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	001; 010; 019; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	Feritín	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
Nádory pečene a žlčových ciest	AFP	001; 002; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047; 329; 007; 064; 062; 051; 031; 025; 012; 009; 008; 006; 003; 332; 331; 323; 302; 289; 229; 156; 154; 130; 109; 107; 322
	CEA	001; 010; 019; 319; 222; 350; 043; 048; 060; 047; 003; 009; 012; 014; 037; 059; 063; 064; 114; 156; 271; 329
	CA19 – 9	001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; ;043; 048; 060; 007; 009; 154; 229
	Feritín	001; 010; 019; 216; 319; 222; 350; 591; 043; 048; 060; 047; 329
Nádory pankreasu	CEA	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 043; 060; 047
	CA19 – 9	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047
	CgA	001; 010; 019; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047; 003; 064; 153; 229; 322; 329
	NSE	001; 010; 019; 319; 048; 222; 350; 591; 043; 060; 047; 329
Nádory pľúc a pleury	CYFRA21 – 1	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047
	CA125	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047; 009; 017; 153; 156; 229; 329
	CgA	001; 003; 019; 350; 591; 043; 060; 047
	NSE	001; 003; 019; 319; 350; 591; 043; 060; 047; 329
	CEA	001; 003; 019; 319; 350; 043; 060; 047
Nádory hrtana	CEA	014; 019; 319; 043; 047
	CYFRA21 – 1	014; 019; 591; 319; 043; 047
	SCCA	014; 019; 591; 319; 043; 047
Nádory prsníka	CEA	009; 019; 229; 271; 591; 043; 047
	CA15 – 3	009; 019; 229; 271; 591; 043; 047; 017; 239;
Nádory krčka maternice a vonkajších genitálií	CEA	009; 019; 229; 043; 047
	CYFRA21 – 1	009; 019; 229; 591; 043; 047
	SCCA	004; 019; 037; 545; 591; 043; 047; 104; 329

Nádory tela maternice	CA125	009; 019; 229; 591; 043; 047
	HE – 4	009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory ovárií	AFP	009; 019; 229; 591; 043; 047; 329; 007
	CA125	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA19 – 9	009; 019; 229; 591; 043; 047
	CA72 – 4	009; 019; 229; 591; 043; 047
	HCG	009; 019; 229; 591; 043; 047; 064
	HE – 4	009; 019; 229; 591; 043; 047
Nádory testes	AFP	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047; 329; 007
	HCG	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047; 064; 062; 025; 017; 010; 009; 008; 007; 001; 323; 302; 289; 229; 153; 109
	LDH	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
Nádory prostaty	CEA	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	CgA	012; 019; 322; 591; 043; 047
	PSA	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
	f – PSA	012; 019; 319; 322; 591; 043; 047
Nádory obličiek a močových ciest	CEA	001; 012; 019; 063; 322; 043; 060; 047
	CYFRA21 – 1	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	CgA	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047
	β2M	001; 012; 019; 063; 322; 591; 043; 060; 047; 007; 031; 109; 163; 329;
Nádory nadobličiek	CgA	012; 019; 063; 322; 064; 591; 043; 060; 047
	NSE	012; 019; 063; 322; 064; 591; 043; 060; 047; 329
Nádory kože	SCCA	018; 019; 591; 043; 047; 060; 037; 014; 010; 009; 001; 350; 329; 319; 229; 114
	S – 100	329; 331; 591; 013; 018; 019; 025; 043; 047; 116; 132
Nádory spojiva	TK	018; 019; 011; 591; 043; 047
Nádory nervového tkaniva	NSE	004; 019; 037; 545; 591; 043; 047; 104; 329
Hematologické nádory	Feritín	019; 031; 043; 329; 591; 047
	TK	019; 031; 043; 329; 591; 047; 007; 011; 018; 108; 116; 007
	β2M	019; 031; 043; 329; 591; 047
Nádory hypofýzy	CgA	019; 037; 043; 064; 591; 047
	PRL	019; 037; 043; 064; 591; 047; 017; 009; 007; 005; 001; 289; 153; 012; 105
Nádory prŕštŕitnych teliesok	CgA	019; 043; 064; 591; 047
	PTH	019; 043; 064; 591; 047; 063; 062; 060; 049; 046; 045; 014; 011; 010; 009; 007; 001; 163; 155; 153; 145; 114; 108
Nádory ŕtŕitnej žľazy	CEA	001; 019; 043; 064; 350; 047
	CgA	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047
	Kalcitonín	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047; 060; 045; 011; 153; 145; 108
	Tg	001; 019; 043; 064; 350; 591; 047; 060; 050; 031; 020; 009; 008; 007; 329; 153

## NEONKOLOGICKÉ DIAGNÓZY

Anatomická oblasť	Názov onkomarkeru	Diagnózy	Odbornosť
Nádory ovárií	CA125	Z01; Z12.8; Z80.4	009; 229
Nádory prostaty	PSA	Z01; Z12.5; N40	012; 322

**Tabuľka 4.** Referenčné hodnoty

Onkomarker	Skratka	Jednotka	Vek	Referenčné hodnoty		Frekvencia vyšetrenia	Materiál
				Muž	Žena		
AFP	S – AFP	kIU/l	6 T	0,5 – 15	0,5 – 15	denne	sérum
			1 R	521	521		
			15 R	63,91	63,91		
			99 R	6,64	6,64		
CEA	S – CEA	ug/l		0 – 2,5	0 – 2,5	denne	sérum
CA19 – 9	S – CA19 – 9	kIU/l		0 – 34	0 – 34	denne	sérum
CA72 – 4	S – CA72 – 4	kIU/l		0,2 – 7	0,2 – 7	denne	sérum
CA125	S – CA125	kIU/l		0 – 35	0 – 35	denne	sérum
CA15 – 3	S – CA15 – 3	kIU/l		0 – 32,4	0 – 32,4	denne	sérum



CYFRA21 – 1	S – CYFRA	ug/l		0 – 3,3	0 – 3,3	denne	sérum	
Neurón špecifická enoláza	S – NSE	ug/l		0 – 16,3	0 – 16,3	denne	sérum	
Prostatický špecifický antigén – celkový	tPSA	ug/l	40 R	0,01 – 1,40		denne	sérum	
			50 R	0,01 – 2,01				
			60 R	0,01 – 3,10				
			70 R	0,01 – 4,10				
			99 R	0,01 – 4,40				
Pomer fPSA/tPSA	fPSA/tPSA	%		negat > 25 % pozit < 10 %		denne	výpočet	
Humánný choriogonadotropný hormón	S – hCGm	IU/l		0 – 2,6		denne	sérum	
			premenopauza		0 – 5,3			
			postmenopauza		0 – 8,3			
Antigén karcinómov skvamózných buniek	S – SCCA	ug/l		0 – 1,5	0 – 1,5	1 x 2 týždne	sérum	
Ľudský epididymálny proteín 4	S – HE – 4	pmol/l	40 R		0 – 60	denne	sérum	
			40 – 59 R		0 – 76			
			60 – 69 R		0 – 83			
			> 70 R		0 – 104			
Tkanivovo špecifický antigén	S – TPS – cyk18	IU/l		0 – 80	0 – 80	1 x 2 týždne	sérum	
Chromogranín A	S – Chromogranín A	ug/l		0 – 100	0 – 100	1 x 2 týždne	sérum	
Kalcitonín	S – kalcitonín	pmol/l		0 – 2,5	0 – 1,5	1 x týždenne		
Tyreoglobulín	S – Tg	ug/l		3,5 – 77	3,5 – 77	denne	sérum	
Tymidínkináza	S – TK	IU/l		0 – 5	0 – 5	1 x mesačne	sérum	
ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algoritm)	ROMA prem	%	premenopauz. ž		vysoké riziko ≥ 11,4	denne	výpočet	
	ROMA postm		postmenop. ž.		nízke riziko < 11,4 vysoké riziko ≥ 30 nízke riziko < 30			

## Záver

Malígne nádory majú v súčasnosti narastajúcu incidenciu v populácii a sú častou príčinou úmrtí. Keďže terapeutické postupy sú účinné hlavne v začiatkových štádiách ochorenia, je snaha odhaliť nádorové ochorenie čo najskôr. Napriek tomu, že mnohé onkomarkery nie sú vhodné na použitie na primárnu diagnostiku ochorenia, sú viaceré možnosti ich využitia, o ktorých je vhodné vedieť.

## Dostupnosť vyšetrenia

Väčšina parametrov je vyšetřovaná v oboch centrálnych laboratóriách (Bratislava aj Košice). Onkomarkery SCCA, TPS a TK sa vyšetřujú len v Centrálnom laboratóriu v Bratislave.

## Literatúra

1. Doporučení České společnosti klinické biochemie (ČSKB ČLS JEP) České onkologické společnosti (ČOS ČLS JEP) České společnosti nukleární medicíny (ČSNM ČLS JEP) – sekce imunanalytických metod k využití nádorových markerů v klinické praxi [online]. Available from: <[http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/TM/TM\\_dopor.pdf](http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/TM/TM_dopor.pdf)>.

2. Kaušitz J. Význam a postavenie nádorových markerov v skriningu, diagnostike a sledovaní pacientov v onkológii. *Onkológia* (Bratisl.), 2006;1(3):155-158.

3. Masopust J. *Klinická biochemie- požadování a hodnocení biochemických vyšetření*. 1.vydání. Část II. Praha: Karolinum, 1998. 573-621 s.

4. Turecký L. CA125 a význam jeho vyšetřovania v gynekológii. *Praktická gynekológia*. 2007;11(3):138-143.

5. Racek J, et al. *Klinická biochemie*. První vydání. Praha: Galén, Karolinum, 1999: 234-240 s.

6. <http://www.diag.cz/uploads/letak-ovarialni-marker-HE4.pdf>

**MUDr. Silvia Kutišová**  
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava  
[silvia.kutisova@medirex.sk](mailto:silvia.kutisova@medirex.sk)

# Urolitiáza ako následok metabolických ochorení

MUDr. Petra Nottná

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Urolitiáza znamená prítomnosť konkrémentov v dutom systéme obličiek alebo v odvodných močových cestách. Urolitiáza nie je samostatné ochorenie, ale príznak metabolickej poruchy. Autor sa zaoberá cieľnými laboratórnymi vyšetreniami pri najčastejšie sa vyskytujúcich druhoch močových kameňov, ktoré pomáhajú odhaliť metabolickú poruchu, a tak pomôcť cieľnej metafylaxii.

**Kľúčové slová:** urolitiáza, metabolické poruchy, recidívy, laboratórne vyšetrenia, konkrément

## Urolithiasis as a result of metabolic diseases

Urolithiasis means the presence of calculus in the renal tubular system or in the efferent urinary tract. Urolithiasis is not a single disease, but a symptom of metabolic disorder. The author deals with targeted laboratory tests at the most commonly occurring types of urinary stones that help detect metabolic disorders and so help to targeted metaphylaxis.

**Key words:** urolithiasis, metabolic disorders, relapse, laboratory examination, calculus

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 42–44

## Úvod

Pre urolitiázu je charakteristický masový výskyt a tendencia k recidívam. Práve recidívy sú záťažou pre pacienta a zvyšujú finančné náklady na jeho zdravotnú starostlivosť. Z týchto dôvodov je potrebná prevencia recidív cieľnou metafylaxiou, a to na základe exaktnej analýzy pri každom konkrémente (tabuľka 1). Dodržiavaním správnej životosprávy, udržiavaním primeraného pH a hustoty moču, redukciami litogénnych látok, podávaním inhibitorov je možné redukovať, prípadne úplne eliminovať výskyt recidív pri urolitiáze (1).

**Tabuľka 1.** Zloženie a názvy konkrémentov (3, 4)

Konkrémenty	Mineralogický názov	Chemický vzorec	Výskyt v %
Kalciumoxaláty kalciumoxalát-monohydrát kalciumoxalát-dihydrát	whewellit wheddellit	$\text{Ca}(\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ $\text{Ca}(\text{COO})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	60 – 65
Močová kyselina močová kyselina močová kyselina-dihydrát	uricit	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$ $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	5 – 15
Uráty natrium-monohydrát ammoniumhydrogenurát		$\text{NaHC}_5\text{H}_2\text{O}_3\text{N}_4\text{H}_2\text{O}$ $\text{NH}_4\text{HC}_5\text{H}_2\text{O}_3\text{N}$	< 1
Kalciumfosfáty hydroxylapatit β-trikalciumfosfát monokalciumfosfát-dihydrát	apatit whitlockit brushit	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	1
Infekčné kamene karbonátapatit magnesiumammoniumfosfát-hexa- hydrát (tripelfosfát) cystín xanthín	dahlit struvit	$\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_4(\text{CO}_3)(\text{OH})_3$ $\text{MgNH}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ $\text{SCH}_3\text{CH}(\text{NH}_2\text{COOH})_2$ $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$	5 5 – 15 < 1
Organické kamene fibrín artefakty			

## Základné rozdelenie konkrémentov podľa etiológie

Cystínové, urátové, xantínové a struvit – vznikajú v dôsledku presýtenia moču litogénnymi látkami (tabuľka 2).

Kalciové: Ca-oxaláty, Ca-fosfáty – majú multifaktorálnu etiológiu (1).

## Úvodné diagnostické vyšetrenia

■ Správna a presná analýza močového konkrémentu, komplexná anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenia a cieľné laboratórne vyšetrenie krvi a moču.

Krv: kreatinín, Ca, Ca-ionizované, Mg, P, albumín, kyselina močová (KM), ABR (pH,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ).

Moč jednorazový: chemicky a sediment, pH, špecifická hmotnosť, kultivácia moču.

Moč zbieraný: odpady – dUCa, dUMg, dUKM, dUKreatinín (1, 4).

## Kritériá na zaradenie pacienta do skupiny s vysokým rizikom recidív:

- vysoký počet recidív: 3 a viac za 3 roky
- rodinný výskyt litiázy, litiáza v detskom/mladistvom veku
- infekčné konkrémenty, urátová litiáza
- ochorenia spojené s tvorbou konkrémentov: hyperparatyreóza (HPTH), nefrokalcinóza, stav po intestinálnej resekcii a bypasse, Crohnova choroba, malabsorbčný syndróm, sarkoidóza
- geneticky podmienená tvorba konkrémentov: cystinúria, primárna hyperoxalúria, renálna tubulárna acidóza (RTA), xantinúria, cystická fibróza
- podávanie rizikových medikamentov, ktorých aktívne zložky kryštalizujú v moči (amoxicilín, ciplox, efedrín, sulfonamidy), alebo medikamenty nepriaznivo ovplyvňujúce zloženie moču (kortikoidy, cytostatiká, vitamín D, laxatíva, tablety s obsahom Ca).
- anatomické abnormality spojené s tvorbou konkrémentov: dreňová cystóza, obštrukcia pyeloureterálneho spojenia, devertikuly kalichov, striktúry močovodu, vezikoureterálny reflux, ureterokéla, podkovovitá oblička (2).

**Tabuľka 2.**

Litogénne látky	kalciium, oxalát, uráty, cystín, lieky
Inhibítory litogenézy	magnézium, pyrofosfáty, difosfonát citrát, fosfocitrát, muko-proteíny, glukozaminoglykány a rôzne peptidy

### Ca-oxalátové konkrementy – rozšírené metabolické vyšetrenie

Krv: PTH (pri zvýšenej hodnote Ca), Na, K, Cl

Moč: denný profil pH (minimálne 4-krát denne), 2-krát 24-hodinový zber moču: diuréza, špecifická hmotnosť, odpady: Ca, oxaláty, KM, citráty, Mg (1).

### Litogénne rizikové faktory pre Ca-oxaláty

- Hyperkalciúria (dUCa > 5,0 mmol/24):
  - absorpčná – zvýšené vstrebávanie Ca v čreve
  - renálna – porucha reabsorpcie Ca renálnymi bunkami
  - resorpčná – zvýšené uvoľňovanie Ca z kostí do krvi, odkiaľ filtráciou prechádza do moču
    - Hyperkalciúria sprevádzaná RTA: neschopnosť tubulárnych buniek secernovať H<sup>+</sup> ióny proti koncentračnému spádu do moču. Uvoľňuje sa Ca z kostí do krvi a v moči dochádza k zvýšenému spätnému vstrebávaniu citrátov. Laboratórnym prejavom RTA je metabolická acidóza (v krvi pokles K), vysoké pH moču nalačno (> 5,8), vysoké dUCa/24, dUP/24 a pokles dUcitrátov/24.
    - Hyperpartyreóza (HPT): najčastejšou príčinou je adenóm prítitných teliesok. Laboratórne prejavy:
      - V krvi: vysoké Ca aj PTH a nízka hladina fosforu.
      - V moči: vysoké straty dUCa/24 aj dUP/24, nízka hustota moču.
- Hyperoxalúria (dUoxalátov > 5,0 mmol/24).
  - Primárna hyperoxalúria: enzymatický defekt spôsobujúci endogénnu nadprodukciiu oxalátov s následným ukladaním oxalátov do tkanív postihujúcich najmä obličky.
  - Sekundárna hyperoxalúria (dUoxalátov 0,5 – 1,0 mmol/24) môže byť spôsobená nadmerným prívodom oxalátov v potrave či nadmerným vstrebávaním črevnými bunkami. Nedostatok Ca v črevnom obsahu vedie k zvýšenému obsahu voľných oxalátov a ten sa môže voľne vstrebávať do krvi a filtrovať sa do moču.
- Hyperurikozúria (dUKM > 4,0 mmol/24). Vplyvom podobnej kryštalizácie môže mať vysoľovací efekt na Ca-oxalát.
- Hypocitrátúria (dUcitrátov < 2,5 mmol/24). Citráty sú najsilnejšie inhibítory kryštalizácie Ca-oxalátu, viaže na seba Ca ióny, zvyšuje pH moču, a tým rozpustnosť kyseliny močovej, znižuje v moči supersaturáciu Ca-oxalátu až o 50 %.
- Deficit magnézia. Magnézium v čreve i moči je schopné vytvárať s oxalátmi komplexy, a tak znižovať množstvo voľných oxalátov (1).

### Ca-fosfátové konkrementy

*Karboapatit (Dahlit):* vzniká pri pH moču > 6,8 a pri hyperkalciúrii a hyperfosfatúrii, k čomu prichádza najmä pri RTA alebo močovej infekcii.

*Kalciiumhydrogenfosfátdihydrát (Brushit):* vzniká pri pH moču 6,5 – 6,8 a pri hyperkalciúrii a hyperfosfatúrii, k čomu prichádza pri RTA a HPT.

### Ca-fosfátové konkrementy – rozšírené metabolické vyšetrenie

Krv: PTH (pri zvýšenej hodnote Ca), Na, K, Cl

Moč: denný profil pH (minimálne 4-krát denne), 2-krát 24-hodinový zber moču: diuréza, špecifická hmotnosť, odpady: Ca, citráty, fosfor.

### Infekčné konkrementy

Vznikajú pri infekcii močových ciest baktériami, ktoré tvoria ureázu (*Proteus*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Ureaplasma urealyticum*, *Klebsiela spp.*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Stafylococcus spp.*). Tento enzým štiepi ureu, a tak dochádza k zvýšeniu hladiny amoniaku a pH.

### Konkrementy z kyseliny močovej (urátové konkrementy)

Vznikajú pri trvalo zníženom pH moču < 6,0 a hyperurikozúrii (dUKM > 4,0 mmol/24). Je známa priama exponenciálna závislosť kryštalizáciu kyseliny močovej pri nízkom pH moču.

Rizikový faktor – hyperurikémia (KM v sére > 380 μmol/l) (1).

### Urátové konkrementy – rozšírené metabolické vyšetrenie

Krv: KM, kreatinín

Moč: denný profil pH (minimálne 4-krát denne), 2-krát 24-hodinový zber moču: diuréza, špecifická hmotnosť, odpady: (dUKM/24)

### Cystínové konkrementy

Vznikajú kryštalizáciou cystínu v moči v prípade cystinúrie (dUcystínu > 0,8 mmol/24).

Jeho rozpustnosť závisí od pH moču: medzi 5 – 7 je nerozpustný, pri vyšších hodnotách rozpustnosť stúpa.

### Načasovanie rozšíreného metabolického vyšetrenia

- Rozšírené metabolické vyšetrenia u pacientov s urolitiázou vyšetrujeme ideálne v čase, keď konkrement v močových cestách nie je prítomný alebo je najmenej 20 dní, ideálne tri mesiace od vymočenia/odstránenia.
- Na vyšetrenie odpadov v moči sa štandardne využívajú dva 24-hodinové po sebe nasledujúce zbery. Zberné nádoby by mali byť počas zberu uchovávané pri teplote ≤ 8 °C. Urýchlené doručenie zbieraného moču do laboratória minimalizuje prípadné predanalytické chyby.
- Opätovná kontrola 24-hodinového zbieraného moču by sa mala realizovať medzi 8. – 12. týždňom od začatia liečby (farmakologickej, dietetickej). Po zaznamenaní normalizácie močových parametrov, a teda uspokojivom pôsobení liečby je kontrola 24-hodinového zbieraného moču dostačujúca raz za 12 mesiacov (2).

### Predanalytické informácie

Konkrement treba dodať do laboratória v čistej a suchej nádobe, zbavený hrubých nečistôt a krvi.

### Interferencia

Krv prítomná na kameni

Mokrý kameň (dodaný v neznámom roztoku)

**Metóda**

Polarizačná mikroskopia  
Infračervená spektroskopia

**Kód vyšetrenia**

Močový kameň – 4139

**Záver**

Urolitiáza je internistické ochorenie s urologickými následkami. Opakujúce sa recidívy sú nepríjemné pre pacienta a zvyšujú náklady na jeho zdravotnú starostlivosť. Je preto potrebné zmeniť pohľad na túto problematiku a riešiť ju komplexne. Cílené laboratórne vyšetrenia, moderná analýza zloženia močových kameňov, ako aj správna interpretácia výsledkov, spolupráca odborníkov a compliance pacientov je iste vhodná cesta k zníženiu výskytu recidív a k účinne nastavenej metafylaxii.

**Literatúra**

1. Rajmon P, Mucha Z, Vrána J, Král M. Metafylaxe urolitiázy v roce 2013. *Urologie pro praxi*. 2014;15(1):12–17.
2. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. *Guidelines on Urolithiasis*. European Association of Urology. 2014.
3. Masopust J. *Klinická biochemie – požadování a hodnocení biochemických vyšetření*. Část II. 1. vyd. Praha: Karolinum; 1998: 258–264.
4. Milichovský I, Kron I, Valanský L. Urolitiáza v ambulantnej a klinickej praxi. *Via practica*. 2015;2(10):389.

**MUDr. Petra Nottná**

MEDIREX, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP  
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava  
petra.nottna@medirex.sk

**Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní**

Parameter	VŠZP		Dôvera		Union	
	Odbornosť	Frekvencia	Odbornosť	Frekvencia	Odbornosť	Frekvencia
Močový kameň	001; 007; 010; 012; 063; 109; 163	1/mes.	–	–	001; 007; 010; 012; 063; 109; 163	1/mes.

*Poznámka: Pre možné zmeny pozrite aj [www.laboratornadiagnostika.sk](http://www.laboratornadiagnostika.sk) a internetové stránky poisťovní.*

# Paraneoplastické neurologické syndrómy a *in vitro* diagnostika onkoneuronálnych protilátok

**RNDr. Marcela Popovňáková**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**, Košice

Paraneoplastický syndróm je súbor všetkých symptómov, ktoré sa objavia v dôsledku prítomnosti nádoru, ale nesúvisia priamo s jeho rastom ani so vznikom metastáz. Môže postihovať akúkoľvek časť nervového systému, nervovosvalové spojenia a svaly alebo jednotlivé bunky, napríklad gangliové bunky zadných mozgových kmeňov. Vzniká v dôsledku skříženej imunitnej reakcie medzi nádorovými bunkami a zložkami nervového systému. Prítomnosť paraneoplastického syndrómu môže byť prvým varovným signálom, ktorý sa objaví aj niekoľko mesiacov skôr ako primárny nádor.

**Kľúčové slová:** paraneoplastický syndróm, onkoneuronálne protilátky

## *Paraneoplastic neurological syndromes and in vitro diagnostics of onconeural antibodies*

Paraneoplastic syndrome is a collection of all the symptoms that occur due to the presence of the tumor, but not directly related to the growth or the development of metastases. They can affect any part of the nervous system, neuromuscular junction and muscle, or individual cells for example ganglion cells hind brain stem. They arise due crossed the immune response between tumor cells and components of the nervous system. The presence of paraneoplastic syndrome may be the first warning sign that appears several months earlier than the primary tumor.

**Key words:** paraneoplastic syndrome, onconeural antibodies

Newsrab, 2016; roč. 7(1): 45–49

## Úvod

Paraneoplastické neurologické syndrómy (PNS) sú syndrómy vyvolané nepriamym pôsobením malígneho ochorenia. Vyskytujú sa asi u 1 % pacientov s nádormi, vyšší výskyt je pozorovaný pri malobunkovom karcinóme pľúc (viac ako 5 %), pri lymfómoch a myelómoch (10 %). Postihujú rôzne časti nervového systému od centrálného nervového systému pri limbickej encefalitíde až po nervovosvalovú platničku pri myasténii gravis.

Objav protilátok proti neuronálnym antigénom exprimovaným v nádore, teda onkoneuronálnych protilátok, viedol k potvrdeniu hypotézy o autoimunitnej patogenéze niektorých paraneoplastických jednotiek (1). Tieto autoprottilátky sa viažu na antigény lokalizované v nervovom tkanive, čo je pravdepodobnou príčinou vzniku neurologických porúch (2). Podľa Grausa môžeme paraneoplastické neurologické syndrómy rozdeliť na klasické a neklasické (tabuľka 1).

## Laboratórna diagnostika paraneoplastického syndrómu

Diagnostické kritériá PNS, ktoré zaviedla neurologická spoločnosť Euronetwork, definujú definitívnu a možnú diagnózu paraneoplastického syndrómu (obrázok 1). V ich odlíšení zohráva významnú úlohu *in vitro* diagnostika onkoneuronálnych protilátok v sére alebo mozgovomiechovom moku pacienta.

## *In vitro* testy

Sérologická diagnostika neurologických ochorení s použitím vysokošpecifických a citlivých testov na detekciu onkoneuronálnych protilátok

(tabuľka 2) vo veľkej miere prispieva k stanoveniu diagnózy. Spektrum dobre definovaných onkoneuronálnych protilátok proti intracelulárnym antigénom zahŕňa:

- protilátky proti Hu, Yo, Ri, amfifyzínu, CV2, PNMA1, PNMA2, recoverínu, titínu, SOX 1 v izotype IgG.

## Interpretácia výsledkov onkoneuronálnych protilátok vo vzťahu k rozlíšeniu PNS

Klasické PNS, ak sú diagnostikované, vyžadujú intenzívne pátranie po okultnom nádore, a to aj v prípade, že nie sú paralelne prítomné onkoneuronálne protilátky. Pri týchto klasických PNS sa karcinóm môže vyvinúť do 5 rokov od diagnózy neurologickej poruchy (4). Neklasické PNS sú asociované s nádorom iba v niektorých prípadoch. Pri liečbe karcinómov zaznamenávame signifikantné zlepšenie alebo vymiznutie PNS. V prípade neklasických syndrómov s prítomnosťou onkoneuronálnych protilátok sa karcinóm môže rozvinúť do 5 rokov.

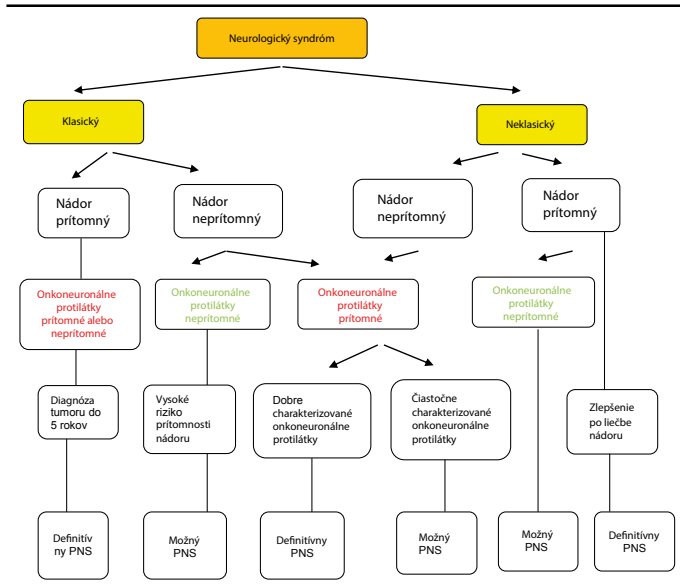
Medzi definitívne PNS patria klasické a neklasické neurologické syndrómy, ktorých charakteristika je opísaná vyššie.

Možné PNS predstavujú skupinu klasických neurologických syndrómov, ale bez prítomnosti onkoneuronálnych protilátok a karcinómu. Patria sem aj neklasické neurologické syndrómy s negatívnymi onkoneuronálnymi protilátkami, pričom karcinóm sa môže vyvinúť do dvoch rokov.

Je nutné dodať, že tieto autoprottilátky niekedy nekorelujú ani s aktivitou, ani so závažnosťou konkrétneho syndrómu. Diagnostické kritériá neurologických PNS preto nie sú jednoznačné a pozitívita onkoneuronálnych protilátok môže, ale nemusí byť pre diagnózu vyžadovaná (5).

**Tabuľka 1.** Paraneoplastické syndrómy nervového systému – klasifikácia podľa (Graus et al., 2004)

Názov	Paraneoplastický neurologický syndróm	Poznámky
Syndrómy centrálného nervového systému	<b>Encefalomyelitída</b>	<b>Klasický PNS</b>
	<b>Limbická encefalitída</b>	<b>Klasický PNS</b>
	Kmeňová encefalitída	
	<b>Subakútna mozočková degenerácia</b>	<b>Klasický PNS</b>
	<b>Syndróm opsoklonus – myoklonus</b>	<b>Klasický PNS</b> , asociácia s onkoneuronálnymi protilátkami iba pri niektorých nádoroch
	Optická neuritída	Syndróm nezahrnutý v užšom výbere súčasných odporučení
	Paraneoplastická retinopatia	Syndróm nezahrnutý v užšom výbere súčasných odporučení
	Retinopatia asociovaná s melanómom	Syndróm nezahrnutý v užšom výbere súčasných odporučení
	Stiff-person syndróm	
	Nekrotizujúca myelopatia	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
Syndrómy periférneho nervového systému	Ochorenie motoneurónov	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	<b>Subakútna senzitivná neuropatia</b>	<b>Klasický PNS</b>
	Guillain-Barrého syndróm	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Brachiálna plexopatia	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Subakútna chronická senzitivno-motorická neuropatia	Asociácia s onkoneuronálnymi protilátkami iba pri niektorých nádoroch
	Neuropatia v dôsledku paraproteinémie	
	Neuropatia pri vaskulitíde	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Autonómna neuropatia	
	Hyperexcitabilita periférnych nervov (získaná neuromyotónia)	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Chronická gastrointestinálna pseudoobštrukcia	
Syndrómy nervosvalovej platničky a svalu	Akútna pandysautonómia	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Myasténia gravis	Syndróm nezahrnutý v užšom výbere súčasných odporučení
	<b>Lambertov-Eatonov myastenický syndróm</b>	<b>Klasický PNS</b>
	<b>Dermatomyozitída</b>	<b>Klasický PNS</b> , neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami
	Akútna nekrotizujúca myopatia	Neurologický syndróm bez asociácie s onkoneuronálnymi protilátkami

**Obrázok 1.** Diagnostický algoritmus pri paraneoplastických neurologických syndrómoch (Graus et al., 2004)

Až 80 % neurologických PNS sa manifestuje skôr, ako sa diagnostikuje nádorové ochorenie, preto sa odporúča pri výskyte týchto autoprotilátok onkologický skríning. PNS, ako aj pozitívna autoprotilátka proti antigénu uvedenému v tabuľke 2 môže predchádzať diagnózu nádorového ochorenia.

Podľa Nemeckej neurologickej spoločnosti je nutné autoprotilátky pri PNS vždy stanovovať najmenej dvomi metódami (6). Okrem nepriamej imunofluorescencie je nutné na confirmáciu použiť imunoblotové stanovenie.

### Predanalytické informácie

#### Odber:

Sérum – uzatvorený odberový systém s gélom  
Mozgovomiechový mok

### Autoprotilátky pri neuromyelitis optica

#### Klinický význam

Neuromyelitis optica (NMO) postihuje optické nervy a miechu a má relaps-remitujúci priebeh. Patogeneticky ide o akútny zápalový proces namierený proti astrocytom, ktorý spôsobuje demyelinizáciu a axonálne poškodenie zrakového nervu (7, 8). V diferenciálnej diagnostike je potrebné odlíšiť ho od klasickej roztrúsenej sklerózy, pretože liečba je rozdielna. Vysokošpecifickým markerom NMO je prítomnosť protilátok proti akvaporínu 4 v sére.

Akvaporín 4 je proteín, ktorý vytvára vodný kanál v centrálnom nervovom systéme, reguluje vodnú rovnováhu medzi mozgom, cerebrospinálnou tekutinou a krvou (9).

**Tabuľka 2.** Onkoneuronálne protilátky proti vnútrobunkovým neuronálnym antigénom a ich asociácia s neurologickými ochoreniami a tumormi (Roberts et al., 2004)

Protilátka	Antigén	PNS	Nádor
<b>Dobre charakterizované onkoneuronálne protilátky, silná asociácia s karcinómom</b>			
<b>Anti-Hu (ANNA-1)</b> Anti-neuronálna nukleárna protilátka typ 1	Hu – proteín, základný proteín, ktorý viaže RNA, 38 kDa. Výskyt: bunkové jadrá neurónov v periférnom a centrálnom nervovom systéme	Encefalomyelitída, senzitivná neuronopatia, gastrointestinálna pseudoobštrukcia, limbická encefalitída, paraneoplastická mozočková degenerácia	SCLC, neuroblastóm Iné: karcinóm prostaty, ovárií, prsníkov
<b>Anti-Yo (PCA-1)</b> Protilátky proti Purkyňovým bunkám	CDR2, CDR62 34kDa a 62kDa. Výskyt: Golgiho aparát, cytoplazmatická membrána, Purkyňové bunky mozočku	Paraneoplastická mozočková degenerácia	Karcinóm ovárií, prsníkov, matrice Iné: adenokarcinóm ezofágu, žlčníka, prostaty, Hodgkinov lymfóm
<b>Anti-Ri (ANNA-2)</b> Anti-onkoneuronálne protilátky typ 2	NOVA, Ri/NOVA1, RNA viažuce proteíny 55 kDa a 80 kDa. Výskyt: bunkové jadrá neurónov v CNS	Kmeňová encefalitída, opsoklonus – myoklonus	SCLC, karcinóm prsníkov Iné: Hodgkinov lymfóm, rýchlorastúci tumor mozgového kmeňa
<b>Anti-CV2, CRMP-5</b>	CV2/CRMP5 66 kDa. Výskyt: cytoplazma oligodendrocytov	Encefalomyelitída, senzitivná neuronopatia, senzitivno-motorická neuropatia, chronická gastrointestinálna pseudoobštrukcia, paraneoplastická mozočková degenerácia, limbická encefalitída	SCLC, tymóm
<b>Anti-PNMA 1</b> Anti-Ma1	Ma proteín 37 kDa.	Romboencefalitída, limbická encefalitída	Karcinóm prsníkov Iné: rôzne tumory
<b>Anti-PNMA2</b> Anti Ma2/Ta	Ma proteín 40 kDa. Výskyt: neuronálne jadierka	Limbická encefalitída, kmeňová encefalitída, paraneoplastická mozočková degenerácia	Začínajúci karcinóm prostaty Iné: nemalobunkový pľúcny karcinóm, karcinóm prsníkov, ovárií, obličiek
<b>Anti-amfifyín</b>	Amfifyzín 128 kDa	Stiff-person syndróm	SCLC, karcinóm prsníkov
<b>Čiastočne charakterizované onkoneuronálne protilátky</b>			
Anti-gliové nukleárne protilátky AGNA	<b>SOX 1</b> proteín	Lambertov-Eatonov myastenický syndróm, paraneoplastická mozočková degenerácia	SCLC
<b>Anti-recoverin</b>	Recoverin 23 kDa	Retinopatia	SCLC
<b>Anti-titin</b>	titin	Myasténia gravis,	tymóm
<b>Anti-Tr (PCA-Tr)</b>	DNER (Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor)	paraneoplastická mozočková degenerácia	Hodgkinov lymfóm
<b>Anti-Zic 4</b>		Paraneoplastická mozočková degenerácia	SCLC
<b>Anti-mGlu R1</b>	Metabotropický glutamátový receptor 140 kDa	Paraneoplastická mozočková degenerácia	Hodgkinov lymfóm

Vysvetlivky: SCLC – malobunkový pľúcny karcinóm (small cell lung cancer)

Tieto vodné kanály sú prítomné v miestach centrálného nervového systému, ktoré sú atakované pri neuromyelitis optica, teda hlavne zrakové nervy a miecha (2, 8).

### Indikácie

- Neuromyelitis optica
- Longitudinálna extenzívna transverzná myelitída
- Optická neuritída
- Diferenciálna diagnostika sklerosis multiplex
- SLE a promárny Sjögrenov syndróm s neurologickou asociáciou.

### Predanalytické informácie

#### Odber:

- Sérum – uzatvorený odberový systém s géloom
- Mozgovomiechový mok

### Autoprotilátky pri autoimunitnej encefalitíde

#### Klinický význam

Limbická encefalitída je zápalové ochorenie mozgu s akútnym až subakútnym rozvojom. Je charakterizovaná poruchou krátkodobej pamäti, výskytom parciálnych alebo generalizovaných epileptických záchvatov, zmenou osobnosti, úzkosťou alebo depresiou, čuchovými alebo chuťovými halucináciami, poruchami spánku a poruchou homeostatických funkcií (5). Tieto symptómy môžu mať non-paraneoplastickú alebo paraneoplastickú etiológiu asociovanú s Hu, Ma2/Ta, CRM5/CV2 protilátkami (tabuľka 3).

Autoimunitná encefalitída je asociovaná s protilátkami proti membránovému a synaptickému antigénom (tabuľka 3). Pri pozitívnom laboratórnom náleze je nutné pátrať po prítomnosti nádorov.

**Tabuľka 3.** Protilátky proti membránovým a synaptickým antigénom (podľa Graus et al., 2004)

Názov protilátky	Funkcia	Neurologický syndróm	Tumor (%)
Anti-glutamátový receptor NMDA R	Katiónový kanál synaptickej signálnej transmisie	Anti-NMDA – receptorová encefalitída	Ovariálny teratóm (9 – 56 %) Testikulárny teratóm
AMPA	Katiónový kanál synaptickej signálnej transmisie	Limbická encefalitída	Malobunkový pľúcny karcinóm (70 %)
GABA B	Synaptická signálna transmisia	Limbická encefalitída	SCLC (47 %)
LGI-1	Zložka transsynaptického komplexu	Limbická encefalitída	Tyroidálny karcinóm, SCLC, karcinóm obličiek, ovariálny teratóm, tymóm
CASPR2	Zložka adhezívneho komplexu pre VGKC	Neuromyotónia, Morvanov syndróm, limbická encefalitída	Tymóm (31 %), SCLC

Vysvetlivky: AMPA – *α-amino-3-hydroxy-5-metyl 4-izoxazolepropionát*, CASPR2 – *contactin associated protein 2*, GABA – *γ-amino-maslová kyselina*, LGI1 – *leucine-rich glioma inactivated*, NMDA – *N-methyl-D-aspartát*, SCLC – *malobunkový karcinóm pľúc*

### Indikácie

- Limbická encefalitída
- Morvanov syndróm
- Paraneoplastická etiológia
- Onkologická asociácia prítomnosti autoprotílátok

### Predanalytické informácie

#### Odber:

- Sérum – uzatvorený odberový systém s géloom
- Mozgovomiechový mok

### Dostupnosť vyšetrenia

- Centrálne laboratórium Košice
- Centrálne laboratórium Bratislava

### Záver

- Asi dve tretiny PNS predchádzajú diagnózu vlastného nádoru. Prítomnosť onkoneuronálnych protilátok v sére pacientov preto môže včas odhaliť prítomnosť nádoru a odporúča sa ako cieleň onkologický skriningový test. Ich prítomnosť môže byť prvým varovným signálom, ktorý sa objavuje aj niekoľko mesiacov skôr ako primárny nádor.
- Ak sú prítomné onkoneuronálne protilátky v sére alebo v likvore, je nutné pátrať po nádore.
- Prítomnosť, respektíve neprítomnosť autoprotílátok je potrebné laboratórne potvrdiť inou metódou.

### Literatúra

- Maverakis E, Goodrazi H, Wehrli LN, Ono Y, Garcia MS. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2012;42:135–144.
- Štourač P, Ambler Z. Paraneoplastické neurologické syndromy – základná charakteristika, klasifikace, etiopatogeneza a diagnostika. *Neurologie pro praxi.* 2013;14(1):8–15.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuurer JJGM, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1135–1140.
- Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:616–622.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO – IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:343–356.
- Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Ishii N, Itoyama Y. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *J Exp Med.* 2006;210:1365–1377.
- Jarius S, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Der Nervenarzt.* 2007;12:1365–1377.
- Voltz R. Marker paraneoplastischer neurologischer Erkrankungen. *J Lab Med.* 2004;28:431–438.
- Waters P, Vincent A. Detection of Anti-Aquaporin -4 Antibodies in Neuromyelitis Optica. Current Status of the Assays. *The International MS Journal.* 2008;15:99–105.

**RNDr. Marcela Popovňáková**  
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice  
marcela.popovnakova@medirex.sk



## Indikačné obmedzenia

Parameter	Indikačné obmedzenia				
	VŠZP	Frekvencia	Union	Frekvencia	Kód vyšetrenia
<b>Onkoneuronálne protilátky</b>					
Anti-Hu	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 054; 060; 104; 109; 140; 145; 154; 156; 229; 319	2-krát/mesiac	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 054; 060; 104; 109; 140; 145; 154; 156; 229; 319	2-krát/mesiac	44330
Anti-Ri	001; 003; 004; 007; 009; 012; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 104; 140; 154; 156; 229; 319	2-krát/mesiac	001; 003; 004; 007; 009; 012; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 104; 140; 154; 156; 229; 319	2-krát/mesiac	44334
Anti-Yo	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 109; 140; 145; 154; 156; 229	2-krát/mesiac	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 109; 140; 145; 154; 156; 229	2-krát/mesiac	44336
Anti-amphiphysin	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 109; 140; 145; 154; 156; 229	2-krát/mesiac	001; 003; 004; 007; 009; 012; 018; 019; 031; 040; 045; 048; 060; 109; 140; 145; 154; 156; 229	2-krát/mesiac	44436
Anti-Ma2	003; 004; 009; 012; 019; 031; 040; 104; 140; 229; 322	2-krát/mesiac	003; 004; 009; 012; 019; 031; 040; 104; 140; 229; 322	2-krát/mesiac	44370
Anti-recoverin	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
Anti-SOX1	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
Anti-titin	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
Anti – aquaporin IV	004; 018; 048; 104; 154; 216	2-krát/mesiac	004; 018; 048; 104; 154; 216	2-krát/mesiac	44532, 44533
<b>Autoimunitná encefalitída</b>					
NMDAR	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
CASPR2	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
AMPA R1	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
AMPA R2	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
LGI 1	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380
GABAB-R	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 015; 018; 019; 027; 040; 045; 048; 049; 060; 063; 064; 104; 108; 109; 140; 145; 153; 154; 163; 216; 289; 229; 319; 329; 331	2-krát/mesiac	44380

# Hypoglykémia

MUDr. Ľudmila Prokopčáková

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Košice

Hypoglykémia je nízka koncentrácia glukózy v krvi spojená s typickými klinickými prejavmi. Najčastejšie sa vyskytuje ako akútna komplikácia u diabetikov, najmä tých, ktorí sú liečení pomocou intenzifikovaných inzulínových režimov. Hypoglykémia z iných príčin môže byť súčasťou rôznorodých chorôb a stavov, pri ktorých dochádza k poruche regulácie homeostázy glukózy. Laboratórne vyšetrenia sú súčasťou diferenciálnej diagnostiky hypoglykémii v oboch skupinách pacientov.

**Kľúčové slová:** hypoglykémia, laboratórna diagnostika

## Hypoglycaemia

Hypoglycaemia is defined as the low plasma glucose concentration with typical clinical symptoms. Acute hypoglycaemia most often occurs as a complication in diabetic patients; particularly in those treated with intensified insulin regimens the risk of severe hypoglycaemia is higher. Hypoglycaemia from other reasons maybe part of broad spectrum diseases and conditions connected with disorders of glucose homeostasis. Laboratory investigation is an important part of differential diagnostics in the both groups of patients.

**Keywords:** hypoglycaemia, laboratory investigation

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 50–53

## Klinický význam a definícia

Klinicky závažná hypoglykémia je stav, ktorý vedie k poruche mozgových funkcií v dôsledku neuroglykopenie, proťahovaná neliečená hypoglykémia sa končí kómou a smrťou. Najmä v čase intenzívneho vývoja mozgu, v novorodeneckom období či v ranom detstve môžu mať opakované epizódy závažných hypoglykémii za následok trvalé neurologické poškodenie.

Hypoglykémia sa laboratórne definuje ako pokles glykémie pod dolnú hranicu normy určenej pre daný vek, biologický materiál a použitú metódu. Z klinického hľadiska sa hypoglykémia definuje ako pokles pod dolnú hranicu normálnych hodnôt, ktoré zaručujú zachovanie normálnych mozgových funkcií. Na praktické účely sa za hypoglykémiu považujú hodnoty vo venóznej plazme nalačno pre všetky vekové kategórie (novorodenci od 4. dňa života) 2,8 mmol/l a menej (3).

Typické klinické prejavy hypoglykémie bývajú *adrenergické* – tras, nervozita, tachykardia, zvýšené potenie, bledosť, hlad, nauzea a vracanie, ako aj *neuroglykopenické* – bolesti hlavy, poruchy koncentrácie, zmeny v správaní, rôzne poruchy videnia, dysartria, kŕče, ataxia, hemiplégia, afázia, somnolencia či obávaná kóma. Kritická hypoglykémia môže byť individuálne odlišná, opakovaným proťahovaným hladovaním sa vyvíja adaptácia a k rozvoju príznakov nedôjde ani pri nižších glykémiiach. Naopak, u diabetikov môže byť prítomná neuroglykopenická symptomatológia pri glykémiiach, ktoré sú u zdravých ešte dobre tolerované.

Ako „pseudohypoglykémiu“ označujeme laboratórne potvrdenú hypoglykémiu bez klinických príznakov, ktorá je dôsledkom zvýšenej využitia glukózy formovanými elementmi krvi v skúmavke po odbere krvi (leukocytóza, trombocytóza, erytrocytóza).

Na klinickú diagnostiku významnej symptomatickej hypoglykémie sa používa tzv. Whippleho triáda:

1. prítomnosť typických klinických príznakov hypoglykémie
2. nízka koncentrácia plazmatickej glukózy
3. vymiznutie prejavov hypoglykémie po podaní glukózy

**Tabuľka 1.** Klasifikácia hypoglykémii

Podľa stupňa závažnosti	
<b>Mierna</b> hypoglykémia – epizóda, ktorú rozpozná a zvládne sám pacient, pričom významne nenaruší jeho každodenný život	<b>Závažná, ťažká</b> hypoglykémia – podľa DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) – epizóda, pri ktorej glykémia klesá na hodnoty, pri ktorých pacient nie je schopný sa postarať sám o seba a vyžaduje asistenciu inej osoby, prípadne hospitalizáciu
Podľa súčasného výskytu DM	
Hypoglykémia u diabetika	Hypoglykémia dôsledkom iného chorobného stavu
Podľa vzťahu k príjmu potravy	
Nalačno – postabsorbčné (objavujú sa po viac ako 5-hodinovom hladovaní)	Po jedle – postprandiálne (objavujú sa do 5 hodín po jedle)

## Klasifikácia

Etiopatogéza hypoglykemických stavov je veľmi rôznorodá. Deliť tieto stavy možno podľa rozličných hľadísk, pričom nie všetky stavy možno zaradiť do jednej alebo druhej skupiny, napríklad hypoglykémie pri inzulinóme sú charakteristické výskytom nalačno aj po jedle (tabuľka 1).

Hypoglykémie nalačno tvoria veľkú skupinu stavov, ktoré vznikajú v dôsledku zníženej produkcie glukózy alebo jej zvýšenej využitia (tabuľka 2).

Hypoglykémie postprandiálne – podľa časového intervalu od príjmu potravy je možné ich rozdeliť na včasné, vznikajúce 2 – 3 hodiny po jedle a neskoré vznikajúce 3 – 5 hodín po jedle. Príčinou je zvýšená sekrecia inzulínu s následnou zvýšenou využitiou glukózy (tabuľka 3).

## Laboratórna diagnostika

Prakticky možno hypoglykémiu rozdeliť na hyperinzulínové a hypoinzulínové. Príčinou hyperinzulínových hypoglykémii je najčastejšie nadprodukcia

**Tabuľka 2.** Možné príčiny hypoglykémie nalačno

<b>Lieky a toxické látky</b>	inzulín, deriváty sulfonylurey, salicyláty, chinín, haloperidol, disopyramid, beta-blokátory, pentamidín, sulfónamidy, etanol
<b>Nedostatok kontraregulačných hormónov</b>	hypopituitarizmus, insuficiencia nadobličiek, hypotyreóza, deficit glukagónu
<b>Kritické zlyhanie orgánov</b>	ochorenia pečene, renálne zlyhanie, kardiálne zlyhanie, sepsa, ťažká podvýživa
<b>Extrapankreatické nádory</b>	leiomyosarkóm, fibrosarkóm, hemangiopericytóm, mezotelióm, hepatóm, karcinóm žalúdka, rekta pankreasu, nádory metastázujúce do pečene <i>Pri niektorých nádoroch sú nápadne znížené plazmatické hladiny inzulínu, C-peptidu, inzulínu podobného rastového faktoru (IGF-1) a väzbového proteínu IGF BP3, a naopak je zvýšená hladina IGF-2, alebo je prítomný „big-IGF-2“.</i>
<b>Endogénny (organický) hyperinzulinizmus</b>	autonómna neregulovaná nadprodukcia inzulínu (adenóm alebo hyperpláziou β-buniek pankreasu)
<b>Autoimunitne podmienené hypoglykémie</b>	protilátky proti inzulínu, protilátky proti inzulínovému receptoru
<b>Enzymopatie a hypoglykémie u novorodencov a detí</b>	

**Tabuľka 3.** Možné príčiny hypoglykémie po jedle

<b>Hypoglykemické stavy pri zrýchlenej evakuácii žalúdka a následnej sekrécii INZ</b>	tzv. dumping syndróm pri stavoch po gastrektómii, gastrojejunostómii, pyloroplastike, vagotómii
<b>Deficity enzýmov sacharidového metabolizmu</b>	galaktozémia, vrodená intolerancia fruktózy
<b>Idiopatická alimentárna hypoglykémia</b>	

endogénneho inzulínu – u dospelých inzulínóm/nezidioblastóza, kongenitálny hyperinzulinizmus u detí. Náročné môže byť odlišiť endogénny hyperinzulinizmus od exogénneho pri *hypoglycaemia factitia* – zneužívanie inzulínových prípravkov/derivátov sulfonylurey v rámci chorobného sebapoškodzovania (1).

Pri hypoinzulínových hypoglykemických stavoch zlyháva buď kontraregulácia – pátrať po endokrinopatii, alebo je príčina metabolická – predovšetkým v detskom veku pátrať po dedičnej metabolickej poruche (DPM) (2). Diagnostický postup pre dospelých pacientov bez DM je uvedený v tabuľke 4.

Zlatý štandard v diferenciálnej diagnostike hypoglykémii zostáva tzv. hladový test, odporúčaný protokol (tabuľka 5), diagnostická interpretácia výsledkov hladového testu – tabuľka 6. O endogénnom hyperinzulinizme svedčí výskyt príznakov pri plazmatickej glykémii menej ako 3,0 mmol/l a súčasne koncentracii inzulínu aspoň 3,0 mIU/l, C-peptidu aspoň 0,6 ug/l (0,2 nmol/l) a proinzulínu aspoň 5,0 pmol/l. Koncentrácia β-hydroxybutyrátu 2,7 mmol/l alebo menej a nárast plazmatickej glykémie aspoň o 1,4 mmol/l po i. v. podaní glukagónu svedčí o účinku inzulínu alebo IGF.

U pacientov s anamnézou postprandiálnej hypoglykémie možno vykonať tzv. mixed-meal test (tabuľka 7). OGTT a v minulosti používané stimulačné a supresívne testy dnes v diferenciálnej diagnostike hypoglykémii už nemajú význam.

**Tabuľka 4.** Diagnostický postup pre dospelých pacientov bez DM

1. Pátrať po potenciálnych klinických hypoglykemizujúcich príčinách: lieky, kritické ochorenie, hormonálne deficiencie, extrapancreatické non-beta bunkové tumory.
2. Ak príčina nie je zjavná, je potrebné (počas epizódy spontánnej hypoglykémie) zmerať koncentrácie plazmatickej glukózy, inzulínu, C-peptidu, proinzulínu, beta-hydroxybutyrátu, protilátky proti inzulínu.
3. Zistiť odpoveď plazmatickej glykémie na i. v. podanie 1,0 mg glukagónu. Tieto kroky umožnia odlišiť hypoglykémii spôsobenú endogénnym inzulínom od exogénneho hyperinzulinizmu.
4. Ak sa nedarí zachytiť epizódu spontánnej hypoglykémie, na provokáciu hypoglykemickéj epizódy sa používa 72-hodinový test kontrolovaného hladovania.
5. U pacienta so zdokumentovanou hypoglykémii nalačno alebo postprandiálnou, hyperinzulinémiou, negatívnym skríningom na orálne hypoglykemizujúce látky a neprítomnosťou protilátok proti inzulínu, nasledujú procedúry na lokalizáciu inzulínómu zobrazovacími metódami.

**Tabuľka 5.** Odporúčaný protokol na hladový test

Pacient hladuje, pije iba vodu bez kalórií, užíva iba nevyhnutné lieky, je aktívny počas denných hodín.

Každých 6 hodín sa mu odoberá krv na plazmatickú glykémii, inzulín, C-peptid, (proinzulín) a β-hydroxybutyrát, až kým glykémia nedosiahne 3,3 mmol/l, potom je potrebné skrátiť odberové intervaly na 1 – 2 hodiny.

Inzulín, C-peptid a proinzulín sa meria iba vo vzorkách, v ktorých plazmatická glukóza je nižšia ako 3,3 mmol/l.

Hladovanie ukončujeme pri glykémii menej ako 2,5 mmol/l, ak pacient má príznaky hypoglykémie, alebo je aj po 72 hodinách bez príznakov. Deti a ženy majú nižšie glykémie počas prolongovaného hladovania. Test je možné ukončiť, ak glykémia klesne pod 3,0 mmol/l bez výskytu príznakov, ak bola v minulosti dokumentovaná Whippleho triáda.

Glykémie musia byť stanovené laboratórne, nie glukomerom! Ak je potrebná urgentná liečba pre príznaky, vzorky krvi je potrebné odobrať vždy pred jej podaním!

Na konci hladovania je potrebné odobrať vzorky na plazmatickú glykémii, inzulín, C-peptid, proinzulín, β-hydroxybutyrát a orálne hypoglykemizujúce látky (sulfonylurea) a potom aplikovať 1,0 mg glukagónu i. v., následne zmerať plazmatické glykémie po 10, 20 a 30 minútach.

Protilátky proti inzulínu nemusia byť stanovené nevyhnutne počas hypoglykémie.

## Hypoglykémie v detskom veku

Prechodné hypoglykémie u novorodencov sú časté (podmienené pôrodnou adaptáciou), ale, naopak, za prolongovanou hypoglykémii sa môžu ukrývať aj závažné ochorenia (3). Hodnoty glykémie krátko po narodení klesajú až na hodnoty okolo 1,7 mmol/l u donosených a 1,1 mmol/l u nedonosených novorodencov. Prolongovaná hypoglykémia, ktorá pretrváva aj po pár dňoch od pôrodu, vyžaduje diferenciálnu diagnostiku (tabuľka 8).

Medzi najčastejšie príčiny prolongovanej hypoglykémie u novorodencov patrí kongenitálny hyperinzulinizmus a z metabolických príčin galaktozémia (4, 5). V dojčenskom období a neskoršom veku vznikajú hypoglykémie pri nadmernej záťaži organizmu spojennej so zníženým príjmom sacharidov, napríklad pri hladovaní, interkurentných infekciách, strese, zvýšenej psychickej záťaži alebo horúčke (tzv. acetonecké vracanie). Tieto stavy môžu demaskovať dovtedy nepoznanú dedičnú metabolickú chorobu, ako je napríklad deficit MCAD (deficit acylkoenzýmu

**Tabuľka 6.** Diagnostická interpretácia výsledkov hladového testu (6)

Diagnóza	Príznaky	Glykémia mmol/l	Inzulín mIU/l	C-peptid mmol/l	Proinzulín mmol/l	$\beta$ -OH butyrát mmol/l	$\Delta$ glykémie po i. v. glukagóne	Protilátky proti inzulínu	Sulfonylurea v plazme
Zdraví	nie	$\geq 3$	$< 3$	$< 0,2$	$< 5$	$> 2,7$	$< 1,4$	nie	nie
Inzulínóm	áno	$\leq 3$	$\geq 3$	$\geq 0,2$	$\geq 5$	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	nie	nie
Umelá hypoglykémia vyv. inzulínom	áno	$\leq 3$	$\geq 3$ ( $> 100 - > 1000$ )	$< 0,2$	$< 5$	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	Nie (áno)	nie
Umelá hypoglykémia po. sulfonylurea	áno	$\leq 3$	$\geq 3$	$\geq 0,2$	$\geq 5$	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	nie	áno
Hypogl. spôs. IGF-1	áno	$\leq 3$	$\leq 3$	$< 0,2$	$< 5$	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	nie	nie
Nie inz. (IGF-1) spôs. hypoglykémia	áno	$\leq 3$	$< 3$	$< 0,2$	$< 5$	$> 2,7$	$< 1,4$	nie	nie
Autoimunitná príčina	áno	$\leq 3$	$\geq 3$	$\geq 0,2$	$\geq 5$	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	áno	nie

**Tabuľka 7.** Protokol na postprandiálne hypoglykémie

Test sa vykonáva po celonočnom hladovaní, pacient užije iba nevyhnutné lieky.
Podá sa zmiešané jedlo, po ktorom máva pacient ťažkosti.
Odber vzoriek na stanovenie plazmatickej glukózy, inzulínu, C-peptidu a proinzulínu sa vykoná pred podaním jedla a každých 30 minút po jeho podaní až do 5 hodín od podania.
Sledujeme výskyt príznakov hypoglykémie u pacienta a čas, za ktorý sa vyskytnú od podania jedla, ak je to možné, liečba sa až do ukončenia testu vyhneme.
Vzorky s glykémiou nižšou ako 3,3 mmol/l analyzujeme aj na inzulín, C-peptid (prípadne proinzulín).
Ak zdokumentujeme Whippleho triádu, je potrebné vyšetriť aj orálne hypoglykemizujúce látky a protilátky proti inzulínu.
Samostatné odporúčania na vyhodnotenie mixed-meal testu nie sú vypracované, použijeme odporúčania na hladový test.

**Tabuľka 8.** Prehľad príčin hypoglykémie u novorodencov a dojčiat

Kongenitálny hyperinzulinizmus	geneticky podmienené stavy vyvolávajúce difúzne postihnutie pankreasu, príčinou ktorých je aktívna mutácia niektorého z génov kódujúceho proteínu, významných na sekréciu inzulínu (potrebná genetická dg.)
Deficit kontraregulačných hormónov	kortizolu rastový hormón, hormóny ŠŽ, ACTH, adrenalin, glukagón
Dedičné poruchy metabolizmu sacharidov	galaktozémia, hereditárna intolerancia fruktózy, defekty glukoneogenézy (deficit fruktózo-1,6-bisfosfatázy, fosfoenolpyruvát karboxylázy), defekty glykogenolýzy – glykogenózy, dedičná porucha glykozylácie*
Dedičné poruchy $\beta$ -oxidácie mastných kyselín	deficit acetyl-CoA-dehydrogenázy MK s dlhým, stredným alebo krátkym reťazcom, deficit karnitínov, deficit karnitínpalmitoyl transferázy
Dedičné poruchy metabolizmu aminokyselín	leucinóza, acidémia kyseliny propiónovej, metylmalónová acidémia, tyrozínóza
Nedostatok substrátu	hladovanie, malabsorbčný syndróm, ketotická hypoglykémia, nadmerná fyzická námaha
Poliekové hypoglykémie a intoxikácie	inzulín, etanol, salicyláty, perorálne antidiabetiká, $\beta$ -blokátory, pentamidín a i.
Choroby pečene	Reyov syndróm, akútne a chronické hepatitídy, steatóza pečene
Systémové choroby	sepsa, pankreatitída, popáleniny a i.

\*Poznámka: Celoplošné zaradenie skríningu vybraných DPM do novorodeneckého skríningu od roku 2013 významne pomáha pri včasnej selekcii aj detí s DPM, ktoré sa prejavujú hypoglykémiou (Vestník MZ SR č. 39–60/2012).

**Tabuľka 9.** Odporúčané laboratórne vyšetrenia u dieťaťa s hypoglykémiou

Základné vyšetrenia	Špeciálne vyšetrenia
Glykemický profil à 3 hodiny (aj v noci)	Hormonálny status – C-peptid, kortizol, fT4, IGF-1, ACTH, TSH
Moč – ketolátky, redukujúce látky	Ketolátky, voľné mastné kyseliny v krvi
Zápalové parametre – vylúčiť sepsu, závažnejšiu infekciu	Selektívny metabolický skrínig zameraný na DPM prejavujúce sa hypoglykémiou: galaktóza + metabolity, fruktóza, profil acylkarnitínov
Aminotransferázy, ionogram, cholesterol, TAG, CK, urea, kreatinín, krvný obraz, koagulácia	aminokyseliny, organické kyseliny, sacharidy – v moči, aminokyseliny, karnitín v krvi
Intermediárne metabolity – amoniak, laktát, 3-OH-butyrate	Toxikologické vyšetrenie – ak je podozrenie na intoxikáciu
– súčasne s glykémiou a vyšetrením acidobázy	Vyšetrenie prevalentnej mutácie MCAD – patrí k skrínigovým vyšetreniam
	Cieľené endokrinologické a metabolické testy (záťaž glukózou, stravou, hladovaním, glukagónový test)

A dehydrogenázy mastných kyselín so stredne dlhým reťazcom, pomerne častá dedičná metabolická porucha mitochondriálneho metabolizmu  $\beta$ -oxidácie mastných kyselín).

Klinické príznaky v novorodeneckom období sú nespecifické (hypotónia, spavosť, slabé pitie, apatia, zmeny plaču, podráždenosť, tremor, kŕče, tachypnoe, apnoe), alebo sa príznaky nemusia objavovať vôbec – tzv. asymptomatická hypoglykémia. Pri diagnostike hypoglykémie nemožno vychádzať z Whippleho triády. Preto je dôležité opierať sa o laboratórnu hodnotu glykémie, ktorá je aj pre novorodencov od 4. dňa života posunutá na 2,8 mmol/l, aby sa predchádzalo trvalému poškodeniu. V dojčenskom a neskoršom veku sú klinické príznaky špecifickejšie ako u novorodencov.

### Laboratórne vyšetrenie dieťaťa s hypoglykémiou

Odber biologického materiálu – krvi a moču, je potrebné vykonať počas hypoglykemického ataku pred začatím liečby (tabuľka 9). Glykémia musí byť verifikovaná laboratórne. Glukomerom nameraná hodnota 3,3 mmol/l a nižšia pri vyjadrenej symptomatológii už môže byť významná, keďže glukomery môžu mať až 20 % odchýlku od glykémie stanovenej

v laboratóriu (7). Vyšetrenie na prítomnosť ketolátok v moči umožní rozdeliť hypoglykémie na hypo- alebo aketotické (najmä pri hyperinzulinemických hypoglykémiami a poruchách tvorby ketolátok) a ketotické s prítomnosťou ketolátok v moči (ostatné príčiny hypoglykémii).

## Predanalytické informácie

### Vyšetrenia realizovateľné v Medirex, a. s.:

Glukóza, kortizol, rastový hormón (GH), IGF-1, TSH, fT4, základné biochemické vyšetrenia – odberová skúmavka s géloom, vyšetrenie zo séra.

**Poznámka:** Krv na vyšetrenie glykémie v laboratóriu musí byť odobratá do skúmavky s prídavkom inhibítora glykolýzy (NaF) – inak v nej koncentrácia glukózy arteficiálne klesá cca 5 – 7 % každú hodinu (8).

C-peptid a inzulín – odber do skúmavky s géloom, dodať do laboratória čo najskôr po odbere, po centrifugácii transport na ľade, inak je potrebné vzorku zamraziť, vyšetrenia sú zo séra.

Amoniak – odberová skúmavka s EDTA (ako na krvný obraz), okamžite transport do laboratória na ľade, vyšetrenie z plazmy.

Laktát – odberová skúmavka s NaF/K-oxalátom, dodať okamžite do laboratória, scentrifugovať do 15 minút, vyšetrenie z plazmy.

3-hydroxybutyrát (realizuje sa iba v KE) – ako laktát.

**Poznámka:** Odberové nádoby na laktát a 3-hydroxybutyrát sú vhodné aj na vyšetrenie plazmatickej glykémie.

Vyšetrenia v moči – vzorka ranného moču.

## Záver

Hypoglykémie predstavujú rôznorodú skupinu ochorení. V určitých prípadoch môžu spôsobiť trvalé poškodenie CNS alebo až úmrtie. Včasná diagnostika a liečba sú nevyhnutné kdekoľvek, následná komplexná diferenciálna diagnostika sa realizuje na špecializovaných pracoviskách.

## Literatúra

1. Mokáň M. Hypoglykémia. *VnitřLék.* 2008;54(4):387–394.
2. Lazúrová I, Payer J, et al. *Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii.* Košice: Viena; 2014.
3. Ferenczová J, Podracká L. Diferenciálna diagnostika prolongovanej hypoglykémie u novorodencov a detí. *Pediatrica pre prax.* 2008;3:162–165.
4. Miller ER, Allen DB, Ferry RJ. *Pediatric Practice Endocrinology.* McGraw-Hill Education; 2014.
5. Ranke MB, Mullis PE. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents.* S. Karger AG; 2011.
6. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728.
7. Staník J, Brennerová K, Rosolanková M, Staníková D, Tichá L, Gašperíková D, Klimeš I. Hypoglykémie u detí starších ako jeden rok. *Pediatrica pre prax.* 2015;16(1):11–13.
8. Průša R. *Průvodce laboratorními nálezy.* Praha: Dr. Josef Raabe, s. r. o.; 2012.

**MUDr. Ludmila Prokopčáková**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice

ludmila.prokopcakova@medirex.sk

## Indikačné obmedzenia ZP – vybrané parametre:

Parameter	VšZP	Dôvera	Union
	Ind. odb./frekv. al. dg.	Ind. odb./frekv. al. dg.	Ind. odb./frekv. al. dg.
Inzulín	001; 005; 007; 009; 050; 060; 064; 153 6 x/3 mesiace		001; 005; 007; 009; 017; 050; 060; 064; 105; 153 6 x štvrtrok
C-peptid	001; 007; 050; 060; 064; 153 6 x/3 mesiace		001; 007; 050; 060; 064; 153 6 x štvrtrok
Kortizol	001; 003; 004; 007; 008; 009; 025; 050; 051; 060; 064; 104; 153; 155; 156; 332; 323 7 x za 3 mesiace		001; 003; 004; 007; 008; 009; 025; 050; 051; 060; 064; 153; 155; 156; 332 2 x/mesiac
Rastový hormón	001; 007; 008; 060; 062; 064; 153 6 x/3 mesiace		001; 007; 008; 060; 062; 064; 153 2 x/mesiac
IGF-1	001; 050; 007; 008; 060; 064; 153		001; 050; 007; 008; 060; 064; 153 332 1 x/mesiac
TSH	001; 004; 007; 008; 009; 018; 019; 020; 024; 025; 037; 045; 047; 048; 049; 050; 060; 063; 064; 104; 145; 153; 154; 155; 163; 219; 323 2 x/mesiac	001; 004; 005; 007; 008; 009; 017; 020; 037; 047; 049; 050; 060; 064; 153; 155; 024; 104; 105; 196; 197; 199; 203; 051; 022; 278; 332/ neakceptuje nepriliehavé dg., napr. K30	001; 004; 007; 008; 009; 018; 019; 020; 024; 025; 037; 045; 047; 048; 049; 050; 060; 063; 064; 104; 145; 153; 154; 155; 163; 219 2 x/mesiac
fT4	001; 004; 007; 008; 009; 019; 020; 024; 025; 031; 040; 043; 047; 048; 049; 050; 060; 062; 064; 104; 140; 153; 154; 155; 323; 329 2 x/mesiac	001; 007; 047; 060; 064; 153; 024/neak- cept. nepriliehavé dg., napr. K30	001; 004; 007; 008; 009; 019; 020; 025; 031; 040; 043; 047; 048; 049; 050; 060; 064; 140; 153; 154; 155; 062 6 x štvrtrok
Laktát	001; 002; 004; 007; 008; 010; 013; 020; 025; 049; 050; 051; 060; 062; 063; 069; 104; 155; 163; 323; 331; 332 7 x/deň		001; 002; 004; 007; 008; 010; 013; 020; 025; 049; 050; 051; 060; 063; 069; 155; 163; 323; 332; 062 3 x/deň
3-OHbutyrát	001; 020; 007; 008; 015; 018; 025; 031; 040; 045; 048; 050; 051; 060; 062; 063; 104; 105; 109; 140; 145; 153; 154; 155; 163; 323; 329; 336		001; 020; 007; 008; 015; 018; 025; 031; 040; 045; 048; 050; 051; 060; 062; 063; 104; 105; 109; 140; 145; 153; 154; 155; 163; 323 1 x/deň
Amoniak	001; 002; 004; 007; 008; 025; 048; 051; 060; 062; 104; 154; 216; 331; 332; 323 6 x/deň		001; 002; 004; 007; 008; 025; 048; 051; 060; 154; 216; 332; 062 2 x/deň

# Biochemická diagnostika pri ochoreniach GIT

**MUDr. Katarína Vlniešková**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**, Bratislava

Gastrointestinálny trakt (GIT) zaisťuje prívod vody a živín vrátane vitamínov a minerálov nutných na funkciu organizmu, zaisťuje energetické zdroje aj stavebné látky. Medzi poruchy GIT-u patria zníženie exogénnej sekretorickej funkcie pankreasu, pankreatitída, zápalové ochorenia čreva a nádorové ochorenia.

**Kľúčové slová:** pankreas, amyláza, lipáza, akútna pankreatitída, pankreatická elastáza, kalprotektín, črevné zápaly, gastrín

## Biochemical markers of GIT- diseases

The gastrointestinal tract (GIT) is an organ system responsible for consuming and digesting foodstuffs, absorbing nutrients, and expelling waste. There are a number of diseases and conditions affecting the gastrointestinal system, including exocrine pancreatic insufficiency, pancreatitis, inflammatory bowel disease and cancer.

**Key words:** pancreas, amylase, lipase, acute pancreatitis, pancreatic elastase, calprotectin, inflammatory bowel disease, gastrin

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 54–56

## Klinický význam

Laboratórne vyšetrenia pri ochoreniach pankreasu

Vonkajšia sekretorická časť pankreasu je najdôležitejším producentom enzýmov katalyzujúcich štiepenie všetkých živín z potravy v tenkom čreve. Sekret pankreasu, ktorý je súčasťou duodenálnej šťavy, obsahuje vysokú koncentráciu hydrogénuhličitanov, aktívnu  $\alpha$ -amylázu. Lipáza sa aktivuje až stykom so žlčovými kyselinami. Proteolytické enzýmy sa tu nachádzajú v inaktívnej forme ako proenzýmy (trypsinogén, chymotrypsinogén, prokarboxypeptidáza, proelastáza) (1).

## Sekretorická insuficiencia

Pankreatická elastáza v stolici

Klinická manifestácia vonkajšej sekretorickej insuficiencie pankreasu je neskorým príznakom chronickej pankreatitídy, ktorá sa objavuje až po deštrukcii viac než 90 % funkčného parenchýmu a jeho nahradení fibróznym tkanivom. Je to taktiež neskorý a neistý príznak karcinómu pankreasu. Vyšetrenie vonkajšej sekretorickej funkcie pankreasu stanovením pankreatických enzýmov v stolici je najjednoduchším testom tak pre chorého, ako aj s ohľadom na laboratórne stanovenie. Pankreatická elastáza sa pri prechode črevom nedegraduje, je preto výborným ukazovateľom exokrinnnej funkcie pankreasu. Tento test má využitie aj v pediatrii na dôkaz cystickej fibrózy so špecifitou a senzitivitou takmer 100 % (2).

Znížené hodnoty:

Exokrinná insuficiencia pankreasu:

- chronická pankreatitída
- cystická fibróza
- karcinóm pankreasu

## Diagnostika akútnej pankreatitídy

### AMS, pAMS, LPS

Diagnostika akútnej pankreatitídy je založená na dôkaze zvýšených pankreatických enzýmov – amylázy, lipázy, na pozadí typického klinického obrazu s prudkou abdominálnou bolesťou.

Aktivita amylázy stúpa v sére za 3 – 12 hodín po ataku akútnej pankreatitídy, dosahuje hodnoty 5- a viackrát presahujúce hornú referenčnú hranicu a pri nekomplikovanom priebehu dochádza k normalizácii do 3 dní. Pretože má malú molekulu, AMS preniká do moču, v ktorom je zvýšená aktivita s niekoľkohodinovým omeškaním oproti séru.

Súčasne so zvýšenou aktivitou AMS dochádza aj k zvýšeniu aktivity lipázy. Lipáza nepreniká do moču a nie je ovplyvnená renálnou insuficienciou. Z hľadiska etiológie sú hodnoty pankreatických enzýmov nižšie pri alkoholickej pankreatitíde.

Pri ťažkej forme akútnej pankreatitídy môžeme pozorovať významné zníženie koncentrácie vápnika v sére. Je to následok tvorby nerozpustných vápenatých solí mastných kyselín, uvoľnených z tkanivových lipidov pôsobením pankreatickej lipázy (1).

Okrem pankreasu je amyláza secernovaná aj extrapancreaticky. Koncentrácie amylázy v pankrease a slinných žľazách však rádovo presahujú koncentrácie v iných orgánoch.

Pankreas secernuje jednu izoamylázu. V slinnej žľaze je tvorených niekoľko izoamyláz. Tie sú okrem slinných žliaz tvorené aj vo vajčkovodoch a sú prítomné aj v slzách. Pankreatická amyláza je zvýšená pri pankreatitíde, po ERCP, karcinóme pankreasu, obštrukcii vývodu, pri perforácii a infarkte čreva.

K zvýšeniu amylázy dochádza aj pri makroamylazémii. Je to stav, pri ktorom dochádza k tvorbe komplexov amylázy s imunoglobulínmi IgG, IgA, IgM alebo s glykoproteínom. Tieto komplexy nie sú vylučované obličkami, preto je vyššia hodnota AMS v sére a nízka v moči (2). U pacienta nie sú prítomné klinické príznaky pankreatitídy.

**Referenčné rozpätie**

Amyláza celková v sére	S-AMS	ukat/l	0 – 1,67	0 – 1,67	D	S
Amyláza pankreatická v sére	S-AMS-p	ukat/l	0,13 – 0,88	0,13 – 0,88	D	S
Amyláza celková v moči	U-AMS	ukat/l	0 – 8,35	0 – 8,35	D	U
Lipáza	S-LPS	ukat/l	0,0 – 1,0	0,0 – 1,0	D	S
Gastrín	S-Gastrin	pmol/l	6,2 – 55	6,2 – 55	2T	S
Kalprotektín	F-Kalpro	ug/g	0 – 50	0 – 50	T	F
Pankreatická elastáza v stolici	F-pankr. E1	ug/g stolice	Normálne hodnoty: > 200 Mierna insuficiencia: 100 – 200 Ťažká insuficiencia: < 100		M	F

Zvýšené hodnoty AMS, LPS:

- akútna pankreatitída
- recidíva chronickej pankreatitídy
- perforácia peptického vredu, žlčníka
- mezenterálna ischémia
- renálna insuficiencia (↑AMS)
- makroamylazémia (↑AMS)

**Laboratórna diagnostika nešpecifických črevných zápalov**

Kalprotektín je cytozolový proteín, ktorý sa uvoľňuje z leukocytov po ich aktivácii alebo lýze. Produkujú ho hlavne polymorfonukleárne neutrofilové a monocytové. Je to proteín s antimikrobiálnymi a antiproliferačnými účinkami. Je možné ho stanoviť v plazme, telových tekutinách a aj v stolici. Obsah kalprotektínu v stolici pritom koreluje s množstvom leukocytov vylúčených do črevného lumenu, a tým umožňuje odhad leukocytárnej infiltrácie črevnej sliznice (3, 4).

Zvýšené koncentrácie fekálneho kalprotektínu v stolici nachádzame pri:

- kolorektálnom karcinóme
- IBD (inflammatory bowel disease) – Crohnova choroba, ulcerózna kolitída
- bakteriovej infekcii GIT
- užívaní salicylátov a nesteroidných antiflogistík

**Indikácie vyšetrenia:**

- odlíšenie funkčných porúch tráviaceho traktu od zápalu sprevádzajúceho organické poškodenie
- zisťovanie aktivity nešpecifického črevného zápalu
- predikcia relapsu IBD
- sledovanie odpovede na liečbu

**Gastrín**

Gastrín je stimulátor žalúdočnej sekrécie. Je to oligopeptid tvorený v sliznici prepylorickej časti žalúdka a duodena. K telu žalúdka sa dostáva krvou, má teda charakter hormónu (1).

Jeho najdôležitejšou funkciou je stimulácia vylučovania H<sup>+</sup> do žalúdočnej dutiny, čím znižuje pH žalúdočnej šťavy, čo je dôležitou podmienkou na optimálnu funkciu pepsínu.

**Klinické využitie**

Zvýšená sekrécia gastrínu:

- Zollingerov-Ellisonov syndróm – gastrín je produkovaný v excesívnych množstvách, zvyčajne gastrinómom, ktorý sa nachádza v pankrease, menej často v duodéne alebo v žalúdku. Asi 75 % gastrinómov je sporadických, 25 % býva súčasťou dedičnej autotomálne dominantnej mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie I. typu (MEN-I). Najčastejšie vzniká medzi 30. – 50. rokom života.

Klinické príznaky:

- ulcerus bulbi duodeni, hnačky, steatorhea
- stenóza pyloru
- ulcerus dvanástnika
- vagotómia bez resekcii žalúdka
- autoimunitná gastritída – pôsobením autoprotilátok proti parietálnym bunkám dochádza k hypochlórhdyrii až achlórhdyrii, čo spôsobuje vysoké vylučovanie gastrínu s cieľom kompenzovať túto poruchu;

Znížená sekrécia gastrínu:

- antrektómia
- gastroezofageálny reflux (5)

**Nádorové ochorenia**

Pri nádorových ochoreniach GIT dochádza k zvýšeniu viacerých onkomarkerov. Zvýšené bývajú najmä markery CEA, CA19-9, CA 72-4. Bližšie v prehľadovej práci onkomarkery.

**Predanalytické informácie**

AMS, pAMS, LPS – odber do štandardnej biochemickej skúmanky so separačným gélom. Po odbere treba čo najskôr doručiť do laboratória.

AMS – v moči – jednorazový moč.

Gastrín – odber musí byť ráno nalačno (vplyv potravy, diurnálny rytmus) do štandardnej gélovej biochemickej skúmanky. Okamžite odniesť do laboratória. Krv musí byť čo najskôr scentrifugovaná v chladenej centrifúge. Okamžite zmraziť.

Kalprotektín, pankreatická elastáza – vzorka stolice veľkosti hrášku.

**Interferencie**

AMS – silná hemolýza, lipémia

Gastrín – lipémia

**Metóda**

AMS, LPS – fotometrická metóda

Kalprotektín, pankreatická elastáza – imunoenzymatické stanovenie  
ELISA

Gastrín – chemiluminiscenčná imunoassay CLIA

**Kód vyšetrenia**

AMS – 3694a, AMSp – 3697, LPS – 3695a, Kalprotektín – Všzp, Union – 44421, Dôvera – 4464, Pankreatická elastáza – 4476, Gastrín – 4351.

**Dostupnosť vyšetrenia**

Centrálne laboratórium Bratislava

Centrálne laboratórium Košice

**Literatúra**

1. Racek J. *Klinická biochemie*. Praha: Galén; 1999: 184, 186–187.
2. Zima T. *Laboratórni diagnostika*. Praha: Galén; 2007: 86–88, 110–111.
3. Van Rheenen PF, et al. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic metaanalysis. *BMJ*. 2010;341:c3369.
4. Paduchova Z, Durackova Z. Faecal calprotectin as a promising marker of inflammatory diseases. *Bratisl. Lek. Listy*. 2009;110(10):598–602.
5. *Immulate 2000 GASTRIN (PIEL-2KGA-2)* 15. 2008: 11–14.

**MUDr. Katarína Vlniešková**  
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava  
katarina.vlnieskova@medirex.sk

**Indikačné obmedzenia**

25 – VŠZP		24 – Dôvera		27 – Union	
Odb.	Periodicita Dg.	Odb.	Periodicita Dg.	Odb.	Periodicita Dg.
sAMS UAMS	5/D				
			2/D		
pAMS	001; 002; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 025; 031; 048; 049; 060; 064; 107; 153; 154; 216; 329; 331; 341; 323	3/D		001; 002; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 025; 031; 048; 049; 060; 064; 107; 153; 154; 216; 341	2/D
LPS	2/D				1/D
gastrín	001; 007; 008; 020; 048; 050; 060; 064; 153; 154	2/D		001; 007; 008; 020; 048; 050; 060; 064; 153; 154	1/D
pankreatická elastáza	060; 050; 048; 007; 003; 001; 156; 154; 153				
	2/M		001; 003; 007; 048; 050; 060; 153; 154; 156		
	2/M				
kalprotektín	001; 002; 007; 008; 018; 019; 020; 040; 048; 050; 060; 140; 154; 331			001; 002; 007; 008; 018; 019; 020; 040; 048; 050; 060; 140; 154	1/M



# Biochemické vyšetrenia pri ochoreniach pečene

**MUDr. Katarína Vlniešková**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**, Bratislava

Pečeň má centrálnu úlohu v energetickom a intermediárnom metabolizme. Okrem toho má exkretčnú (endogénne látky) a detoxikačnú (exogénne látky) funkciu. Na diagnostiku ochorení pečene slúžia vyšetrenia zamerané na zistenie poškodenia hepatocytov, poruchy proteosyntézy, poruchy exkrécie cudzorodých a toxických látok a aj testy na zisťovanie cholestázy.

**Kľúčové slová:** pečeň, hepatocyty, hepatopatia, hepatitída, cholestáza, cirhóza, alkoholizmus

## Biochemical markers of liver damage

The liver has an extensive role in energetic and intermediary metabolism. Furthermore, one of its function is also excretion and detoxification. The diagnosis of liver diseases is based on markers of hepatocyte damage, defects in proteosynthesis, defects of excretion of toxic substances and contaminants, and also tests for cholestasis.

**Key word:** liver, hepatocytes, hepatopathy, hepatitis, cholestasis, cirrhosis, alcoholism

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 57–61

## Klinický význam

Pečeň má ústrednú úlohu v rade životne dôležitých pochodov. Prebieha tu metabolizmus sacharidov, lipidov a plazmatických lipoproteínov, syntéza proteínov, ako aj likvidácia metabolicky zmenených molekúl proteínov. Ďalšou funkciou pečene je vychytávanie, detoxikácia a vylučovanie cudzorodých látok (1).

Pri diagnostike ochorení pečene môžeme biochemické vyšetrenia rozdeliť na:

1. testy odrážajúce poškodenie hepatocytov – AST, ALT
2. testy odrážajúce poruchy na úrovni žlčových a kanalikulárneho pólu pečenej bunky – ALP, GMT
3. testy na syntetickú činnosť pečene – albumín, prealbumín, cholinesteráza, koagulačné faktory
4. testy merajúce kapacitu odstraňovania endogénnych a exogénnych látok z cirkulácie – bilirubín, amoniak

## ALT, AST

ALT je enzým primárne lokalizovaný v pečeni. AST je enzým prítomný vo viacerých tkanivách – srdce, kostrové svaly, obličky, mozog, pečeň, pankreas. Kým ALT je prítomný len v cytozole, AST sa nachádza v dvoch izoformách – mitochondriálnej a cytozolovej. Preto zvýšenie AST je prognosticky závažnejšie. Sérové aktivity AST a ALT sú zvýšené pri väčšine pečenej choroby a pri väčšine s výnimkou alkoholického pečenej poškodenia a Reyovho syndrómu je aktivita ALT vyššia ako AST. Najvyššie hodnoty sú pri vírusových hepatitídach a po liekovej toxickej poškodení pečene (1).

Pomer AST/ALT sa označuje ako Ritisov index, a ak je  $> 2$ , je pokladaný za špecifický pre alkoholické poškodenie pečene. Pri vírusovej hepatitíde je pomer AST/ALT  $< 1$ .

### Zvýšená aktivita AST, ALT:

- 3- až 20-krát – akútne, chronické hepatitídy, toxické poškodenie pečene, akútne pravostranné srdcové zlyhanie s venostázou v pečeni, ťažká biliárna kolika

- $< 3$ -krát – pečenej steatóza, nealkoholická pečenej steatofibróza, chronické hepatitídy
- pečenej cirhóza, cholestatické ochorenia pečene, pečenej neoplázie, intenzívne cvičenie
- AST – ochorenie myokardu, myopatie, ťažké infekčné ochorenia

## ALP, GMT

ALP je enzým nachádzajúci sa v kostiach, čreve, obličkách, placentе a leukocytoch. U zdravých je prevažná časť v sére tvorená kostnou a pečenej zložkou. V gravidite sa výrazne zvyšuje aktivita placentárnej zložky. Hodnoty ALP sú zvýšené u detí a v puberte počas rastu. Pri pečenej ochoreniach sa s najvyššími hodnotami stretávame pri cholestatických ochoreniach pečene (1).

### Zvýšená aktivita ALP:

- chronické pečenej choroby spojené s cholestázou (primárna biliárna cirhóza, chronická hepatitída alebo cirhóza s cholestatickými črtami)
- toxické pečenej lézie
- ložiskové pečenej procesy (cysty, abscesy, tumory, metastázy)
- pečenej cirhóza

GMT je prítomná v membránach mnohých tkanív s exkretorickou alebo absorpčnou funkciou – obličky, pankreas, pečeň, ale aj srdce, slezina a mozog. Nachádza sa v prostate a seminálnych vačkách. Aktivita GMT stúpa s vekom. V pečeni sa nachádza v žlčových cestách, hepatocytoch, v tkanivách pankreatických vývodov. Pri pečenej ochoreniach koreluje hodnota GMT s hodnotou ALP, pričom je považovaná za citlivejší ukazovateľ hepatobiliárneho ochorenia ako ALP. Pri cholestáze je vzostup až 12-násobný, pričom vzostup ALP len 3-násobný. Len výnimočne je GMT normálne pri hepatobiliárnych ochoreniach detí (1).

### Zvýšená aktivita GMT:

- cholestáza
- chronický alkoholizmus
- mimopečenej ochorenia – infarkt myokardu, renálna insuficiencia, obštrukčná choroba pľúc, DM, ochorenia pankreasu
- liekové poškodenie

### Albumín, prealbumín, cholinesteráza

Albumín – sledovanie sérovej koncentrácie albumínu je jednoduché vyšetrenie, ktoré posudzuje syntetickú činnosť pečene. Denne sa v pečeni vytvorí 12 – 15 g albumínu. Keďže má albumín polčas 19 – 21 dní, nie je vhodným parametrom na posúdenie proteínovej syntézy pri akútnych pečenejých ochoreniach (1).

Pokles albumínu:

- alkoholická pečenejová cirhóza s ascitom
- nefrotický syndróm
- proteíny strácajúce enteropatie
- popáleniny
- katabolické stavy
- liečba kortikosteroidmi

Vzostup albumínu:

- hemokoncentrácia pri dehydratácii
- pri terapii diuretikami

Prealbumín – má polčas rozpadu len 1,9 dňa, preto sa jeho koncentrácia používa na hodnotenie stavu proteosyntézy pečenejými bunkami pri akútnych pečenejých léziách (1).

Pokles prealbumínu:

- ťažké hepatopatie
- proteínové malnutricie

Cholinesteráza, správnejšie pseudocholinesteráza, je enzým syntetizovaný v hepatocytoch secernovaný do krvnej plazmy (2). Má polčas rozpadu asi 10 dní. Postihnutie pečenejého parenchýmu sa prejavuje znížením syntézy CHE.

Znížená aktivita v sére:

- porucha proteosyntézy pri ťažkej hepatopatii, proteínovej malnutriácii
- intoxikácia organofosfátmi
- familiárna idiopatická acholinesterázémia – dedičný defekt syntézy, je klinicky nemý, po podaní sukcinylcholínu hrozí apnoická pauza

### Koagulačné faktory

V pečeni sú syntetizované koagulačné faktory I (fibrinogén), II (protrombín), V, VII, IX, X. Väčšina týchto faktorov je v sére v nadbytku a pokles nastáva pri významnej poruche proteosyntézy v pečeni. Pri pečenejých ochoreniach často dochádza ku koagulačným poruchám.

### Amoniak

Amoniak vzniká pri degradácii dusíka aminokyselín v pečeni. Pretože ide o toxickú látku, v pečeni sa premení na močovinu. Ďalším miestom tvorby amoniaku je proximálny tubulus obličiek. Amoniak neutralizuje vodíkové ióny v moči a umožňuje ich vylučovanie. Pri pečenejých chorobách dochádza k vzostupu hodnôt, najmä pri pečenejých

ňovej insuficiencii. Zvýšenie koncentrácie amoniaku väčšinou koreluje so závažnosťou pečenejovej encefalopatie, aj keď amoniak je len jednou z jej príčin (3).

Vzostup amoniaku:

- pečenejová insuficiencia
- Reyov syndróm
- akútna a chronická pečenejová encefalopatia
- nepečenejové ochorenia – akútna leukémia, krvácanie do tráviaceho traktu, po krvnej transfúzii

### Bilirubín

Bilirubín je hlavný metabolit hemu. Vzniká po rozpade erytrocytov a pri degradácii hemoglobínu. Naviazaný na albumín je krvou transportovaný do pečene. Vázbou na albumín neumožňuje jeho prienik glomerulom do moču. Takto viazaný na albumín sa nazýva nekonjugovaný. V pečeni prebieha konjugácia bilirubínu s kyselinou glukuronovou a vzniká konjugovaný bilirubín. Konjugovaný bilirubín prechádza z pečenejých buniek do žlčových ciest a dostáva sa do tenkého čreva. Pri zvýšenej koncentrácii v plazme preniká do moču. Bilirubín je významný diagnostický test pri chronických pečenejých chorobách, predovšetkým sprevádzaných cholestázou. Sérová koncentrácia závisí aj od pečenejovej perfúzie a rozpadu hemoglobínu (3).

### Hyperbilirubinémie nekonjugované

Pri nadmernom vzniku bilirubínu:

- zvýšený rozpad hemoglobínu – hemolytické anémie
- fyziologický ikterus novorodencov
- primárna skratová hyperbilirubinémia – vznik bilirubínu v kostnej dreni následkom defektnej erythropoézy

Porucha vylučovania, respektíve konjugácie:

- fyziologický ikterus novorodencov
- Gilbertov syndróm
- Criglerov-Najjarov syndróm

### Hyperbilirubinémie zmiešané

Poškodenie hepatocytov a následná porucha vylučovania a konjugácie bilirubínu, exkrécie konjugovaného bilirubínu do žlče:

- vírusová hepatitída
- toxické poškodenie pečene
- dekompenzovaná pečenejová cirhóza
- akútne zlyhanie pečene
- dlhotrvajúca obštrukcia, cholangitída

### Hyperbilirubinémie konjugované

- obštrukcia žlčových ciest
- bez obštrukcie:
  - polieková cholestáza
  - primárna biliárna cirhóza
  - Dubinov-Johnsonov syndróm – porucha exkrécie konjugovaného bilirubínu pečenejovou bunkou

- Rotorov syndróm – porucha exkrécie konjugovaného bilirubínu pečevou bunkou

## Žlčové kyseliny

Žlčové kyseliny sa syntetizujú v pečeni z cholesterolu, predstavujú jedinú významnú cestu jeho eliminácie. V podobe svojich sodných a draselných solí sú dôležitou súčasťou žlče, majú silný emulzifikačný účinok na tuky a aktiváciou pankreatickej lipázy sa významnou mierou podieľajú na trávení a resorpcii tukov. Najdôležitejšou žlčovou kyselinou je kyselina cholová, druhá v poradí je kyselina chenodeoxycholová. Spolu sa označujú ako primárne žlčové kyseliny. Denne sa v pečeni syntetizuje 200 – 500 mg žlčových kyselín.

Žlčové kyseliny sa uskladňujú a zahusťujú v žlčníku, zo žlčníka je žlč vylučovaná do tenkého čreva pri príjme potravy a vplyvom cholecystokinínu. V terminálnom ileu sa aktívnym transportným systémom spätne resorbujú až 95 % žlčových kyselín, tieto sa portálnym systémom vracajú späť do pečene – hovoríme o enterohepatálnom obehu žlčových kyselín. Len malá časť sa neresorbuje (asi 500 mg denne) a vylúči sa stolicou von z tela. Táto časť predstavuje hlavnú cestu eliminácie cholesterolu. V čreve činnosťou bakteriálnej flóry dochádza k zmene štruktúry žlčových kyselín, vznikajú sekundárne a terciárne žlčové kyseliny, ktoré sa výrazne horšie resorbujú.

Hlavnou fyziologickou úlohou žlčových kyselín je pomáhať pri trávení, resorpcii lipidov a exkrécii cholesterolu. Pri nedostatočnom prísune žlčových kyselín do čreva vzniká porucha trávenia a resorpcie tukov (steatorea, hnačky) a vitamínov rozpustných v tukoch.

Stanovenie žlčových kyselín u pacientov nalačno je veľmi citlivým ukazovateľom poruchy portobiliárnej funkcie alebo zníženého prietoku krvi pečevou. Je senzitivnejším testom pečevového poškodenia ako stanovenie bilirubínu, AST alebo ALP. Vzostup koncentrácie žlčových kyselín je najcitlivejším indikátorom cholestázy. Jeho nevýhodou je nízka špecifickosť – koncentrácia žlčových kyselín sa zvyšuje aj pri iných primárnych poruchách pečene, pri ktorých je cholestáza sekundárna a klinicky málo významná. Nález normálnej koncentrácie žlčových kyselín však, prakticky s určitou istotou, cholestázu vylučuje (2, 4, 5).

Zvýšené hodnoty:

- primárna biliárna cirhóza
- primárna sklerotizujúca cholangitída
- akútne a chronická hepatitída
- alkoholické poškodenie pečene
- cirhóza
- extra- a intrahepatálna cholestáza
- intrahepatálna cholestáza gravidných (ICP)

## CDT – Karbohydrát-deficientný transferín

CDT je v súčasnosti považovaný za najšpecifickejší marker chronického abúzu alkoholu. Transferín je najdôležitejší transportný proteín železa. Je syntetizovaný v hepatocytoch. Transferín sa nepovažuje za homogénnu molekulu, ale predstavuje skupinu transferínových izoform, ktoré sa navzájom odlišujú počtom naviazaných iónov železa (Fe0-Trf, Fe1-Trf, Fe2-Trf), substitúciou aminokyselín v polypeptidovom reťazci a stupňom vetvenia oligosacharidových komplexov.

V závislosti od štruktúry oligosacharidových reťazcov je možná väzba až 8 molekúl kyseliny sialovej. Za karbohydrát-deficientný transferín (CDT) sa považujú tri izoformy transferínu – asialo, monosialo, disialotransferín.

Denný príjem etanolu v množstve 50 – 80 g (približne 0,75 l vína alebo 1,5 l piva) po období 1 – 2 týždňov vedie k zvýšeniu koncentrácie izoform transferínu, ktoré majú naviazané dve, jednu alebo žiadnu kyselinu sialovú (CDT). Naopak, pri abstinencii trvajúcej aspoň 2 – 3 týždne sa hladina CDT znižuje. CDT je teda možné využiť ako marker na kontrolu abstinencnej terapie.

Hodnota CDT je závislá od stavu metabolizmu železa a hladiny transferínu, preto sa odporúča prepočet na celkový transferín.

Falošne pozitívny výsledok môže byť u pacientov s hepatálnou cirhózou vírusovej etiológie (40 %), primárnou biliárnou cirhózou (46 %), hepatocelulárnym karcinómom, v tehotenstve, pri užívaní estrogénov, po kombinovanej transplantácii obličiek a pankreasu, pri hemochromatóze (6, 7).

## Nádorové postihnutie pečene

Sekundárne nádorové postihnutie pečene je časté, do pečene metastazujú predovšetkým karcinómy tráviaceho traktu a pankreasu, ale aj iných orgánov. Metastázy obyčajne spôsobujú lokálnu cholestázu so zvýšením aktivity ALP, GMT.

Primárny karcinóm pečene vzniká najčastejšie na podklade cirhózy. Za prekancerózu sa považuje najmä chronická vírusová hepatitída B a C. U väčšiny pacientov s primárnym karcinómom pečene nachádzame v sére zvýšenú koncentráciu AFP, ktorý je produkovaný nádorovými bunkami (3).

## Biochemické vyšetrenia pri zriedkavých pečevových ochoreniach

### Hemochromatóza

Je dedičné ochorenie spôsobené chýbaním regulácie absorpcie železa v tenkom čreve. Následkom je nadmerné ukladanie železa v pečeni (vyvíja sa cirhóza), myokarde (kardiomyopatia), pankrease a koži (vzniká tzv. bronzový diabetes) (3).

Laboratórny nález:

- vysoká saturácia transferínu – viac ako 60 % u mužov, viac ako 50 % u žien
- zvýšená koncentrácia plazmatického železa
- zvýšená koncentrácia feritínu
- znížená väzbová kapacita železa

### Wilsonova choroba

Je dedičné ochorenie prejavujúce sa nedostatočnou tvorbou ceruloplazmínu, celková koncentrácia medi v sére je znížená, vyššia je však voľná frakcia Cu. Tá preniká do pečene, mozgu a obličiek a spôsobuje cirhózu a neurologické poruchy (3).

Laboratórny nález:

- znížená koncentrácia ceruloplazmínu pod 0,2 g/l
- znížená sérová koncentrácia medi
- zvýšené vylučovanie medi močom nad 1,5 μmol/deň

## Porfýrie

Porfýrie predstavujú skupinu chorôb spôsobených poruchou metabolismu hemu, ktorá má za následok hromadenie a zvýšené vylučovanie niektorej zložky porfyrínového metabolismu močom alebo stolicou. Z klinického pohľadu ich delíme na akútne a chronické. Najčastejšou chronickou porfýriou je porfýria cutanea tarda. Najčastejšou akútnou porfýriou je akútna intermitentná porfýria (1). Diagnostika porfýrií je však zložitá a presahuje rámec tohto prehľadu.

## Predanalytické informácie

**AST, ALT, ALP, GMT, BILK, BILC, Albumín, Prealbumín, CHE, CDT, žľčové kyseliny, AFP, Cu, Cpl** – odber do štandardnej biochemickej skúmavky so separačným gélom. Po odbere čo najskôr doručiť do laboratória.

**NH<sub>3</sub>** – odber do skúmavky s K-EDTA (ako na KO), ihneď po odbere doručiť do laboratória na ľade.

**dUCu** – 24-hodinový zber do špeciálne umytej plastovej nádoby (poskytneme v laboratóriu), moč nesmie prísť do kontaktu so sklom.

**Porfyríny** – jednorazový moč – uchovávať v skúmavke zabalenej do alobalu, moč nesmie byť na svetle; 24-hodinový moč, zber do tmavej nádoby s Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

## Interferencia

**AST** – slabá hemolýza, silný zákal

**ALT, GMT** – hemolýza, silný zákal

**ALP** – silná hemolýza, silný zákal

**Albumín** – silná hemolýza

**Bilirubín** – slabá hemolýza, zákal

**Žľčové kyseliny** – silná hemolýza, chylozita séra

**Cu** – hemolýza séra

## Metóda

**AST, ALT, GMT, ALP, bilirubín, albumín, CHE** – fotometrická metóda

**Prealbumín** – imunoturbidimetria

**Amoniak** – reflekačná fotometria

**CDT** – HPLC

**Žľčové kyseliny** – enzymatická kolorimetria

**AFP** – imunochemická metóda na princípe elektrochemiluminiscencie

**Cu, dUCu** – atómová absorpčná spektrofotometria

## Kód vyšetrenia

ALT – 3692, AST – 3691, GMT – 3693, ALP – 3690, BILK – 3673, BILC – 3672, Albumín – 3681, Prealbumín – 4538, Amoniak – 4069, CHE – 3701, CDT – 4238, žľčové kyseliny – 4458, AFP – 4361, Cu, dUCu 4113, Ceruloplazmín – 4543.

## Dostupnosť vyšetrenia

Centrálné laboratórium Bratislava – žľčové kyseliny len Bratislava

Centrálné laboratórium Košice

## Literatúra

- Zima T. *Laboratórná diagnostika*. Praha: Galén; 2007: 97–108, 110–111.
- Masopust J. *Klinická biochemie. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Část I*. 1. vyd. Praha: Karolinum; 1998: 165, 190.
- Racek J. *Klinická biochemie*. Praha: Galén; 1999: 73, 129, 204, 207–209.
- Turecký L. *Lekárska biochémia II*. Bratislava: Asklepios; 2008: 216.
- Kužela L. *Choroby pečene*. Bratislava: Univerzita Komenského; 2013: 65.
- Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: A critical review of preanalysis, analysis and interpretation. *Clin Chem*. 2001;47(1):13–27.
- Martiaková K, Galajda P, Mokáň M. Diagnostika chronického abúzu alkoholu – význam CDT transferínu. *Súčasná klinická prax*. 2007;3: 14–17.

**MUDr. Katarína Vlniešková**

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava  
katarina.vlnieskova@medirex.sk

## Referenčné rozpätie

Alanínaminotransferáza	s-ALT	μkat/l	0,20 – 0,80	0,20 – 0,60	D	S
Aspartátaminotransferáza	s-AST	μkat/l	0,17 – 0,85	0,17 – 0,60	D	S
Gamaglutamyltransferáza	s-GMT	μkat/l	0,18 – 1,02	0,15 – 0,65	D	S
Alkalická fosfatáza	s-ALP	μkat/l	0,67 – 2,15	0,58 – 1,74	D	S
Bilirubín celkový	s-BILC	μmol/l	3,4 – 17,1	3,4 – 17,1	D	S
Bilirubín konjugovaný	s-BILK	μmol/l	0 – 5	0 – 5	D	S
Amoniak	p-NH3	μmol/l	16 – 60	11 – 51	D	P Pozri predanalytické informácie
Žľčové kyseliny	s-žľč. kys.	μmol/l	2 – 10	2 – 10	D	S
Karbohydrát-deficientný transferín	s-CDT	%	Normálna hodnota: CDT < 1,2 % celkového transferínu Hraničná hodnota: CDT 1,2 – 2,5 % celkového transferínu (potrebné ďalšie vyšetrenie) Patológia: CDT > 2,5 % celkového transferínu	Normálna hodnota: CDT < 1,2 % celkového transferínu Hraničná hodnota: CDT 1,2 – 2,5 % celkového transferínu (potrebné ďalšie vyšetrenie) Patológia: CDT > 2,5 % celkového transferínu		S 2M

Albumín	s-ALB	g/l	32 – 48	32 – 48	D	S
Prealbumín	s-PREA	g/l	0,2 – 0,4	0,2 – 0,4	D	S
Cholinesteráza	s-CHE	μkat/l	85 – 195	67 – 210	D	S
Alfa fetoproteín	s-AFP	klU/l	0,5 – 5,8	0,5 – 5,8	D	S
Ceruloplazmín	s-Cpl	g/l	0,15 – 0,30	0,15 – 0,45	D	S
Meď v sére	s-Cu	μmol/l	11 – 22	13,4 – 24,0	T	S
Meď v moči	dU-Cu	nmol/24h	0-1000	0-1000	T	M

### Indikačné obmedzenia

25 – VŠZP		24 – Dôvera		27 – Union	
Odb.	Periodicita	Dg.	Odb.	Periodicita	Dg.
AST	2/D			1/D	
ALT	2/D			1/D	
GMT	2/D			1/T	
ALP	2/D			2/M	
BILC	4/D			2/D	
BILK	4/D			2/D	
ALB	3/D			2/D	
Prealb	001; 007; 010; 019; 025; 043; 040; 048; 060; 063; 140; 154; 163; 216; 323	1/T		001; 007; 010; 019; 025; 043; 040; 048; 060; 063; 140; 154; 163; 216	1/T
NH3	001; 002; 004; 007; 008; 025; 048; 051; 060; 062; 104; 154; 216; 331; 332; 323	6/D		001; 002; 004; 007; 008; 025; 048; 051; 060; 154; 216; 332; 062	2/D
CHE	001; 002; 006; 007; 008; 019; 020; 025; 031; 032; 048; 060; 216; 331; 329; 323	2/D		001; 002; 006; 007; 008; 019; 020; 025; 031; 032; 048; 060; 216	1/D
CDT	001; 004; 006; 007; 008; 011; 019; 020; 025; 031; 032; 040; 045; 048; 049; 050; 051; 060; 062; 063; 064; 104; 108; 125; 153; 163; 329; 332; 341; 323	6/D		001; 004; 006; 007; 008; 011; 019; 020; 025; 031; 032; 040; 045; 048; 049; 050; 051; 060; 063; 064; 104; 125; 153; 329; 332; 341	2/D
ŽK	001; 007; 009; 048; 050; 060; 062; 153; 154; 216	1/D		001; 007; 009; 048; 050; 060; 153; 154; 216; 062	1/T
AFP	001; 002; 003; 006; 007; 008; 009; 010; 012; 019; 025; 031; 043; 047; 048; 051; 060; 062; 064; 107; 109; 130; 154; 156; 216; 222; 229; 289; 302; 319; 323; 329; 331; 332; 350; 591	2/M		001; 002; 009; 010; 012; 017; 019; 031; 043; 047; 048; 051; 060; 109; 154; 216; 222; 229; 319; 322; 329; 350; 591	2/M
Cu, dUCu	001; 004; 005; 006; 007; 008; 015; 018; 019; 020; 031; 048; 060; 104; 154; 216; 329; 336	4/M		001; 004; 005; 006; 007; 015; 018; 019; 031; 048; 060; 062; 154; 216; 329	2/M
Cpl	001; 002; 003; 004; 007; 019; 031; 040; 043; 045; 048; 049; 060; 104; 140; 145; 154; 156; 216; 331; 329	1/T		001; 002; 003; 004; 007; 019; 031; 040; 043; 045; 048; 049; 060; 104; 140; 145; 154; 216; 329	1/T

# Biochemické zápalové markery

MUDr. Katarína Vlniešková

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Zápal je všeobecná obranná reakcia tela proti rôznym škodlivým podráždeniam. Významným ukazovateľom zápalu je proteín akútnej fázy CRP – C-reaktívny proteín. Jeho koncentrácia sa zvyšuje najmä pri akútnych zápalových procesoch vyvolaných bakteriálnymi infekciami. Cytokín IL-6, prokalcitonín a presepsín sú markery určené na diagnostiku ťažko prebiehajúcich zápalov a sepsy.

**Kľúčové slová:** zápal, sepsa, CRP, prokalcitonín, interleukín-6, presepsín

## Biochemical inflammatory markers

Inflammation is a general defence reaction of the body against various harmful irritation. The acute phase protein CRP – C-reactive protein is an important marker of inflammation. Its concentration increases particularly in acute inflammatory processes induced by bacterial infections. The cytokine IL-6, procalcitonin and presepsin are markers intended for diagnostics of serious inflammation and sepsis.

**Key words:** inflammation, sepsis, CRP, procalcitonin, interleukin-6, presepsin

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 62–64

## Klinický význam

**C-reaktívny proteín** je nešpecifická reaktívna bielkovina akútnej fázy. Patrí medzi  $\beta$ -globulíny. Je syntetizovaný v pečeni, pričom signálom na syntézu je pôsobenie cytokínov IL-6, IL-1, TNF $\alpha$ . Má schopnosť aktivovať komplementový systém, viaže sa na fragmenty z rozpadnutých buniek, a tým chráni organizmus pred ich škodlivým účinkom. Jeho koncentrácia sa zvyšuje pri akútnych zápalových procesoch vyvolaných bakteriálnymi infekciami, pooperačnými stavmi alebo poškodením tkanív. Vzostup po navodení reakcie akútnej fázy je rýchly – nastáva už po 6 hodinách. Maximálne hladiny dosahuje za 24 – 48 hodín. Ak nenastanú komplikácie, normalizácia nastáva v priebehu 4 dní. Pri bakteriálnych infekciách dosahuje CRP najvyššie hodnoty. Vírusové infekcie nie sú sprevádzané výrazným vzostupom (1).

Ochorenie		CRP (mg/l)
Infekcie	ťažká bakteriálna	200 – 300
	vírusová	5 – 20 (nie > 50)
Autoimunita	reumatoidná artritída, vaskulitída	Nad 15 Okolo 50
Malignity		5 – 100
Trauma	operácie, zlomeniny, popáleniny	15 – 50
Nekróza	infarkt myokardu, oklúzia artérií	15 – 50

**Prokalcitonín** je bielkovina syntetizovaná hlavne v pečeni, v menšej miere v neuroendokrinných bunkách čriev a pľúc, v monocytoch a makrofágoch. Stimulom na jeho syntézu sú hlavne baktériové endotoxíny (lipopolysacharidy), ale aj cytokíny – TNF- $\alpha$ , IL-6 (2). Je markerom ťažko prebiehajúcich zápalov – sepsa, viacorgánový dysfunkčný syndróm MODS, infekcie sprevádzajúcich popáleniny. Pomáha odlíšiť akútnu bakteriálnu infekciu od iných typov zápalu. Lokálne bakteriálne infekcie nespôsobujú jeho zvýšenie. Vylučuje sa obličkami, ľahká a stredne ťažká renálna insuficiencia nemá vplyv na jeho hladinu (3).

Hodnotenie:

Ochorenia	PCT(ug/l)
Zdraví	< 0,5
Chronické zápalové procesy Autoimunitné ochorenia	< 0,5 – 1
Vírusové infekcie	< 0,5 – 2
Mierne až stredne závažné lokálne bakteriálne infekcie	< 0,5 – 2
Polytrauma, popáleniny	5 – 10
Závažné bakteriálne infekcie, sepsy, MODS	10 – 100

< 0,5 ug/l ....minimálna pravdepodobnosť sepsy  
0,5 – 2,0 ug/l....sivá zóna  
> 2,0 ug/l ....vysoká pravdepodobnosť sepsy

PCT môže byť zvýšený aj pri niektorých neinfekčných stavoch:

- prolongovaný alebo závažný kardiogénny šok
- prolongované závažné abnormality orgánovej perfúzie
- malobunkový karcinóm pľúc a medulárny karcinóm štítnej žľazy
- v čase krátko po závažnej traume, veľkých chirurgických zákrokoch, závažných popáleninách
- liečba, ktorá stimuluje uvoľňovanie prozápalových cytokínov
- novorodenci do 48 hodín

**Interleukín-6** je cytokín so širokým spektrom funkcií, ktorý vykazuje aktivitu v B-bunkách, T-bunkách, krvotvorných kmeňových bunkách, hepatocytoch a mozgových bunkách. Produkcia IL-6 je vyvolaná náhle pri akútnych zápalových reakciách spojených so zranením, úrazom, stresom, infekciou, neopláziou a ďalšími závažnými stavmi. IL-6 je užitočný pri hodnotení závažnosti SIRS (syndróm systémovej zápalovej odpovede organizmu), sepsy a septického šoku. IL-6 je užitočným včasným markerom na detekciu neonatálnej sepsy. V literatúre sa uvádza, že zohráva úlohu pri chronických zápaloch, napríklad reumatoidnej

artritíde, čo treba brať do úvahy pri hodnotení akútnych zápalových stavov u týchto pacientov (4).

- Hodnotenie závažnosti SIRS, sepsy, septického šoku a určenie ďalšej prognózy
- Diagnostika neonatálnej sepsy

**Presepsín** (sCD14-ST) je fragment glykoproteínu CD14 a vzniká ako výsledok zápalovej reakcie spôsobenej infekciou. Glykoproteín CD14 je exprimovaný na povrchu membrány monocytov, makrofágov, granulocytov, kde slúži ako receptor komplexov lipopolysacharidov (LPS) a LPS viažucich proteínov (LPBP). Je lokalizovaný v blízkosti toll-like receptora 4 (TLR4). Naviazaním LPBP komplexu na CD14 sa aktivuje TLR4 – špecifická prozápalová kaskáda, a tým sa spúšťa zápalová reakcia hostiteľa proti infekčnému agens. Komplex LPS-LPBP-CD14 je uvoľňovaný do cirkulácie a vplyvom plazmatických proteáz štiepený na subtyp sCD14-ST-presepsín.

Presepsín slúži na diagnostiku a prognózu sepsy a posúdenie miery závažnosti septických stavov. Koncentrácie sú signifikantne vyššie u pacientov s bakteriálnou infekciou ako u pacientov bez infekcie (5, 6).

< 200 ng/l	Sepsa vylúčená
< 300 ng/l	Systémová infekcia nepravdepodobná
< 500 ng/l	Systémová infekcia (sepsa) možná
< 1 000 ng/l	Zvýšené riziko nepriaznivého vývoja
≥ 1 000 ng/l	Vysoké riziko progresie (ťažká sepsa/septický šok) Riziko 30-dňovej mortality ako pri APACHE II > 25

### Indikácia

- Skorá diagnostika sepsy
- Monitoring priebehu ochorenia

### Biochemické zápalové markery a chronická renálna insuficiencia

Marker	Zmeny pri CHRI	Poznámka
CRP	Len mierne zvýšenie	Reaguje zvýšením na zápal
IL-6	Dialyzovaní – 60 – 150 ng/l	Možný prediktívny faktor
PCT	Stredne ťažká CHRI < 0,5 ug/l Dialyzovaní 0,5 – 1,5 ug/l	Hodnotenie: PCT > 1,5 ug/l – primárne interpretovať ako sepsu, kým sa klinicky nevylúči
Presepsín	Hladina závisí od stupňa CHRI GF < 0,5 ml/s – < 1 000 ng/l Terminálne štádium – > 1 000 ng/l	Obmedzené použitie v závislosti od dynamiky a kliniky nedá sa použiť

### Predanalytické informácie

CRP, PCT, IL-6 – odber do štandardnej biochemickej skúmavky so separačným gélom. Po odbere treba čo najskôr doručiť do laboratória.

PCT – stabilita v sére 24 hodín, po tomto čase parameter môže byť vyšetrený, len ak sérum bolo do 24 hodín zmrazené.

Presepsín – skúmavka ako na KO (K-EDTA) do laboratória doručiť vzorku do 4 hodín od odberu.

### Metóda vyšetrenia

CRP – imunoturbidimetrické stanovenie

PCT, IL-6 – elektrochemiluminiscenčná imunoanalýza (ECLIA)

Presepsín – chemiluminiscenčná imunoanalýza (CLEIA)

### Interferencie

CRP – hemolýza, silný zákal

PCT, IL-6 – silná hemolýza, silný zákal

Presepsín – hemolýza, zákal

### Kód vyšetrenia

CRP – 4571, PCT – 4488, IL-6 – 4474, Presepsín – 44421

### Dostupnosť vyšetrenia

Centrálne laboratórium Bratislava

Centrálne laboratórium Košice

### Literatúra

- Masopust J. *Klinická biochemie – požadování a hodnocení biochemických vyšetření*. 1. vyd. Část II. Praha: Karolinum; 1998: 493–494.
- Lenártová R. Prokalcitonin – kvantitativne stanovenie. *Labor Aktuell*. 04/08, 14–16.
- Maruna P. *Pokalcitonin*. Praha: Triton; 2003.
- IL-6 Interleukín-6. Návod na použitie*. Roche Diagnostics. 2010-02.
- Available from: <<http://presepsin.com/clinical-performance.html>>.
- Available from: <<http://www.pathfast.eu/index.php?option>>.

**MUDr. Katarína Vlniešková**  
Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**  
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava  
[katarina.vlnieskova@medirex.sk](mailto:katarina.vlnieskova@medirex.sk)

**Referenčné intervaly**

C-reaktívny proteín	S-CRP	mg/l	0 – 5	0 – 5	D	S	
Interleukín 6	S-IL-6	ng/l	0 – 7	0 – 7	D	S	
Presepsín	presepsin	ng/l	0 – 320	0 – 320	D	P	Pozri predanalytické informácie *Ien Bratislava
Prokalcitonín	S-PCT	ug/l	Nízke riziko sepsy: < 0,5 Hraničné riziko: 0,5 – 2,0 Vysoké riziko sepsy: > 2,0		D	S	Pozri predanalytické informácie

**Indikačné obmedzenia**

25 – VŠZP			24 – Dôvera			27 – Union			
	Odb.	Periodicita	Dg.	Odb.	Periodicita	Dg.	Odb.	Periodicita	Dg.
CRP	všetky odbornosti	2/deň		všetky odbornosti	1/deň	Zápalové Dg. skupiny A, B, C, D, J, K, M, N, O, P, R, S, T, E06, (E10 – E14 pri komplikáciách – napr. E10.0 až E10.8), G00 – G09, G61, H01, H10, H16, H20, H30, H46, H60, H65 – H68, H70, I40, Z51.4, Z02.6 –program zdravé srdce	všetky odbornosti	2/deň	
PCT	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 013; 020; 025; 031; 040; 048; 049; 051; 056; 060; 063; 068; 069; 104; 108; 154; 155; 156; 163; 329; 331; 332; 341; 323	2/deň		všetky odbornosti  nie ambulantní lekári	1/deň	Dg. ťažké zápalové stavy	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 010; 011; 012; 013; 020; 025; 031; 040; 048; 049; 051; 056; 060; 063; 068; 069; 154; 155; 156; 163; 331; 332; 341	2/deň	
IL-6	001; 002; 004; 003; 007; 010; 018; 019; 025; 031; 040; 043; 045; 051; 060; 104; 140; 145; 154; 156; 329; 331; 332; 323	2/deň		všetky odbornosti			001; 002; 004; 003; 007; 010; 018; 019; 025; 031; 040; 043; 045; 051; 060; 104; 140; 145; 154; 156; 329; 332	4/deň	
Presepsín	001; 002; 007; 008; 018; 019; 020; 040; 048; 050; 060; 140; 154; 331			všetky odbornosti  nie ambulantní lekári			001; 007; 008; 019; 040; 048; 050; 060; 154; 002; 018; 140; 020	1/deň	





**TRISOMY** *test*

# ZDRAVIE PLODU NIE JE HÁDANKA

Príbeh vášho dieťaťa môžete rozlúštiť už dnes

**TRISOMY test** – spoľahlivý neinvazívny test na vylúčenie Downovho syndrómu a ďalších častých trizómií plodu z krvi matky

**VYLÚČI**

prítomnosť trizómií chromozómov 21, 18, 13

**ODHALÍ**

falošne pozitívne výsledky biochemického skríningu

**MINIMALIZUJE**

počet nutných amniocentéz

**URČÍ**

pohlavie plodu

**SPOLIAHLIVO**

s vysokou citlivosťou

**BEZPEČNE**

bez rizika pre plod

**BEZBOLESTNE**

z krvi matky

**SKORO**

už od 11. týždňa tehotenstva\*

[www.trisomytest.sk](http://www.trisomytest.sk)

\*V súlade s uznesením Etickej komisie MZ SR poskytuje laboratórium výsledok analýzy až po ukončení 12. týždni tehotenstva.

Odborné časopisy

Vydávame



Distribuuujeme



Internetové stránky  
časopisov, archív,  
sociálne siete  
Facebook, Twitter,  
Linked In



WWW.SOLEN.SK



TLAČENÁ FORMA

**SOLE**  
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme  
s lekármi všetkými  
smermi**

INTERNET

OSOBNÝ KONTAKT

Reprinty, edukačné  
materiály, knihy  
a odborné publikácie

Kongresy, semináre,  
podujatia na klúč  
a technické zabezpečenie



Pre pacientov  
**SME NEVIDITEĽNÍ,**  
pre lekárov  
**NENAHRADITEĽNÍ**

- sme tu pre vás viac ako 10 rokov
- pôsobíme na celom Slovensku

- poskytujeme špičkovú laboratórnu diagnostiku
- zabezpečujeme komplexné služby
- opierame sa o medzinárodné skúsenosti

- zavádzame inovácie, sledujeme trendy
- podporujeme vzdelávanie, vedu a výskum

[www.medirexgroupacademy.sk](http://www.medirexgroupacademy.sk)  
[www.laboratornadiagnostika.sk](http://www.laboratornadiagnostika.sk)

