

# KLINICKÁ BIOCHEMIE

## **Kazuistiky**

Mgr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D.

[plinhart@med.muni.cz](mailto:plinhart@med.muni.cz)

# Klinická biochemie v diagnostice

- Akutní a chronická pankreatitida, karcinom pankreatu, náhlé příhody břišní
- Kostní a svalové onemocnění – postmenopauzální osteoporóza, osteogenesis imperfecta, myasthenia gravis
- Cévní mozková příhoda
- Akutní infekční neurologické onemocnění
- Hypercholesterolémie, metabolický syndrom, ateroskleróza
- Kardiovaskulární onemocnění - akutní infarkt myokardu, chronické srdeční selhání

# Kazuistika 1

- žena, 68 let, 2 dny bolesti v nadbřišku, nevolnost, poruchy trávení

## Anamnéza

- RA: matka a otec nežije
- OA: operace apendektomie, úrazy 0, léky antihypertenziva
- AA: 0
- SA: v důchodu (pracovala jako dělnice)
- NO: 2 dny teplota do 38 °C, celková malátnost a nevolnost, zvracení, bolest v nadbřišku, meteorismus

## Lab:

- ↑ c AMS, LPS a CRP v séru
- **Glykémie?**, hypokalcémie, leukocytóza
- ↑ trypsinogen aktivační peptid (TAP) a karboxypeptidázový aktivační peptid (CAPAP) v moči

# Akutní pankreatitida

## **Etiopatogeneze**

- obstrukce pankreatického vývodu
  - léky, toxiny
  - hypertriglyceridémie
  - hyperkalcémie...
- 
- → zánět, hypoperfúze, nekróza...
- 
- následný rozvoj SIRS, který může vést MODS
- 
- dále bakteriální infekce pankreatické nekrózy a prohloubení systémových komplikací, selhání ledvin, poruchy koagulace...

# Akutní pankreatitida

## AMS

- pro **diferenciální diagnostiku** je nejvýznamnější **vzestup AMS** -  $\uparrow$  3 - 5x, v moči déle a vyšší hodnoty (koncentrovaná moč)

	od	max	do
S-AMS	3-12 h	20-30 h	1-3 dny
U-AMS	6-10 h	2-3 dny	4-6 dnů

- další  $\uparrow$  S-AMS - postižení pankreatu  $\rightarrow$  recidiva chr. pankreatitidy, penetrující peptický vřed, biliární kolika, st.p. ERCP, úraz, operace, hypoxie, morfin...
- jiné NPB (ileus, peritonitida, uzávěr a. mezenterica, disekující aneurysma aorty) - 80 % AMS celk., 10 % **AMS pankreatická izo**
- funkční abdominální poruchy

# Akutní pankreatitida

## AMS

- slinné žlázy → parotitis, sialolitiáza, trauma
- plíce → pneumonie, bronchiální karcinom, ARDS...
- vaječníky, vejcovody → salpingitis, cysty ovaria, mimoděložní těhotenství...

## LPS

- ↑ 3x, přetrvává déle, nevyskytuje se v moči

	od	max	do
S-LPS	4-8 h	24 h	8-15 dnů

- specifičtější pro **diagnózu AP** (nebývá zvýšena u jiných NPB ani funkčních abdominálních poruchách)
- u AP může být izolované zvýšení LPS nebo naopak AMS!

# Akutní pankreatitida

- trypsinogen (neaktivní forma) - produkován acinózními buňkami pankreatu ve dvou isoformách: trypsinogen-1 (katodický isoenzym, CT) a trypsinogen-2 (anodický isoenzym, AT)
- zánětlivý proces při AP vede ke zvýšení hladiny v cirkulaci a trypsinogen-2 lze prokázat jak v séru tak v moči
- předčasná aktivace trypsinogenu v pankreatické tkáni vede ke spuštění aktivační kaskády, autodigesci a je významným patogenetickým faktorem AP – **prognóza**
- laboratorně lze stanovovat imunoreaktivní, obě formy trypsinogenu (irAT, irCT) a jejich poměr v séru S-irAT/S-irCT nebo v moči U-irAT/U-irCT.

# Akutní pankreatitida

- pro **prognózu** onemocnění je významné zvýšení **CRP** (lehké formy 10 mg/l, těžké >200 mg/l)
- **hypokalcémie** je důsledkem vychytávání vápenatých iontů v tukových nekrózách (tzv. Balzerovy nekrózy, zmýdelnatění)

## pankreatická elastáza

- při zánětlivých procesech dochází k jejímu retrográdnímu uvolnění do krevního oběhu
- sérový marker AP, např. post-ERCP, a karcinomu pankreatu

## sérový prokalcitonin

- marker bakteriální infekce pankreatické nekrózy a sepse



# Akutní pankreatitida

## Terapie

- iniciální fáze – intenzivní konzervativní terapie při důsledném sledování uvedených parametrů, na JIP
- snaha snížit aktivitu pankreatu – absolutní karence p.o. přívodu čehokoli, dekomprese žaludku nazogastrickou sondou, možnosti výživy pacienta jsou dvě:
- intenzivní volumoterapie (i.v.) – začíná se 1 l/hod, později se snižuje na 0,5 l/hod (celkem maximálně 10–15 l/den za předpokladu, že to kardiovaskulární systém pacienta snese)
- analgetika – tramadol, ev. fentanyl (morfin zvyšuje tonus Oddiho svěrače, jsou KI)
- ATB –KI jsou tetracykliny (jsou pankreatotoxické), nejlépe cefalosporiny, karbapenemy, metronidazol
- monitoring centrálního venózního tlaku, diurézy...

# Chronická pankreatitida

- pokračující zánětlivé onemocnění pankreatu s charakteristickými, ireverzibilními, morfologickými změnami, způsobující charakteristické bolesti a trvalé ztráty funkce pankreatu (→ DM)
- laboratorní diagnostika je proto zaměřena na přímé a nepřímé funkční testy exokrinního pankreatu, stanovení míry sekrece hodnocením aktivity pankreatických enzymů – **chymotrypsinu nebo elastázy-1 ve stolici**

## **EL-1** (elastáza-1)

- odráží exokrinní funkci pankreatu (ch. pankreatitis, papilární stenóza, cholelithiáza, DM, CF...), neovlivněná substituční léčbou, falešně nižší výsledky u vodnaté stolice
- RIA, ELISA (monoklonální Ab)
- zvýšení přetrvává déle a lépe koreluje s klinickým stavem než hladina  $\alpha$ -amylázy

# Chronická pankreatitida

- nové funkční testy – **dechové testy**, kdy perorálně podaný substrát je značen izotopem uhlíku  $^{13}\text{C}$  - mírou aktivity pankreatických enzymů je c  $^{13}\text{C}$  ve vydechovaném vzduchu
- zlatým standardem funkční diagnostiky je **sekretin-pankreozyminový (sekretin-CCK) test** - analýza duodenálního obsahu po stimulaci enterohormony
- jako referenční test je používáno i **kvantitativní stanovení tuků** v 72-hodinovém sběru stolice

# Kazuistika 2

- žena, 64 let, občasné bolesti v kříži

## Anamnéza

- RA: matka a otec nežije
- OA: vážněji nestonala, operace apendektomie ve 30 letech, úrazy 0, od 35 let v péči endokrinologa pro primární hypotyreózu na podkladě autoimunitní thyreoiditis, nyní užívala Letrox v dávce 100 g denně, při této dávce byla eutyreoidní, nekouří
- AA: 0
- GA: od 42 let menopauza, HRT nikdy neužívala, porody 2
- SA: v důchodu (pracovala jako učitelka)
- NO: občasné bolesti v kříži

# Postmenopauzální osteoporóza

- žena, 64 let, občasné bolesti v kříži
- rtg vyšetření a lab bez patologie
- denzitometrické vyšetření - osteoporóza v oblasti L-páteře, v oblasti levé kyčle osteopenie,
- osteokalcin 38, CrossLaps 715 (fyz u postmenopauzálních žen nad 50 let 160-600 pg/ml)

## **CrossLaps**

- stanovení C-terminální prokolagenu I (PICP) v plazmě – RIA, ELISA
- posouzení osteoformačních procesů
- korelace s c vápníku, ALP a osteokalcinu
- fyziologické hodnoty – dle věku, pohlaví, pre a postmenopauza...variabilita

# Kostní onemocnění

- ↑ **ALP** (osteoblasty – novotvorba kosti), **ACP** (osteoklasty – odbourávání kosti), případně jejich izo
- rachitis (křivice) a osteomalacie, hyperparatyreóza, kostní nádory a metastázy do kostí, Pagetova ch., osteoporóza, hojení zlomenin...
- markery novotvorby kostní tkáně: **ostáza** (ALP kostní stanovená imunochemicky), **osteokalcin**
- markery kostní resorpce: **ICTP** (karboxyterminální telopeptid kolagenu I)

# Osteogenesis imperfecta

- Molekulárně genetické postupy v diagnostice Osteogenesis imperfecta – Mgr. Bc. Simona Valová

# Kazuistika 3

- žena, 30 let, zhoršená artikulace, někdy až nesrozumitelnou pro okolí, pocit na spaní se zavíráním očí, nemůže jíst se zavřenými ústy, při polykání zůstává jídlo v krku

## Anamnéza

- RA: matka T2DM na inzulínu, otec T2DM na PAD, bratr T2DM na PAD, 1 dcera zdravá, chronický nikotinismus
- OA: vážněji nestonala, operace 0, úrazy 0
- AA: 0
- GA: od 13 let menarche, porod 1
- SA: laborantka
- NO: potíže trvají asi 2 roky, poslední 2 měsíce jejich akcentace. Ráno se cítí nejlépe, k večeru zhoršení.
- OA: nazolálie, porucha artikulace - při delší mluvě řeč až nesrozumitelná, setřelá mimikou, levostranná ptosa víčka
- Lab: v normě, Borrelie neg, hormony ŠŽ v normě, vyšetření cirkulujících Ab proti acetylcholinovým receptorům - Anti-AChR poz



# Myasthenia gravis

- autoimunitní onemocnění, jehož příčinou je porucha přenosu vzruchu mezi nervem a svaem v oblasti nervosvalové ploténky
- nebezpečí **myasthenické krize** se selháním bulbárního a respiračního svalstva, které jsou často vyprovokovány infekčním procesem

## Terapie

- kombinovaná imunosupresivní terapie (kortikoidy) a inhibitory cholinesterázy
- KI: myorelaxancia, botulotoxin, benzodiazepiny, antiepileptika, některá antibiotika (arninoglykosidy, chloramfenikol, tetracykliny, chinolony apod.), blokátory kalciových kanálů, betablokátory

# Svalové postižení

- ↑CK (AST, LD, ALT)
- šok, resuscitace, operace, sepse, křeče, těžká dušnost, fyzická námaha, zhmoždění svalů (crush sy...), i.m. injekce, svalová dystrofie, myotonie, myastenienie, dermatomyositida, polymyozitida, maligní hyperpyrexie, otrava CO, hypotyreóza...
- je indikováno stanovení myoglobinu!
- Při podezření na rabdomyolýzu lepší CK než myoglobin
- při CK 30x vyšším kontrola renálních testů a minerálů (především K)
- při CK 80x vyšším je vysoké riziko akutního selhání ledvin!
- u postižení kosterního svalstva obvykle nacházíme CK/AST > 10 (20), u IM < 10 (5)!

# Kazuistika 4

- muž, 55 let, praktik vyslovil podezření na fibrilaci síní

## Anamnéza

- RA: matka nežije, otec zemřel na CMP
- OA: T2DM, operace cholecystektomie, úrazy 0, předepsané léky na HT a dyslipidemi ne užívá, DM léčí pouze dietou
- AA: 0
- SA: skladník
- NO: potíže trvají asi 2 roky, poslední 2 měsíce jejich akcentace. Ráno se cítí nejlépe, k večeru zhoršení.
- OA: nazolalie, porucha artikulace - při delší mluvě řeč až nesrozumitelná, setřelá mimikou, levostranná ptosa víčka
  
- 168/96 mmHg, nepravidelných puls, BMI 29, EKG prokázalo fibrilaci síní a při echografii byla patrná zvětšená levá síň a hypertrofie levé komory, na echu nebyl patrný trombus
- Lab: LDL cholesterol 6,5 mmol/l, triglyceridy 2,5, zhoršená kompenzace diabetu

# CMP

- rizikové faktory: fibrilace síní, kouření, hypertenze a dyslipidémie

## Terapie

- antihypertentiva, statiny, léky na dyslipidémii, antikoagulancia, kompenzace DM
- 80% mozkový infarkt, 20 % krvácení do mozku
- příznaky: náhlé oslabení jedné končetiny nebo poloviny těla, náhlá ztráta citlivosti na jedné končetině nebo polovině těla, náhlá porucha řeči nebo rozumění, náhlá porucha zraku či rovnováhy
- klinický obraz: ↑ glykémie, polydypsie, polyurie, váhový úbytek, únava, u T2DM často bez příznaků

# Kazuistika 5

- muž, 55 let, večer v posteli upadl do kómatu, hospitalizace na ARO

## Anamnéza

- RA: matka nežije, otec má kardiostimulátor, sestra zdravá
- OA: vážněji nestonal, operace 0, úrazy 0, léky 0
- AA: 0
- SA: lékař, sportovec
- NO: manželka uvádí, že muži nebylo dobře v práci, bolela ho hlava, autem dojel domů, kde celý den ležel, odpoledne zlepšení, večer při usínání vykřikl a upadl do kómatu
- OA: kóma, otok hlavy, petechie, teplota 36,8°C
  
- Lab: CRP v normě
  
- CT v normě, odběr mozkomíšního moku – kultivace
- udržování v umělém spánku na JIP – 5 dní, **terapie?**
- amnézie...

# Kazuistika 6

- žena, 20 let, otec po AIM v 42 letech

## Anamnéza

- RA: matka hypofce ŠŽ, otec po AIM v 42 letech, sestra a bratr dosud zdraví
- OA: vážněji nestonala, operace 0, úrazy 0, léky 0
- AA: 0
- GA: menarché od 14 let
- SA: studenta VŠ
- NO:
- OA:
  
- Lab: celkový cholesterol 8,54 mmol/l, HDL-c 1,01 mmol/l, LDL-c 6,11 mmol/l, TAG 3,31 mmol/l, APOA 1,36, APOB 1,90, Lp(a) 0,17 mmol/l
- mutace v genu pro LDL-receptor (exon E12, p.Gly592Glu (c.1775G>A) - heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie

# Hyperlipidémie

- doporučený lipidový profil

TCHL	< 5,0 mmol/l
LDL	< 3,0 mmol/l
HDL	> 1,0 mmol/l
TAG	< 2,0 mmol/l

## Terapie

1) kategorizace rizika nemocného jako základní krok před zahájením léčby

2) LDL-cholesterol jako hlavní cíl léčby

3) uznání nízké hladiny HDL-cholesterolu a zvýšené hladiny triacylglycerolů jako samostatných rizikových faktorů

# Hypercholesterolémie

- geneticky podmíněné hypercholesterolémie (AD, AR) - od časného dětství

## AD

- FH - mutace v genu pro LDL receptor
- FDB – mutace v genu pro apolipoprotein B (apoB-100), který je ligandem pro LDL receptor
- mutace v genu pro proprotein konvertázu subtilisin kexin-9
- vysoké riziko předčasné klinické manifestace aterosklerózy v podobě ischemické kardiovaskulární příhody, která až v 1/3 případů končí fatálně



# Akutní koronární syndrom

- pracovní diagnóza zahrnující akutní srdeční ischemii a srdeční nekrózu, akutní infarkt myokardu (AIM) a nestabilní anginu pectoris (NAP)
- etiologie: v 95% akutní uzávěr koronární tepny trombem nebo aterosklerotické zúžení, v 5% déletrvajícím spasmus koronární cévy cévní zánět embolizace kolagenózy
- diagnóza: anamnéza (charakter, frekvence a doba trvání bolesti) - 20% AIM bez příznaků, EKG – v 10% „němé“ EKG, koronarografie
- Lab: proteiny uvolněné z nekrotického ložiska do cirkulace
- riziko FN diagnózy je poměrně vysoké (2 až 8% pacientů s AKS je posíláno domů)

# Kazuistika 7

- muž, 42 let, hospitalizován s akutní bolestí na hrudi a poté několika minutovou ztrátou vědomí

## Anamnéza

- RA: matka T2DM, otec zemřel v 50 letech na CMP
- OA: vážněji nestonal, operace břišní kýla, úrazy 0, léky 0
- AA: 0
- SA: hlídač
- NO: bolest na hrudi při práci, poté ztráta vědomí
- OA: stenokardie, dušnost, pocení, úzkost
  
- Lab: **CO VYŠETŘIT?**

# Akutní infarkt myokardu

Marker	↑	max	↓	
AST	4-8 h	16-48 h	3-6 d	↓ specifita pro myokard
LD	6-12 h	24 h	7-15 d	↓ specifita pro myokard
CK-MB	3-6 h	12-24 h	2-3 d	nespec ↑ při poškození kosterního svalstva
cTn (T a I)	3-6 h	12-36 h	10-14 d	<a href="http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0900428">http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0900428</a>
Myo	1-2 h	6-9 h	14-36 h	nespec ↑ při poškození kosterního svalstva a ↓ GF

# Akutní infarkt myokardu

- průkaz nekrózy myokardu (cTn, CK-MB) + alespoň jedno z následujících: klinické symptomy ischemie (stenokardie) změny EKG - ischemie (vývoj ST úseků) vývoj patologických Q vln na EKG koronární intervence (stav po PCI) případně známky IM při pitvě
- ↑ c cTn ≠ AIM
- ve většině případů pro potvrzení finální diagnózy, případně vyloučení onemocnění

# Akutní infarkt myokardu

↑ c

- onemocnění srdce a intervence AIM, kardiologická operace, srdeční transplantace, myokarditida, resuscitace, vazospasmus, významné arytmie, koronární intervence, jiné příčiny (extrakardiální): plicní embolie, těžká sepse, CMP, selhání ledvin, extrémní zátěž, agresivní chemoterapie

## **Faktory ovlivňující stanovení**

- různé formy cTn, různé Ab → specifita, standard, referenční metoda, citlivost → rozhodovací limity

# Chronické srdeční selhání

- etiologie: 50% ischemická choroba srdeční a 50% non-ICHS HT dilatační kardiomyopatie srdeční vady
- příznaky: otoky dolních končetin, dušnost, únava, někdy krátká bolest
- diagnostika: příznaky a symptomy srdečního selhání (v klidu a/nebo během zátěže), prokázaná srdeční dysfunkce (v klidu), pozitivní odpověď na léčbu zaměřenou na srdeční selhání (v případě, že diagnóza je sporná)
- Lab: BNP a NT-proBNP (normální hodnota BNP vylučuje chronické srdeční selhání)

# Chronické srdeční selhání

## NP

- působí vasodilatačně a diureticky ( $\uparrow C \rightarrow \downarrow TK$ )
- C BNP je vyšší a vyšší,  $\uparrow$  diuréza, až kompenzační mechanismy nestačí  $\rightarrow$  srdeční selhání (transplantace, event. smrt)

## $\uparrow C$

- diastolická a/nebo systolická dysfunkce LK srdeční
- ICHS
- cor pulmonare provázené plicní HT či plicní embolizací
- hypertrofie stěny LK srdeční
- přetížení oběhu při cirhóze jater či chronickém selhání ledvin
- preeklampsie
- kardiotoxicita při terapii antracykliny

# Chronické srdeční selhání

## Stanovení NP

- diferenciální diagnostika dušnosti
- stratifikace rizika pacientů s řadou onemocnění (srdeční selhání, ICHS, v experimentu u hypertoniků a diabetiků)
- vyšší c = horší prognóza, vyšší výskyt komplikací, vyšší mortalitu
- dlouhodobé sledování pacientů s onemocněním KVS
- monitorování kardiotoxického efektu některých typů terapie

## Diagnostika

- srdeční dysfunkce (především levostranné)
- počínající srdeční selhání



# Super klinický biochemik

## TEST

- [http://www.ceva-edu.cz/mod/scorm/player.php?a=4&currentorg=Course\\_ID1\\_ORG&scoid=164&sesskey=SnzS6r6O5q&display=popup&mode=normal](http://www.ceva-edu.cz/mod/scorm/player.php?a=4&currentorg=Course_ID1_ORG&scoid=164&sesskey=SnzS6r6O5q&display=popup&mode=normal)
- <http://www.ceva-edu.cz/mod/book/view.php?id=1344>