

A betegtől az analitikáig: az endokrin betegségek felismerését megtévesztő preanalitikai hibákról

Toldy Erzsébet^{1,3}, Lőcsei Zoltán², Kovács L. Gábor^{3,4}

¹Központi Laboratórium,

²Általános Belgyógyászati Osztály, Vas Megyei Markusovszky Kórház, Egyetemi Oktató Kórház, Nonprofit Zrt. Szombathely,

³PTE, ETK, Diagnosztikai Intézete, ⁴PTE, ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézete, Pécs

Összefoglalás

A klinikai kémia sikere nem csak az analitikától, hanem a vizsgálatot megelőző mintavételi körülményektől - beteg előkészítés, mintakezelés - is függ. A teljes diagnosztikai folyamatnak - mintavételtől a lelet kiadásig - több mint felét (61%) teszi ki a preanalitikai fázis amelyben elsősorban az emberi tényező dominál és nem az automatizáltság. Mindezeknek több mint 1/3-a a minta laboratóriumba érkezése előtt következik be. A hormonlaboratóriumi vizsgálatok különleges in vivo (pulzatis jelleg, diurnális ritmus, testhelyzet, stress) és in vitro preanalitikai faktorai alapvetően kihatnak a hormonleletek klinikai értékére. Ennek oka sokszor a mérésekhez a leggyakrabban használt immunanalitikai módszer jellegzetességeivel – antitest keresztreakciók, specifitás, mátrix effektus - magyarázhatóak. Az eredmény több esetben nemcsak a meghatározni kívánt molekula koncentrációjától függ, hanem attól a szérumkörnyezettől (szérum mátrix), amelyben a hormont meghatározzuk. A szerzők, az elkövethető in vivo és in vitro preanalitikai körülményeket foglalják össze a betegtől az analitika kezdetéig. Céljuk, hogy felhívják a figyelmet arra, hogy az endokrin markerek megbízható eredménnyel csak akkor szolgálhatnak, ha ezekre a preanalitikai szempontokra tekintettel vagyunk. Hangsúlyozzák, hogy nincs olyan klinikai kémiai marker, amelynek helyes kiértékelése, ne feltételeznék a mintavételt végzőkkel (ápoló, védőnő, flebotomista) és a leletet értékelő orvossal való jó együttműködést. Ez a szabály fokozottabban érvényes a hormonlaboratóriumi vizsgálatokra, mert a preanalitikai szempontok palettája szélesebb, mint a rutinkémiai paraméterek esetében. Ha mindezekre nem gondolunk, akkor tévútra terelhetjük, illetve késleltethetjük a helyes diagnózis felállítását és ezzel a beteget további drága és felesleges vizsgálatokkal, esetenként szükségtelen kezeléssel is terelhetjük.

Kulcsszavak: beteg előkészítés, gyógyszerhatás, autoantitestek, immunoassay, interakciók

From patient to analytic: the impact of preanalytical variables on endocrine laboratory findings

Summary

The success of clinical chemistry depends not only on the analytics, but on the condition of sampling – condition and preparation of patients - and sample handling. More than half (61%) of the full diagnostic process (from sampling to analytics) represents the preanalytical phase, in which the human factors predominate instead of automation. One third of all these errors take place before the biological sample would get into the laboratory. The examinations of hormones have special in vivo (pulsatile character, diurnal rhythm, posture, stress) and in vitro preanalytical factors, which essentially affect the values of clinical findings. These are the reason for the frequently used immunoassay with its typical characters – cross reaction of antibody, specificity, matrix-effects. In many cases the numeric result is mutually influenced by the serum concentration of the hormone, as well as by the chemical environment in the patient serum. The authors summarise the committable preanalytical circumstances from the patient to the beginning of analytics. Their aim is to call attention to the special preanalytical factors, to inform about their impacts on the clinical evaluation of hormonal findings. Bare numbers alone on the laboratory report might mislead the diagnostic process. These considerations postulate good collaboration among nurse, district nurse and phlebotomist and of course the physician, who evaluates the laboratory findings. That rule is even more serious for hormonal reports, because their ranges of preanalytical conditions are wider than in the case of other routine clinical chemistry parameters. If we do not consider them properly, we can mislead the diagnostic process and the patient will be bothered by further expensive examinations or unnecessary treatments.

Keywords: preparation of patient, drug-effects, autoantibody, immunoassay, interaction

Irodalomjegyzék

- Whitley RJ. Hormones. Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry. Philadelphia: WB Saunders **2001**; 518-29.
- Lepage R, Albert C.: Fifty years of development in endocrinology laboratory. Clin Biochem. **2006**; 39: 542-557.
- Demers LM, Spencer CA.: The impotence of the Laboratory-Physician Interface. NACB. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid disease. **2003**; Section 4.: 95-98. www.nacb.org/Impg/thyroid
- Toldy E.: Hormonok vizsgálata: In vitro pajzsmirigy diagnosztika. Dissertationes Savarienses 40. Savaria University Press Szombathely, **2006**.
- Kovács LG, Toldy E, Lőcsei Z, Mezősi E.: Endokrinológiai Laboratóriumi vizsgálatok (12). Gyakorlati Laboratóriumi Diagnosztika. Budapest - Literatura Medicina **2008**; 397-419.
- Toldy E, Lőcsei Z.: Endokrin- és anyagcsere- betegségek laboratóriumi leleteinek értékelése. Bevezetés a gyakorlati endokrinológiába. Budapest – Medicina Könyvkiadó. In press.
- Leope LL.: Striving for perfection. Clin Chem. **2002**; 48: 1871-1872.
- Marks V.: False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. Clin Chem. **2002**; 48: 2008-2016.
- Jones AM, Honour J.W.: Usual results from immunoassays and the role of the clinical endocrinologist. Clin Endocrinol. **2006**; 64: 234-244.
- Alison MJ, Honour JW.: Unusual results and the role of the clinical endocrinologist. Clin Endocrinol **2006**; 64: 234-244.
- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B.: Samples. From the Patient to the Laboratory. Weinheim. Wiley. **2003**.
- Kovács LG: A természettudomány csodái az orvoslásban, avagy: miért kérnek az orvosok egy ember élete során átlagosan 2000 laborvizsgálatot? Egészség - Akadémia. **2010**; 1: 9-18.
- Lőcsei Z, Toldy E, Kovács LG: Endokrinológiai Esetismertetések. Gyakorlati Laboratóriumi Diagnosztika. Budapest - Literatura Medicina **2008**; 525-550.
- Ismail AA, Walker P.L., Barth J.H., Lewandowski K.C. et al.: Wrong biochemistry results: two case reports and observational study in 5310 patients on potentially misleading thyroid stimulating hormone and gonadotropin immunoassay results. Clin Chem. **2002**; 48: 2023-2029.
- Klee G.: Laboratory techniques for recognition of endocrine disorders. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders. **2002**; 65-79.
- Alexander EK, Dluhy RG.: Aldosterone excess. **2004**. www.endotext.org
- Tóth M.: Primer Hyperaldosteronismus. Anyagcsere-Endokrinológiai Útmutató, **2009**.
- Bajnok L.: Hogyan lehetne javítani az endokrin hypertoniák kezelésének helyzetén? Hypertonia és nephrologia. **2009**; 13: 11-21.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C.: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. **2008**; 93: 3266-3281.

20. Brossaud J, Corcuff JB: Pre-analytical and analytical considerations for the determination of plasma renin activity. *Clin Chem Acta.* **2009**; 410: 90-92.
21. Schwartz GL, Turner ST.: Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: Diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem.* **2005**; 51: 386-394.
22. Glinoeir D.: Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. 14. in www.thyroidmanager.org. Updated **2008**; August.
23. Lazarus JH, Pirags V.: The Thyroid and reproduction. Congress Highlights Merck European Thyroid Symposium Riga, Ed. Merck KGaA, Darmstadt, Germany **2008**; 22-25: 3-41.
24. Panesar NS, Li CY, Rogers MS.: Reference intervals of thyroid hormones in pregnant chinese women. *Ann. Clin. Biochem.* **2001**; 38: 329-332.
25. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC.: Et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Europ. J. Endocrinol.* **2007**; 157: 509-514.
26. Toldy E, Lócsei Z, Rigó E, Kneffel P et al.: Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: a study from an iodine deficient area. *Gynecological Endocrinology.* **2004**; 8: 1-8.
27. Toldy E, Horváth D, Lócsei Z.: A pajzsmirigyműködés megítélése terhességben. *Magyar Belorvosi Archívum.* **2010**; 63: 155-162.
28. De Groot LJ: The thyroid and its diseases. Assay of thyroid hormones and related substances. Revised by Spencer C.A. 6. **2004**; www.thyroidmanager.org
29. Hood S, Canon J, Foo R.: Prevalence of primary hyperaldosteronism assessed by aldosterone-renin ratio and spironolactone testing. *Clin Med.* **2005**; 5: 55-60.
30. Sundsjord JA.: Plasma renin activity and aldosterone excretion during prolonged progesterone administration. *Acta Endocrinol.* **1971**; 67: 483-490.
31. Fuhrmann U, Slater EP.: Fritzscheier KH. Characterization of the novel progestin gestodene by receptor binding studies and transactivation assays. *Contraception.* **1995**; 51: 45-52.
32. Shoupe D.: New progestins- clinical experiences: gestodene. *Am J Obstet Gynecol.* **1994**; 170: 1562-1568.
33. De Leo V, Marca A, Morgante G, Lucani B. et al.: Evaluation of plasma levels of renin-aldosterone and blood pressure in women over 35 years treated with new oral contraceptives. *Contraception.* **2001**; 64: 145-148.
34. Locsei Z, Toldy E, Horvath D, Nagy R et al.: Comparison of plasma aldosterone/signal activity and aldosterone/active signal ratio sin different clinical conditions. *Endocrine Abstracts.* **2010**; 22: 61.
35. Wild D.: The Immunoassay Handbook. Sec.ed. London. UK **2001**; Nat. Publ. Group.
36. Emerson JF, Ngo G, Emerson SS: Screening for Interference in Immunoassays. *Clin Chem.* **2003**; 49: 1163-1169.
37. Ekins R.: Ambient analyte assay. Wild D. The Immunoassay Handbook. London. Nature Publishing Group, **2001**; 46-60.
38. Despres N, Grant AM: Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem.* **1998**; 44: 440-454.
39. Ismail AA.: A radical approach is needed to eliminate interference from endogenous antibodies in immunoassays. *Clin Chem.* **2005**; 51: 25-26.
40. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S et al.: Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrin Metab.* **2005**; 90: 5566-5575.
41. Demers LM, Spencer CA: Thyroglobulin (Tg). NACB: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease: www.nacb.org/Impg/thyroid **2002**; 55-65.
42. Toldy E, Góth M: Háziorvoslás: Hypophysis (A tévesen hyperprolactinaemiának ítélt macroprolactinaemiáról). *Magyar Orvos.* **2003**; 11:37-40.
43. Toldy E, Lócsei Z, Szabolcs I, Kneffel P és mtsai.: A macroprolactinaemia és a hyperprolactinaemia differenciáldiagnosztikája. *Orvosi Hetilap.* **2003**; 43: 2121-2127.
44. Toldy E.: Macroprolactinaemia. Anyagcsere-Endokrinológiai Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. *Mediton.* **2010**; 120-122.
45. Toldy E, Lócsei Z, Szabolcs I, Góth M. I. et al.: Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine.* **2003**; 22: 267-273.
46. Fahie-Wilson M. N.: Detection of macroprolactin causing hyperprolactinemia in commercial assays for prolactin. *Clin Chem.* **2000**; 46: 2022-2023.
47. Kaplan I.V., Levinson S.S.: When is a heterophile antibody? When is it an antibody against a specific immunogen. *Clin Chem.* **1999**; 45: 616-618.
48. Bjerner J, Bormer O.P., Nustad K.: The war on heterophilic interference. *Clin Chem.* **2005**; 51: 9-11.
49. Ekins R.: The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. *Clin Chem.* **1992**; 38: 1289-1293.
50. Ekins R.: Validity of free thyroxin immunoassays. *Clin Chem.* **1987**; 33: 2137-2152.
51. Toldy E, Lócsei Z, Kovács LG.: A tesztoszteron szintek mérése és ellenőrzése: törekvések a biológiai aktív frakció meghatározására. *Magyar Belorvosi Archívum.* **2008**; 61: 159-165.
52. Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB.: Underestimates of serum free thyroxine (T4) concentrations by free T4 immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* **1994** Jul;79(1):76-9.
53. Nelson JC, Wilcox RB: Analytical performance of free and total thyroxine assays. *Clin Chem.* **1996**; 42: 145-154.
54. Toldy E, Lócsei Z, Szabolcs I, Bezzegh A et al.: Protein interference in thyroid assays: an in vitro study with in vivo consequences. *Clinica Chimica Acta.* **2005**; 352: 93-104.
55. Lócsei Z, Rácz K, Patocs A, Kovacs LG et al.: Influence of sampling and storage conditions on plasma renin activity and plasma renin concentration. *Clinica Chimica Acta.* **2009**; 402: 203-205.
56. Männistö T, Surcel HM, Bloigu A: The effect of freezing, and short-and long term storage on serum thyrotropin, thyroid hormones, and thyroid antibodies: implications for analysing samples stored in serum banks. *ClinChem.* **2007**; 53: 1986-1987.
57. Lócsei Z, Toldy E, Szabolcs I, Rácz K et al.: The effect of sample storage on the reliability of thyroglobulin and thyroglobulin-antibody measurements. *Clin Biochem.* **2009**; 42: 225-228.