

MAKROKOMPLEXY V BIOCHEMII

První zmínky o existenci makromolekul se objevily již před 60lety. Makrokomplexy vznikají sloučením nejčastěji enzymu nebo proteinu, s jinou komponentou krevní plazmy. Tato komponenta však neinhibuje aktivitu navázaného enzymu ani funkčnost navázaného proteinu. Jde nejčastěji o nespecifickou vazbu enzymu na imunoglobuliny nebo o vazbu se specifickými autoprotilátkami cirkulujícími v séru. Od „normálních“ enzymů se liší jak velikostí molekuly, tak prodlouženým biologickým poločasem (rychlostí odbourávání). Proto přetrvává zvýšená aktivita příslušného enzymu a tím dochází k arteficiálnímu zvýšení laboratorních výsledků.

Při **izolované přetrvávající elevaci** laboratorních výsledků některých enzymů, či **proteinů u asymptomatických** jedinců (bez klinického korelátu) by se mělo tedy vždy pomyslet na přítomnost **makrokomplexů**. Laboratorní průkaz makrokomplexu pak může zamezit dalšímu příp. i invazivnímu vyšetření.

Makrokomplexy se rozdělují podle druhu komponenty, na kterou se váže enzym nebo protein na:

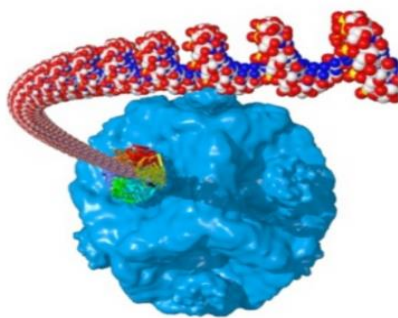
Makroenzymy typu I.

Vznikají vazbou enzymů (ALP, AMS, CK, LD, AST, ALT) s imunoglobuliny typu IgA, IgM.

Makroenzymy typu II.

Vznikají polymerací, či vazbou enzymů na jinou transportní bílkovinu či membránové fragmenty.

Kromě popisovaných makroenzymů jsou z ostatních makroforem zatím popsány makro-troponin, makro-prolaktin, makro-TSH, makro-PTH.

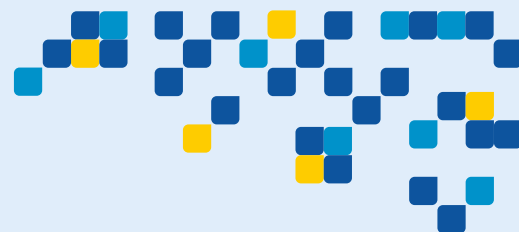


Obrázek 1: Makrokomplex © 2023

Makrokomplexy v důsledku své velikosti nemohou být z krve eliminovány glomerulární filtrací, takže mají horší renální clearance, což vede ke zvýšení jejich sérové aktivity. Sérové koncentrace makrokomplexů mohou být stabilní, ale mohou také kolísat nebo vymizet.

Výskyt makrokomplexů se zvyšuje s věkem s výjimkou makro-AST, které je reportováno i v dětském věku.

Příčiny vzniku makrokomplexů nejsou dosud známé. Existují studie, které informují o zcela benigním charakteru makrokomplexů, ale jsou i studie, které spojují makrokomplexy s různými malignitami či autoimunitními onemocněními. Nejčastěji však přítomnost makromolekul není podmíněna žádným konkrétním onemocněním. Příklady vybraných makrokomplexů a jejich možné asociace s vybranými onemocněními jsou uvedeny v Tab. č.1.



Při diskrepantních výsledcích a podezření na přítomnost makrokomplexu lze v současné době již jeho přítomnost laboratorně potvrdit. Konfirmační metodou pro průkaz přítomnosti makrokomplexu je gelová filtrační chromatografie. Doporučeno je i přeměření analytu diagnostickou soupravou založenou na jiném principu měření. Dále lze použít diluční test pro zjištění nelinearity. Kvantitativní analýzou v čase během skladování vzorku lze sledovat i výraznou změnu koncentrace (pokles) makrokomplexu. Dostupnou metodou je i stanovení s předcházející precipitací s PEG 6000 a stanovení % PPA (PEG precipitable aktivity) dle Davidsona a Watsona. Nejdéle známé jsou elektroforetické postupy pro některé izoenzymy.

V případě negativních výsledků se může jednat o interferenci RF, biotinem, lipémií nebo hemolýzou. Při podezření na přítomnost makrokomplexu je možno v současnosti využít „Registr raritních vyšetření“.

Tímto LL chceme upozornit na vzácné, ale možné úskalí laboratorního vyšetřování, kdy je nutno brát v úvahu i možnou interferenci přítomnými makrokomplexy. Na možnou přítomnost makrokomplexů musí upozornit laboratoř ošetřující lékař při diskrepanci laboratorního výsledku a klinického stavu nemocného. Laboratoř není schopna při běžném vyšetření identifikovat elevaci parametru způsobenou makrokomplexy či klinickým stavem pacienta.

Zjištění makrokomplexu si zaslouží naši pozornost a dispenzarizaci pacienta.

Tabulka č.1: Přehled vybraných makroenzymů a jejich možné asociace s vybranými onemocněními (převzato z Veverková et al, 2021 (60) a upraveno dle Takoniri et al, 2015 a Komrskové et al, 2019 (14, 15).

makroenzym	diagnóza
AST	nádorová onemocnění (játra, tlusté střevo, pankreas, maligní lymfom) onemocnění gastrointestinálního traktu (jaterní cirhóza, cholelitiáza, chronická hepatitida) onemocnění kardiovaskulárního systému (akutní infarkt myokardu, aneuryzma aorty, hypertenze) endokrinní a metabolická onemocnění (hypotyreóza, diabetes mellitus)
AMS	onemocnění gastrointestinálního traktu (pankreatitida, ulcerózní kolitida, žaludeční vřed, chronická gastritida, cholecystolitiáza, celiakie) nádorová onemocnění (pankreas, tlusté střevo, žaludek, játra, plíce, maligní lymfom)
LD	onemocnění kardiovaskulárního systému (angina pectoris, stenóza aorty, ateroskleróza, hypertenze, arytmie) onemocnění zažívacího traktu (chronická hepatitida, cholelitiáza, cirhóza jater) nádorová onemocnění (ledviny, játra, plíce, kolorektální karcinom) systémový lupus erythematoses
CK	nádorová onemocnění (játra, žaludek, pankreas, močový měchýř, prostata, plíce) infekční choroby systémový lupus erythematoses
ALP	abnormity skeletu ulcerózní kolitida
ALT	chronické onemocnění jater
GGT	hepatobiliární a jaterní onemocnění, alkoholismus
lipáza	maligní non-Hodgkinův lymfom, systémový lupus erythematoses, celiakie
TSH	bradykardie, synkopa

AST – aspartátaminotransferáza, AMS – amyláza, LD – lakátdehydrogenáza, ALP – alkalická fosfatáza. ALT – alaninaminotransferáza, GGT – gama-glutamyltransferáza, TSH – tyreotropní hormon

Literatura

Komrsková J., Franeková J., Jabor A.; Makro-komplexy a možnosti jejich detekce; Klin. Biochem. Metab., 27 (48), 2019, No. 4, p. 172-176
MUDr. Veverková M., MUDr. Pecl J., MUDr. Pinkasová T., MUDr. Čermáková Z., Ph.D., MUDr. Jabandžiev P., Ph.D.; MAKRO-AST jako příčina izolovaného zvýšení aspartátaminotransferázy u asymptomatické pacientky; Pediatrie pro praxi/ Pediatr. Praxi 2021; 22(1):59-61
Davidson D. F., Watson D. J.; Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation.; Ann Clin Biochem, 2003, 40 (5), p. 514-520
Bartusevicene I., Grunler J., Lehtihet M., Sergiu-Bogdan C.; Makro-TSH – ett ovanligt in vitro-fenomen som kan ge felaktig diagnos; Klinik and Vetenskap Fallbeskrivning; Lakartidningen. 2015; 112: DHUS

Zpracovala: RNDr. Malá E., Mgr. Kettnerová E., Ing. Kučerová V.