

„Normální“ laboratorní nálezy

Kalousová M.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakulturní nemocnice v Praze

SOUHRN

Laboratorní vyšetření jsou součástí diagnosticko-terapeutického procesu. Hrají významnou roli při rozhodování o postupu u řady akutních i chronických stavů i při jejich monitorování. Jasně změny můžeme vidět při orgánovém poškození a obecně, čím je toto poškození těžší, tím jsou i laboratorní změny více vyjádřeny. Na druhou stranu jsou i případy, kdy se pacient necítí dobře, ale výsledky jsou tzv. normální, či skoro „normální“, tedy správně označeno v referenčních mezích. Cílem práce je zamyslení nad tím, co nálezy v referenčních mezích mohou znamenat. Referenční rozmezí zahrnuje 95 % populace, tzn. 5 % zdravých bude mít hodnoty mimo toto rozmezí a budou falešně pozitivní. Naopak část nemocných může mít hodnoty v tomto rozmezí a budou falešně negativní. Pacient, který se cítí špatně, ale v laboratoři má jen relativně malé či žádné změny (vše v referenčních mezích či hraniční výsledky), nemusí být zdravý. Laboratorní výsledky je třeba hodnotit individuálně v souvislosti s anamnézou, klinickým stavem a výsledky dalších vyšetření. Na místě je také sledovat trendy. Tito nemocní mohou představovat jen minoritu, ale přesto by měli zasluhovat pozornost.

Klíčová slova: biomarker, falešně negativní, falešně pozitivní, referenční rozmezí.

SUMMARY

Kalousová M.: „Normal“ laboratory finding

Laboratory examinations are part of the diagnostic-therapeutic process. They play an important role in the decision how to proceed in acute and chronic diseases and in their monitoring. Obvious changes can be seen in organ damage, and generally, the more severe the damage, the more expressed are the changes. On the other hand, there are also cases when the patient is not feeling well but the results are so called normal or almost “normal”, i.e. correctly described in the reference range. The aim of the work was to consider what the results in reference ranges can mean. Reference range contains 95 % of population, i.e. 5 % of healthy subjects will have results out of this range and will be false positive. On the contrary, some patients can have results in this range and be false negative. A patient who is not feeling well but the changes in the laboratory results are only discrete if any (everything in reference range or boundary results) is not necessarily healthy. Laboratory results have to be interpreted individually in line with the case history, clinical state and results of other examinations. Trends should be followed up as well. These patients may represent just a minority but they should deserve attention.

Keywords: biomarker, false negative, false positive, reference interval

Úvod

Laboratorní vyšetření jako součást diagnosticko-terapeutického procesu hrají významnou roli v péči o nemocné. Jsou nezastupitelné především v rozhodovacím procesu u řady akutních stavů, při monitoraci nemocných v kritickém stavu na jednotkách intenzivní péče a anesteziologicko-resuscitačních odděleních a také při diagnostických rozpacích a monitoraci nemocných s chronickými chorobami. Jasně změny můžeme vidět při orgánovém poškození a obecně, čím je toto poškození těžší, tím jsou i laboratorní změny více vyjádřeny. Význam laboratorních vyšetření v těchto stavech je tedy obrovský, nutná je ale správná interpretace výsledků. Na druhou stranu jsou i případy, kdy se pacient necítí dobře, ale výsledky jsou tzv. normální, či skoro „normální“, tedy správně označeno v referenčních mezích. Z hlediska laboratoře jsou tyto stavy často nepřilíš zajímavé a je jim věnována i relativně malá pozornost. Na druhou stranu je potřeba si uvědomit, že vždy záleží na spektru stanovovaných parametrů, a bude-li se rozšiřovat, je větší pravděpodobnost, že se nějaká „patologie“, tj. nález mimo referenční meze najde.

Podobně i ve výzkumu nových biomarkerů je důraz kladen na to, co je statisticky signifikantní, tedy se významně odlišuje, a ostatní výsledky jsou brány jako nezajímavé a obtížně publikovatelné. Přitom i zjištění, že u některých onemocnění nedochází ke změně některých parametrů, může být významné, minimálně z důvodu, že v těchto případech není nutné uvažovat o poškození určitého orgánu či o falešně pozitivitě.

Tento článek si neklade za cíl podat vyčerpávající přehled stavů, kdy jsou laboratorní výsledky tzv. normální, tedy v referenčních mezích, či téměř „normální“. Jde spíše o zamyslení nad tím, co nálezy v referenčních mezích mohou znamenat.

Podívejme se nejdříve na definici referenčních rozmezí, tedy toho, co je běžně považováno za tzv. normální. Referenční rozmezí je oblast mezi referenčními mezemi. To jsou takové hodnoty laboratorního testu, mezi nimiž leží většina hodnot získaných měřením referenční populace. Za většinu je považováno 95 % výsledků a referenční populace je určena jako skupina jedinců splňujících určité předpoklady, nejčastěji je to nepřítomnost nemoci [1]. Nejlépe by to měli být jedinci zdraví, nicméně splnění tohoto kritéria je poměrně složité a často ne zcela jednoznačné.

Problémem je definice zdraví, kterých je celá řada a stále je snaha vytvořit nějakou lepší a dokonalejší. Definice zdraví dle Světové zdravotnické organizace (WHO, World Health Organization) je platná poměrně dlouho – byla podepsána již v roce 1946 a v platnost vstoupila v roce 1948: „Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.“ (<http://www.who.int/about/mission/en/>) [2]. Zdraví je tedy definováno jako stav tělesné, duševní a sociální pohody a ne pouze nepřítomnost nemoci. I když nějakým způsobem přijmeme referenční populaci, která by měla být v podstatě zdravá, přesto musíme počítat s tím, že 5 % zdravých má hodnoty ležící mimo referenční rozmezí, a jsou tedy falešně pozitivní. U některých laboratorních parametrů je preferováno používat místo referenčního rozmezí rozhodovací limity, pokud je např. od určité hodnoty prokázáno zvýšené riziko určitého onemocnění (např. cholesterol) [1].

Co mohou hodnoty v referenčním rozmezí znamenat? Věnujme pozornost intra i interindividuální variabilitě jednotlivých parametrů. Podobně jako referenční rozmezí zahrnuje 95 % „zdravé populace“ a část „zdravých“ má hodnoty vyšší, jsou tedy falešně pozitivní, bude mít v referenčním rozmezí hodnoty i část nemocných a budou tedy falešně negativní. Tito nemocní s „normálními“ hodnotami mohou, ale také nemusí mít subjektivní potíže. V této souvislosti bychom se měli zaměřit mj. na rychlost a intenzitu změn.

Referenční rozmezí zahrnuje 95 % populace

Pro podrobnější hodnocení vezměme v úvahu faktory, které mohou ovlivnit výsledek, jak ovlivnitelné, tak neovlivnitelné - pohlaví, věk, rasa, cyklické změny, fyzická aktivita, stres, příjem potravy a tekutin, kouření apod. [1, 3]. Ve snaze alespoň některé vlivy minimalizovat se provádí standardizovaný odběr ráno na lačno a v řadě případů jsou k dispozici samostatné referenční meze dle věku, pohlaví, fáze cyklu apod.

Referenční rozmezí může být často poměrně široké. Výsledek zde může být různě položen – zhruba uprostřed, spíše nižší či spíše vyšší. Interpretace je snazší pro lékaře, který pacienta vidí, tzn. vidí i jeho konstituci. Příkladem může být tzv. normální koncentrace kreatininu v séru, která bude ležet na horní hranici referenčního rozmezí pro ženy, a tím pádem ještě v referenčním rozmezí, ale blízko jeho horní hranici pro muže. Tato hodnota bude mít zcela jiný význam u 50 kg gracilní ženy a 100 kg muže s mohutně vyvinutou svalovou hmotou. Toto může vyřešit, pokud je současně vypočtena glomerulární filtrace eGFR dle doporučené rovnice CKD-EPI pro kreatinin [4]. Další rozšíření pohledu na výsledky poskytne sledování trendu, tedy vývoj v čase. Opět bude mít zcela jiný význam, pokud je tato hodnota při opakovaných odběrech stabilní či se jedná o náhlý vzestup ze sérové koncentrace kreatininu při dolní hranici referenčního rozmezí. Problémem ovšem potom je, pokud je k dispozici jen jedna hodnota. Sledování trendů, tedy rychlosti a velikosti změn v čase je

obecně doporučováno - hs troponiny, nádorové markery a další [5, 6]. Vyšetření by v rámci srovnatelnosti měla být provedena stejnou metodou v jedné laboratoři.

Počínající onemocnění či komplikace

Problém může nastat, pokud pacient vnímá nějaké potíže, ale přichází k lékaři příliš brzy, ještě než se určité laboratorní změny mohly rozvinout, též vzhledem k příp. kompenzačním mechanismům. Tyto diagnostické rozpaky jsou postupně odstraňovány vývojem supersenzitivních testů jako hs troponiny [6] či hsCRP. Je třeba si uvědomit, že daní za vysokou citlivost často může být nespecifičnost převážně nízkých hodnot a že hodnocení musí být vždy komplexní v souvislosti s klinickým stavem a výsledky dalších pomocných vyšetření.

Některé změny by případně mohly být vidět ve speciálních parametrech, které nejsou rutinně vyšetřovány. V laboratorním výzkumu jsou neustále testovány nové biomarkery. Pro jejich využití je třeba prokázat, že mají větší význam než doposud používané parametry, tzn. že přinášejí více informací, informace je specifitější či se objevuje dříve. Je řada markerů, které souvisejí s klinickým stavem a mohou přispět k jeho charakterizaci, i když např. nejsou vzhledem k náročnosti stanovení dále rutinně využity v klinické praxi. Mohou mít obrovský význam pro další výzkum a popis choroby a jejích komplikací. Se zvětšujícími se možnostmi léčby a prodlužováním délky života nemocných se objevují další dříve neznámé komplikace chorob a bohužel někdy také léčby. Toto jsou věci nové a k jejich popisu často nestačí standardní rutinní markery, je nutné je popsat podrobněji – nelze generalizovat a jen jednoduše přenášet znalosti a výsledky z in vitro studií, protože organismus jako celek se může chovat jinak.

Doznívající změny

Opačným případem mohou být doznívající změny, kdy ještě nedošlo k úplné úpravě stavu. V některých parametrech mohou být sice výsledky již v pořádku, v jiných parametrech ale mohou přetrvávat delší dobu, a ty zrovna nemusely být vyšetřeny. Pacient si předcházející problémy ani nemusí uvědomovat a je třeba je zjistit až pečlivou anamnézou. Příkladem může být přetrvávající únava po zánětu, na který již pacient zapomněl, a s tím spojené hodnoty leukocytů sice již v referenčním rozmezí, ale vyšší, než je pro daného nemocného obvyklé.

Transientní změny

Některé změny mohou být jen přechodné – krev či bílkovina v moči [7] či krev ve stolici. Může se jednat o přechodnou endotelovou dysfunkci vlivem stresu, vliv fyzické zátěže u netrénovaného člověka či vliv stravy. Když je pacient vyšetřen, tyto změny již mohly odeznít a nebudou zachyceny. Nevíme, co všechno mohly

způsobit, nicméně organismus se s tím nějak vyrovnal. Také např. v klidovém období chronické pankreatitidy hodnoty amylázy nemusí být nijak změněny a zvýšení může být patrné jen při recidivě [8].

Reakce vyčerpaného organismu

U starších jedinců či nemocných vyčerpaných chorobou často laboratorní změny nemusí být příliš patrné [3]. I klinicky je jiný obraz i běžných infekčních onemocnění u dětí a ve stáří. Nedostatečná reakce vyčerpaného organismu může být patrná i laboratorně, protože žádné převratné změny již není schopen vyvinout. Také např. vzestup amyláz při chronické pankreatitidě nemusí být pravidlem [8].

Lokální změny

V některých případech mohou být změny patrné jen lokálně. Příkladem mohou být lokální záněty bez systémových projevů, nebo třeba v likvoru, přičemž v krvi tyto změny nemusí být rozpoznatelné, např. intratékální syntéza IgG [9].

Změny jsou funkční

Další specifickou oblast představují změny funkční, tedy neorganické, a problematika je psychosomatická. Nicméně v tomto případě bychom měli uvažovat i o možnosti, zda se nejedná o případ časných změn, které se doposud nestihly plně rozvinout. Čím dříve bude zahájena adekvátní léčba, tím lépe.

Daný marker není exprimován a produkován

Tento případ je známý pro nádorové markery. Pro to je doporučováno sledovat dva markery nejtypičtější pro daný typ nádoru a lokalitu, protože je větší pravděpodobnost záchytu nádoru. Je velmi dobře známo, že tato situace může nastat i z genetických příčin. Konkrétně se jedná o CA19-9, který je markerem krevní skupiny Lewis A a asi 5% populace ho neprodukuje. Pokud tedy není v séru zachycena elevace nádorového markeru, nemusí to vždy znamenat nepřítomnost nádoru. Nejasný proces může být vidět na zobrazovacím vyšetření a pro diagnózu je směrodatné vyšetření histopatologické [5].

Vliv léčby

Pacient může být na medikaci, která hodnoty některých parametrů snižuje či zvyšuje a ty pak mohou být i v referenčních mezích. Příkladem může být aplikace inzulínu u diabetiků, užívání hypolipidemik u hypercholesterolemie, léků ovlivňujících hladinu kyseliny močové

u hyperurikémie, ovlivnění PSA při léčbě hyperplazie prostaty α -lytiky nebo suplementace železem při současných ztrátách. Také vitamin C může způsobit řadu falešně negativních výsledků při vyšetření moči testovacími proužky [10].

Ovlivnění laboratorní analýzy

V ojedinělých případech by v úvahu mohl přicházet i problém při laboratorní analýze. Konkrétním příkladem by mohla být interference HAMA (human anti-mouse antibodies, lidských anti-myších protilátek), které mohou interferovat při imunochemických stanoveních, např. nádorových markerů, zánětlivých parametrů nebo hormonů. Tyto protilátky mohou být u části jedinců přítomny a mohou vznikat také v souvislosti s biologickou léčbou monoklonálními protilátkami. Podezření na tento problém lze vyslovit, pokud výsledky měření v několika ředěních nejsou lineární. Stanovení je pak na místě ověřit jinou imunoanalytickou technologií či je možné provést vysycení HAMA [5].

Vliv preanalytické fáze

I když se jedná o interpretaci výsledků, nesmíme opomenout ani preanalytickou fázi. Jistě bychom našli více případů, kdy dochází k falešnému zvýšení výsledků, nicméně např. bilirubin může být nevhodným zacházením se vzorkem vlivem světla snižen [3].

Další možnosti

Vždy bychom měli uvažovat, zda není možný ještě nějaký jiný důvod. Krajní možností výsledků v referenčním rozmezí je pak i to, že pacient si sice stěžuje, ale může být i simulant...

Závěr

Závěrem můžeme shrnout, že pacient, který se cítí špatně, ale v laboratoři má jen relativně malé či žádné změny (vše v referenčních mezích či hraniční výsledky) nemusí být zdravý. Laboratorní výsledky je třeba hodnotit individuálně v souvislosti s anamnézou, klinickým stavem a výsledky dalších vyšetření. Na místě je také sledovat trendy. Těchto nemocných sice může být jen malé procento, ale o to více pozornosti by si měli zaslouhat.

Literatura

1. **Racek, J. et al.** Klinická biochemie. 2. přepracované vydání. *Praha: Galén*, 2006, 329 s.
2. <http://www.who.int/about/mission/en/>
3. **Zima, T.** Laboratorní diagnostika. Třetí doplněné a přepracované vydání. *Praha: Galén*, 2013, 1146 s.

4. **Zima, T., Racek, J., Tesař, V., Viklický, O., Teplan, V., Schüick, O., Janda, J., Friedecký, B., Kubíček, Z., Kratochvíla, J., Rajdl, D., Šálek, T., Kalousová, M., Granátová, J.** Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) České nefrologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. *Klin. Biochem. Metab.*, 2014, 22 (43), 3, p. 138-152.
5. **Valík, D., Nekulová, M., Zdražilová, Dubská, L., Springer, D., Malbohan, I., Zima, T., Topolčan, O., Fuchsová, R., Svobodová, Š.** Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klin. Biochem. Metab.*, 2014, 22 (43), 1, p. 22-39.
6. **Friedecký, B., Jabor, A., Kratochvíla, J., Rajdl, D., Kettner, J., Franeková, J., Janota, T., Pudil, R., Hnátek, T., Rokyta, R.** Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom. *Klin. Biochem. Metab.*, 2015, 23 (44), 2, p. 71-77.
7. **Viklický, O., Tesař, V., Dusilová-Sulková, S.** Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii. *Praha: Grada*, 2010, 192 s.
8. **Thomas, L.** Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Auflage. *Frankfurt, Germany: TH-Books*, 2012, 2360 s.
9. **Mrázová, K., Zeman, D., Bořecká, K., Ženková, J., Brož, P., Mareš, J., Hanzalová, J., Král, V., Krbková, L.** Doporučení k vyšetřování mozkomíšního moku. *Klin. Biochem. Metab.*, 2017, 25 (46), 1, p. 43-47.
10. **Fialová, L.** Návody k praktickým cvičením z lékařské chemie a biochemie s klinicko-biochemickými aplikacemi. *Praha: Medprint*, 2003, 185 s.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZ ČR VFN64165 a Progres Q25.

Do redakce došlo 19. 4. 2017

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. LF UK a VFN

Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

e-mail: marta.kalousova@lf1.cuni.cz, marta.kalousova@vfn.cz