

UDK 616.65-097 ; 616.155.2-097

ISSN 0350-2899, 37(2012) br.1 p.46-48

Prolazno povećanje koncentracije prostatičkog specifičnog antigena (PSA) u toku autoimune trombocitopenije – prikaz bolesnika

Transitory increase of prostatic specific antigen (PSA) during autoimmune thrombocytopenia – Case report

Nebojša Paunković, Jane Paunković, Radoš Žikić

Poliklinika "Paunković", Zaječar

Sažetak: Za određivanje PSA u serumu koriste se razni imunoeseji – radioimuno esej, fluoro imunoesej, itd. Danas se za sve imuno-eseje koriste vrlo specifična monoklonalna antitela, tako da su lažne reakcije (lažna detektabilnost antigena, u ovom slučaju PSA) vrlo retka. Mada su ove metode vrlo specifične, u toku raznih autoimunih stanja postoji mogućnost lažne, nespecifične detekcije. Prikazali smo slučaj jednog bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate u koga je PSA nekoliko godina bio praćen (umereno povišen) gde je došlo do naglog povećanja u toku autoimune trombocitopenije (ITP). Sa prolaskom trombocitopenije došlo je do povratka PSA na predhodnu vrednost.

Ključne reči: autoimuna trombocitopenija, PSA

Summary: Various immunoassays are used for determination of blood concentration of PSA – radioimmunoassay, fluoroimmunoassays, etc. Nowadays very specific monoclonal antibodies are used for all immunoassays and false reactions (false detectability of antigen, PSA in this case) are very rare. Although these methods are very specific, during some autoimmune diseases there are possibilities for false, non specific detections. We have presented the case of a patient with benign prostatic hyperplasia in whom PSA was followed for a few years (moderately increased) and there was a significant increase during autoimmune thrombocytopenia (ITP). After thrombocytopenia, PSA returned to previous values.

Key Words: autoimmune thrombocytopenia, PSA

UVOD

Prostatički specifični antigen (PSA) je proteolitički enzim koji se stvara u glandularnom epitelu prostate. Izlučuje se u seminalnu tečnost i na taj način omogućava normalnu pokretljivost spermatozoida [1,2]. U serumu zdravih ljudi on je u korelaciji s veličinom prostate, njegov porast je dobro merilo za benignu hiperplaziju prostate. Povećanje iznad određenih vrednosti govori sa postojanje i evoluciju karcinoma prostate, odnosno PSA se koristi kao tumorski marker [3].

Za određivanje PSA u serumu koriste se razni imunoeseji – radioimuno esej, fluoro imunoesej, itd. Princip fluoroimuno eseja (odnosno imuno-fluoro-metrijskog testa, IFMA) zasniva se na "solid fase" separaciji. Na plastiku (zid posudice) vezana su anti-PSA antitela grupe IgG. U toku inkubacije sa serumom ova antitela će iz njega vezati PSA. U drugoj fazi, posle ispiranja, na tako nagrađen antitelo-antigen (PSA) kompleks se dodaje drugo antitelo grupe IgG obeleženo trovaletnim europijumom (fluorescentno). Posle te druge inkubacije i ispiranja doda se tečnost za "pobuđivanje" i u odgovarajućem brojaču (fluorometru) se izmere

impulsi i njihova količina uporedi se sa odgovarajućim standardnim razblaženjima poznate koncentracije [4].

Danas se za sve imuno-eseje koriste vrlo specifična monoklonalna antitela, tako da su lažne reakcije (lažna detektabilnost antigena, u ovom slučaju PSA) vrlo retka.

Prikazali smo slučaj jednog bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate u koga je PSA nekoliko godina bio praćen (umereno povišen) gde je došlo do naglog povećanja u toku autoimune trombocitopenije (ITP). Sa prolaskom trombocitopenije došlo je do povratka PSA na predhodnu vrednost.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik N.P, star 68 godina, nekoliko godina dolazi u našu polikliniku na kontrolu zbog benigne hiperplazije prostate. Vrš se klinički pregled (rektalni tuše), ehosonografsko praćenje veličine i transparentije prostate, i određivanje koncentracije PSA. Kod uzimanje krvi za PSA držali smo se uobičajenih preporuka: prvo je uzimana krv pa posle rađene manipulacije sa prostatom (rektalni pregled, ehosonografija).

Pre dve godine je preboleo ishemični infarkt mozga izazvan kompletnom okluzijom leve a.carotis int. Posle toga lečen je statinima i aspirinom.

Bolesnik je odjedanput primetio krvavljenje iz nosa i desni kao i tačkasta krvavljenja na potkolenicama. Nekoliko nedelja je primećivao malo krvi u sekretu nosa ali je mislio da je to zbog aspirina. Imao je i znake slične gripu: subfebrilno stanje, osećaj lomnosti u mišićima, bolove u leđima. Popio je dva dana Ciprocinal a zatim 1 dan Doksiciklin.

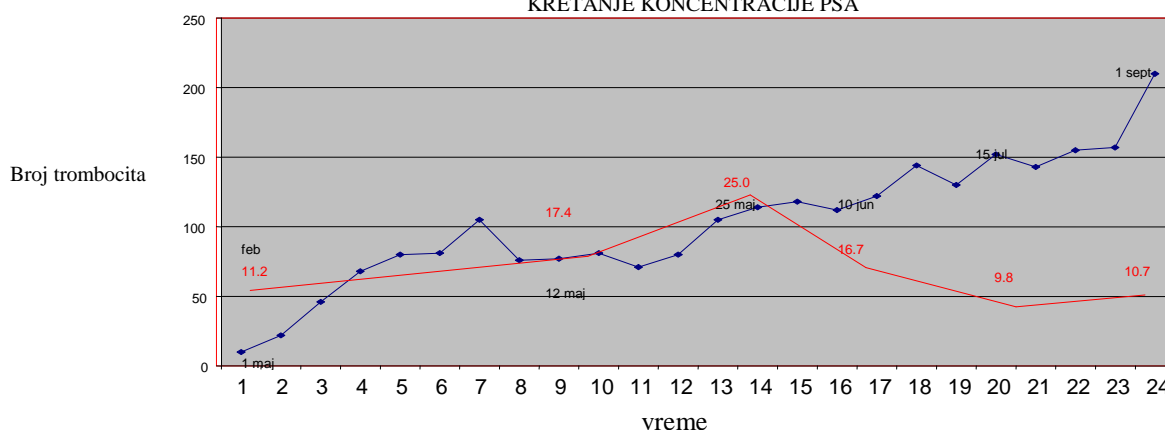
Javio se na laboratorijsku kontrolu gde je urađena krvna slika, određena koncentracija fibrinogena, SE, azotne materije i lipidni status. Svi parametri su bili uredni ali je dokazana teška trombocitopenija, imao je oko $15 \times 10^9/l$. Odmah je primio jednu dozu plazme obogaćene trombocitima i nastavljeno je lečenje prednisonom u dozi od 1 mg/kg telesne mase. Postavljena je dijagnoza idiopatske

trombocitopenične purpore, izazvane antitrombocitnim autoantitelima.

U daljem toku traženi su uzroci koji su pokrenuli autoimuni proces: lekovi (pio je dva antibiotika), virusna infekcija (imao je "gripozno stanje"), maligne bolesti – posumnjano je da je BHP prešla u karcinom. Urađen je PSA koji je godinama postepeno rastao, kretao se između 8 i 10 ng/ml. Nađeno je značajno povećanje ovih vrednosti, 17 ng/ml, posle par dana 25 ng/ml, što je moglo da potvrdi tu pretpostavku. Pacijent je pregledan klinički i urađena je ehosonografija prostate, nije potvrđena dijagnoza karcinoma. Od planirane biopsije prostate odustalo se zbog trombocitopenije. Praćena je dalje koncentracija PSA, došlo je do postepenog pada i do povratka na vrednosti pre trombocitopenije.

Kretanje broja trombocita i koncentracije PSA prikazano je na grafikonu br 1.

OPORAVAK TROMBOCITA U TOKU ITP
KRETANJE KONCENTRACIJE PSA



Grafikon 1: Kretanje broja trombocita i koncentracije PSA u funkciji vremena

DISKUSIJA

Odavno je poznato da razne imunološke metode mogu da daju "lažne" (nespecifične) nalaze. Na pr. test fiksacije komplementa dugo je korišćen za dokazivanje luesa (Wassermanova reakcija), često je davao "lažne reakcije" na tu bolest [5]. U novije vreme, uvođenjem specifičnijih metoda, na pr radioimunološke, ove pojave su postale znantno ređe. U vreme uvođenja RIA metoda primetilo se da RIA insulina može da se primenjuje samo kod osoba koje nisu lečene insulinom. Posle aplikacije nekoliko doza insulina, usled pojave antitela na

egzogeni (svinjski, goveđi) ta metoda više nije mogla da se koristi [6].

Pre oko 35 (1975) godina Köhler i Milsten su pronašli postupak za dobijanje tzv monoklonskih antitela [7]. Teoretski, više nije moglo kod tzv imuno-assaya da se pojavi nespecifična reakcije (izuzetak su bile osobe sa prisutnim antitumornim antitelima, HAMA) što je vrlo retko [8].

Ipak, postojanje autoantitela na tiroksin, davala su nekada lažno povećanje ili smanjenja ovog hormona. Izbegavanje postavljanja lažne dijagnoze hipertireoze vršilo se zahvaljujući hipofizno-tireoidnom feedback mehanizmu, naime TSH je kod ovih bolesnika bio uvek normalan [9,10].

Kod autoimunih stanja, npr. "tireoidne autoimune bolesti", određivanje tireoglobulinskih autoantitela interferira sa endogenim tireoglobulinom, tj može da omete njegovu primenu kao tumorskog markera kod dokazivanja diferentovanog karcinoma štitnjače [11].

Ipak i danas se povremeno javljaju "lažne" (nespecifične) reakcije u toku određivanja raznih parametara, na pre nekih tumorskih markera, nekih hormona itd. Tehnologija ovih imunih testova sve više je složena – korišćenje metoda sa dvostrukim antitelima, korišćenje raznih "obeleživača" (I125, Eu obeležen fluorescentnim markerima, ...) tako da postoji mogućnost da se mogu da vežu autoantitela kod raznih autoimunih stanja za različite komponente u toku imunih testova.

Mi smo prikazali jednog bolesnika sa autoimunom trombocitopenijom [12]. Sam mehanizam ove bolesti vrlo je kompleksan [13]. Pored ostalog, u toku ove bolesti, verovatno samim mehanizmom (delovanjem antitrombocitnih antitela u sistemu "in-vitro") izazvana je ukrštena reakcija sa PSA. Lečenjem trombocitopenije kortikosteroidima došlo je verovatno do gubitka trombocitnih antitela što je imalo za posledicu, pored željenog efekta u lečenju trombocitopenije, i dovođenja PSA na predhodne vrednosti. Razmatrali smo i druge mogućnosti: da je povišen PSA izazvao hemoragični sindrom, tj da se nije radilo o unakrsnoj reakciji. Ipak činjenice da je u vreme pojave trombocitopenije PSA bio lako povišen, da bolesnik nije imao opšte simptome teške bolesti, kao i da je došlo do kompletnog povratka na predhodne vrednosti i broja trombocita i koncentracije PSA, prevagnuli su da se opredelimo na ovaj način.

Cilj ovog rada je bio da se skrene pažnja čitaocima (kliničarima, biohemičarima, itd) da interpretacija nalaza imunoloških testova zahteva mnogo iskustva. Nalazi se ne mogu tumačiti bez kompleksnog sagledavanja uticaja etiopatogenetskih faktora koji su doveli do bolesti, bez poznavanja uticaja faktora jedne bolesti na rezultate druge, kao ni uticaja etiopatogenetskih činioca bolesti na mehanizme koji se koriste u raznim metodama i testovima. U konkretnom slučaju ni mi se nismo bavili analizom mehanizma koji je izazvao "cross-reac-

tivity", kao što smo to radili ranije u jednoj drugoj prilici [14,15].

LITERATURA

1. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein (1985), *J.Clin Invest* 76, 1899-1903.
2. Watt K.W.K., Lee P.J., M Timkulu T., Chan W.P., Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* (1986), 83, 3166-3170.
3. Oesterling J.E. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate (Review article). *J.Urol* (1991), 145, 907-923.
4. Soini E., Kojola H. Time-resolved fluorometer kor lanthanide chelates – a new generation of nonisotopic immunoassays. 1983, *Clin Chem* 29, 65-68.
5. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* (1995); 8(1):1-21.
6. Lemberger J. Rutinski metod za radiosaturaciono određivanje insulinskih antitela u serumu. *Medicinski pregled*, 1977, vol XXX (3-4): 183-185
7. Köhler, G.; Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, *Nature*, 256 (5517): 495-497.
8. Larry J. Krlcka, Deborah Schmerteld-Prues, Marilyn Senior, David B. P. Goodman, and Paul Kaladas (1990). Interference by Human Anti-Mouse Antibody in Two-Site Immunoassays, *Clin.Chem*, 36 (6): 892-894
9. Borst GC, Eil C, Burman KD: Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1983; 98:366-378
10. Konishi J., Iida Y., Kousaka T., et al. Effect of antithyroxine antibodies on radioimmunoassay of free thyroxine in serum. *Clin Chem* 1982, 28:1389-1391.
11. Caturegli P, Marinó M, Manetti L, Pacini F, Centoni R, Pinchera A.: Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocr Metab* 1995, 80(2), 468-472
12. McMillan R. Hemorrhagic disorders: Abnormalities of platelet and vascular function. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 179.
13. Ballem P.J., Segal, G.M., Stratton, J.R., Gernsheimer T., Adamson J.W., S.J. Slichter. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987, 80: 33-40
14. Paunković N., Miladinović J., Albahari S.: Thyrotropin-releasing hormone plasma level in normal subjects and abnormal thyroid states. *Nuc Med* 26 (1987) 279.
15. Paunković N., Miladinović Dž., Albahari S.: Određivanje koncentracije endogenog Thyrotropin releasing hormona u plazmi zdravih osoba i tireoidnih bolesnika. *Radiol Jugosl* 22(3), (1988) 257-260.

Adresa autora:

Nebojša Paunković
Poliklinika "Paunković"
Timočke bune 4, Zaječar
e-mail: npaunkovic@sezampro.rs

Rad primljen:

03. 09. 2011.

Rad prihvaćen:

14. 02. 2012.

Elektronska verzija objavljena:

10. 06. 2012.