

Hiperproteinemije

(Seminarski rad)

Sadržaj:

Uvod.....	1
Uzroci hiperproteinemije.....	1
Imunoproliferativne bolesti.....	2
Multipli mijelom.....	2
Primarna makroglobulinemija.....	3
Bolest teških lanaca.....	3
Amiloidoza.....	4
Benigna monoklonska gamonopatija.....	4
Imunoglobulin E.....	4
Povećanje koncentracije proteina akutne faze u serumu.....	5
C reaktivni protein.....	5
Hiperfibrinogenemija.....	5
Maligne neoplazme.....	6
Hronični akutni hepatitis.....	7
Zaključak.....	7
Prilozi.....	8
Literatura.....	12

Uvod

Hiperproteinemija se definiše kao povećanje koncentracije proteina u krvotoku. Visok nivo proteina nije posebna bolest ili stanje za sebe ali može ukazati na postojanje neke bolesti i ima veliki dijagnostički značaj.

Proteini su veliki, trodimenzionalni molekuli koji su neophodni za normalno funkcionisanje kako ćelija tako i samih tkiva. Imaju više različitih funkcija: nutritivna, transportna, zaštitna, puferska, uloga u održavanju koloidno-osmotskog pritiska, funkcija koagulacije, enzimska aktivnost ili inhibicija određenih enzima itd. Najznačajniji proteini plazme su: prealbumin i RBP (protein koji vezuje retinol), albumin, alfa1-antitripsin, alfa1 kiseli glikoprotein, alfa1-fetoprotein, haptoglobin, alfa2-makroglobulin, ceruloplazmin, transferin, fibrinogen, C-reaktivni protein, imunoglobulini: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. [7]

Određeni proteini u krvi mogu biti povišeni u stanjima kada se tijelo bori sa infekcijom ili tokom nekog inflamatornog procesa. Tako npr, ljudi sa određenim problemima sa koštanom srži kao što je multipli mijelom mogu imati visok nivo proteina u krvi prije nego što se pojave drugi simptomi bolesti. Ukoliko se detektuje visok nivo proteina u krvi kod ljudi koji su dehidrirali, pravi problem je taj što je došlo do povećanja koncentracije plazme usljed gubitka vode. U ovakvim stanjima povećanje koncentracije proteina je kratkoročno, pa sa povećanjem volumena plazme, pa se koncentracija proteina u krvi normalizuje. [10]

Uzroci hiperproteinemije

Hiperproteinemija može biti posljedica prekomjerne sinteze proteina ili posljedica gubitka vode iz organizma (relativna ili pseudohiperproteinemija).

Hiperproteinemije zbog prekomjerne sinteze proteina se srijeću kod pacijenata sa bolestima plazma ćelija, kao što su multipli mijelom, makroglobulinemija, bolest teških lanaca, primarna amiloidoza i monoklonalna gamopatija nepoznatog porijekla. Hiperproteinemija može da se ustanovi i kod nekih pacijenata sa cirozom jetre i virusnim hepatitisom, kod kojih je pojačana sinteza globulina, kao i kod ljudi koji boluju od malignih bolesti. HIV/AIDS također može biti uzrok povećane koncentracije proteina u krvi. Pseudo-hiperproteinemija može biti posljedica nedovoljnog unošenja vode ili

povećanog gubitka vode, što se srijeće kod teških infektivnih bolesti koje su praćenje febrilnim stanjem, kao i kod dijabetične acidoze. Kod pseudo-hiperproteinemije koja je posljedica smanjene zapremine vode iz plazme (hemokoncentracija) srazmjerno se povećava koncentracija svih specifičnih proteina. [2,8,10]

Test za ukupne proteine može odrediti da li je prisutna povećana koncentracija proteina u krvi. Drugi, značajno selektivniji testovi, uključujući elektroforezu serumskih proteina (SPEP) mogu pomoći u određivanju tačnog izvora, kao što su jetra ili koštana srž, kao i o kojim se tipovima proteina radi u stanju povišenog nivoa proteina u krvi. [10]

Imunoproliferativne bolesti

Imunoproliferativne bolesti su grupa malignih oboljenja krvi koja nastaju usled bujanja jednog klona B-limfocita, limfoplazmocita ili plazmocita. Patološki klon izmijenjenih limfocita ili limfoplazmocita svira M-komponentu, odnosno monoklonalnu patološku bjelančevinu, imunoglobulin. M-bjelančevina je cio molekul imunoglobulina ili njegov laki ili teški lanac. Grupu proliferativnih bolesti čine: multipli mijelom (plazmocitom), plazmocitna leukemija, primarna makroglobulinemija (Waldenstromova bolest), bolest teških lanaca (Franklinova bolest), primarna amiloidoza, esencijalna monoklonalna krioglobulinemija i benigna monoklonska hipergamaglobulinemija. [1,4]

Multipli mijelom

Multipli mijelom je maligno oboljenje koje nastaje usljed nekontrolisane i progresivne proliferacije nezrelih i zrelih plazma-ćelija koje potiču iz jednog klona. Maligno bujanje plazma ćelija odvija se u koštanoj srži i drugim tkivima, a rijetko ove ćelije prelaze u perifernu krv (plazmocitna leukemija). Izmijenjeni plazmociti stvaraju monoklonske subjedinice (IgA, IgG, IgD, IgE ili neke lance, lambda ili kapa) i karakteristične osteocitne promjene u kostima. [1]

Klinički ispoljenoj bolesti može da prethodi period različite dužine trajanja. U tom periodu mogu se zapaziti samo ubrzana SE, M-komponenta u serumu i proteinurija. Posle perioda bez simptoma usljed napredovanja bolesti i nagomilavanja mijelomskih ćelija pojavljuje se

malaksalost,preosjetljivost na infekcije (stvaranje patoloških imunoglobulina praćeno je smanjenim stvaranjem normalnih imunoglobulina zbog ćega postoji sklonost ka infekcijama),bolovi u kostima i bubrežna insuficijencija.Klinićka slika bolesti uslovljena je promjenama na kostnom i nervnom sistemu,koštanoj srži, bubrežima,smanjenoj sintezi normalnih imunoglobulina,amiloidozom tkiva i organa i poremećajem hemostaze.[1,6]

Primarna makroglobulinemija

Makroglobulinemija(Waldenstromova makroglobulinemija)jeste maligno oboljenje limfoplazmocita koji stvaraju patološki imunoglobulin (IgM).

Simptomi i znaci bolesti su uslovljeni velikom koncentracijom imunoglobulina IgM.Limfoplazmociti proliferišu u koštanoj srži i potiskuju normalno hematopoezno tkivo.Zbog toga se javlja anemija,granulocitopenija,i trombocitopenija. Makroglobulini povećavaju viskoznost krvi stvarajući hiperviskozni sindrom.Oni se vezuju za trombocite i ćinioce plazme uslovljavajući hemoragijski sindrom zbog trombocitopenije i hipokoagulabilnosti krvi.Imunoglobulini M izazivaju aglutinaciju eritrocita na niskim temperaturama,opstrukciju krvnih sudova eritrocitnim aglutinama i hemolizu.

Hemoragijski sindrom je uslovljen trombocitopenijom zbog infiltracije koštane srži patološkim limfoplazmocitima,trombocitoastenijom usled oblaganja površine trombocita makroglobulinima i ometanja njegove funkcije i smanjenjom koagulabilnošću krvi zbog vezivanja IgM za ćinioce koagulacije.Hiperviskozni sindrom nastaje zbog velike koncentracije IgM paraproteina u krvnoj plazmi.Ovaj makroglobulin oštećuje cirkulaciju u retini,u CNS-u,gdje uslovljava pojavu retinopatije i encefalopatije.Postojanje primarne makroglobulinemije utvrđuje se nalazom M-komponente(M-protein,IgM)kod bolesnika sa određenim anamneznim podacima.Drugi kriterijumi za dijagnozu su limfoplazmocitna infiltracija koštane srži,uvećanje limnih žlijezda i slezine.[1,2]

Bolest teških lanaca

Bolest teških lanaca je oboljenje koje se karakteriše malignom proliferacijom atipićnih limfocita i limfoplazmocita koji luće teški lanac imunoglobulina (gama-,alfa-ili ni-

lanac).Bolest zahvata kostnu srž,limfne žlijezde,slezinu i limfno tkivo gastro-intestinalnog trakta.Osnovni znaci bolesti su povišena temperatura,anemija,uvećane žlijezde,jetra i slezina.U serumu je prisutan monoklonalni protein(teški gama-lanac imunoglobulina)

Bolest alfa teških lanaca je najčešći oblik Franklinove bolesti.Kliničku sliku karakteriše uvećanje limfnih žlijezda u trbuhu,i znaci loše apsorpcije.Monoklonski proteini nalazi se u 50% bolesnika,a može biti nadjen i u urinu. [1,5]

Amiloidoza

Amiloidoza je hronično oboljenje koje se karakteriše nagomilavanjem nenormalnog proteina-amiloida u raznim organima i tkivima.Ispoljava se simptomima i znacima oštećenja organa u kojima se amiloid istaložio,bubrega,srca,jetre i gastrointestinalnog trakta.Ispitivanje krvne plazme omogućava da se utvrdi prisustvo M-komponente(laki lanci imunoglobulina).Dijagnoza primarne amiloidoze(bez znakova prethodne ili udružene bolesti) postavlja se ako se nadje plazmocitna infiltracija u kostnoj srži i M-komponenta u serumu.[1,11]

Benigna monoklonska gamopatija

Benigna monoklonska gamopatija(BMG) jeste stanje koje se karakteriše prisustvom M-proteina u krvnoj plazmi koji mogu biti IgG,IgA,IgM klase ili laki lanci Ig,uz odsustvo znakova maligne proliferacije limfocita,limfoplazmocita i plazmocita u kostnoj srži.Nema osteoliznih lezija na kostima i obično je Bence Jonesova proteinurija odsutna.Kod oko 10% bolesnika posle kraćeg ili dužeg vremena razvija se neki oblik maligne bolesti (multipli mijelom,makroglobulinemija ili primarna amiloidoza). [1]

Imunoglobulin E

IgE ima esencijalnu ulogu u hipersenzitivnosti tip I koja se manifestuje kod različitih alergijskih bolesti, kao što su alergijska astma, većina vrsta sinusitisa, alergijski rinitis, alergije na hranu i specifične vrste hronične urtikarije i atopijski dermatitis,kao i usljed primjene "anafilaktičkih lijekova",ujeda pčele itd.IgE je uključen je u alergijske reakcije. Formira kompleks sa antigenom i veže se za mastocite i bazofile sa visokim afinitetom koji

su onda "pripremljeni" da otpuštaju histamine, leukotriene i određene interleukine. Oni prouzrokuju mnoge simptome koji povezujemo sa alergijom, kao što su konstrikcija disajnih puteva kod astme, lokalna zapaljenja u ekcemu, povećana sekrecija sluzi u alergijskom rinitisu i povećana vaskularna permeabilnost, pretpostavlja se kako bi se omogućilo drugim imunološkim ćelijama pristup tkivima, ali koji mogu dovesti do potencijalno smrtonosnog pada krvnog pritiska kao u anafilaksiji. [3]

Povećanje koncentracije proteina akutne faze u serumu

C-reaktivni protein (CRP)

CRP se sintetizira skoro isključivo u jetri i pripada beta-globulinima. C-reaktivni protein je glavni humani protein akutne faze koji se kod zdravih osoba stvara u veoma malim količinama u jetri, povećava se i do 1000 puta u serumu osoba sa akutnim zapaljenskim ili nekrotičnim procesom. Za dokazivanje njegovog povećanog prisustva u serumu koristi se serološka metoda. Na nivo CRP u plazmi mogu da utiču faktori sredine, kao i navike i ponašanje pacijenta, tako da pušenje, nivo lipida, visina krvnog pritiska, gojaznost i starost menjaju bazalnu koncentraciju ovog markera. Gojaznost se smatra glavnom determinantnom nivoa CRP kod čoveka, a povišen CRP je prediktor razvoja diabetesa tipa II i metaboličkog sindroma. Koncentracija CRP blago raste sa godinama. [5,7]

CRP je prihvaćen kao pokazatelj sistemske inflamacije i rutinski se u kliničkoj praksi koristi kao marker postojanja inflamatornih stanja, kao i infekcija izazvanih različitim bakterijama, mikobakterijama, gljivicama. Značajno povećanje koncentracije CRP srijeće se i u reumatoidnom artritisu, akutnoj reumatskoj groznici, erythema nodosum, postinfektivnim alergijskim komplikacijama, prisustvu nekroze (u infarktu miokarda i akutnom pankreatitisu), traume (frakture, opekotine, operacije), karcinoma u raspadu i sličnim procesima. [4,9]

Hiperfibrinogenemija

Fibrinogen je pozitivni protein akutne faze. Nivo fibrinogena u krvi se povećava kao odgovor na sistemsko zapaljenje, povrede tkiva i određene događaje. Takođe je povišen kod

različitih vrsta kancera. Smatra se da su izmjereni nivoi fibrinogena u inflamaciji, kod karcinoma i drugih stanja jedan od uzročnika tromboze i drugih vaskularnih poremećaja koja prate ova stanja. Nivoi funkcionalno normalnog fibrinogena porastu u trudnoći. Također se mogu povećati kod različitih oblika karcinoma, posebno kod raka želuca, pluća, prostate i jajnika. U ovim slučajevima, hiperfibrinogenemija može doprinijeti razvoju patološke tromboze. Hiperfibrinogenemija je također uzrok uporne plućne hipertenzije novorođenčadi i postoperativne tromboze.

U akutnoj fazi zapaljenja povećavaju se i koncentracije drugih, nespecifičnih proteina, a među njima su najviše u upotrebi orosumukoid, alfa-1 kisjeli mukoprotein, alfa 1 antitripsin, alfa-2-makroglobulin. [2,5,12]

Maligne neoplazme

Kada u organizmu postoji maligni tumor dolazi do specifičnih i nespecifičnih promjena proteina u serumu. Nespecifične su posljedica nekroznog procesa i ispoljavaju se sniženjem koncentracije ukupnih proteina i hipoalbuminemijom, uz porast alfa-1 i alfa-2 globulina kao i proteina akutne faze. Specifične se sastoje u povećanom lučenju bjelančevina od strane proteina, najčešće alfafetoproteina, karcinoembrionskog antigena, tireoglobulina, karbohidratnog antigena i drugih tumor markera. Određivanje tumor markera u serumu ima široku primjenu u dijagnostici i diferencijaciji malignih od benignih tumora. Glavno područje primjene tumorskih markera je praćenje efekta terapije malignih tumora. [2,4,13]

-Alfa-fetoprotein (AFP)-Maligne ćelije prije svega primarnog karcinoma jetre, a također i embrionalni tumori ovarijuma i testisa intenzivno sintetiziraju AFP, te je stoga kod suspektnih tumorskih lokalizacija određivanje AFP od velikog dijagnostičkog značaja.

-Karcinoembrionalni antigen (CEA)-Određivanje CEA je posebno od velikog značaja u potvrđivanju maligniteta pankreasa, bilijarnog trakta i kolona. Sekundarni tumori jetre također su praćeni povišenim vrijednostima CEA. Visoke vrijednosti CEA ukazuju na podmakli stadijum bolesti, odnosno na metastazirani tumor. Glavno područje primjene je u postoperativnom praćenju bolesnika operisanih zbog malignih tumora kolorektalne regije.

-Karbohidratni antigeni (CA 19-9, CA-50, CA-125, CA-15-3)

CA19-9-Naziva se i gastrointestinalnim kancerskim antigenom jer ga intenzivno proizvode ćelije tumora gastrointestinalnog trakta, posebno karcinom pankreasa i bilijarnog trakta. Primjena ovog tumorskog antigena je ograničena na bolesnike kod kojih ne postoji oštećenje jetre jer se mogu dobiti lažno povišene vrijednosti. CA-125 stvara se u velikim količinama u ćelijama adenokarcinoma ovarijuma, a posebno je značajan u praćenju efekata terapije, dok se CA15-3 koristi u dijagnostici karcinoma dojke.

-Tireoglobulin je specifičan glikoprotein štitaste žlijezde i kao tumor marker koristi se u dijagnostici karcinoma štitaste žlijezde

-Beta-2-mikroglobulin koristi u ocjeni prognoze kao i za praćenje efekata terapije malignih oboljenja hematopoeznih organa ali kod onih pacijenata kod kojih ne postoji oštećenje bubrega (jer se povećane koncentracije ovog proteina javljaju i kod bolesti bubrega). [4,5,13]

Hronični agresivni hepatitis

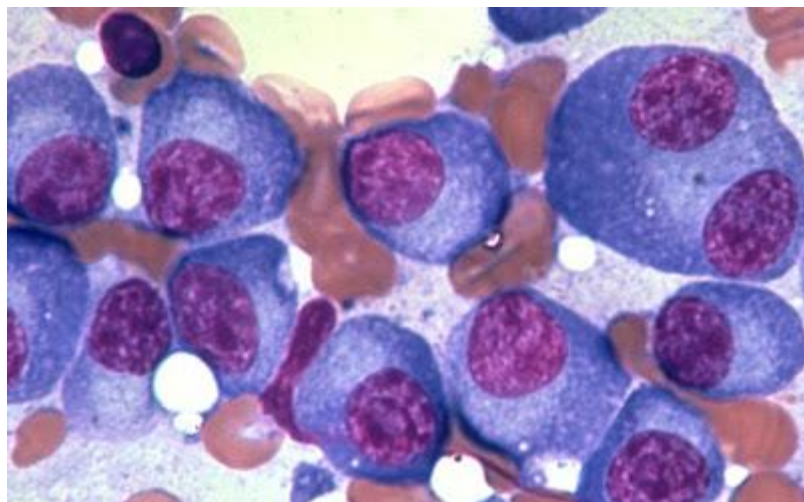
Pregled bjelančevina seruma je veoma značajan laboratorijski test u ispitivanju bolesti jetre. Stalni porast gama frakcije I to naročito IgG govori o prelasku procesa u pravcu hroničnog agresivnog hepatitisa. U bolestima jetre veliki značaj ima i određivanje faktora koagulacije. [5]

Zaključak

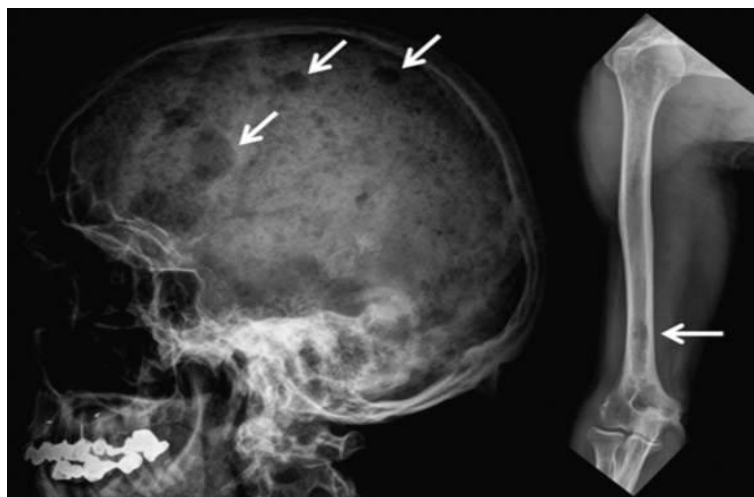
Hiperproteinemija je stanje povećane koncentracije proteina u krvi koje ima važnu ulogu u dijagnostičke svrhe jer u najvećem broju slučajeva hiperproteinemija je znak da je u pitanju patološki proces, a može nastati i kao posljedica dehidracije organizma. Određivanje proteina (tumor markera) ima značaja u diferencijaciji malignih od benignih tumora, u procjeni proširenosti tumora, otkrivanju recidiva i metastaza kao i praćenju efekata terapije malignih tumora. Povećanje nekih proteina u serumu ukazuje na postojanje infekcije ili inflamatornog procesa. Zato je neophodno redovno posjećivati ljekara, vršiti godišnje preglede i analize kako bi se na vrijeme otkrili problemi i mogućnost izlječenja bila veća.

Prilozi

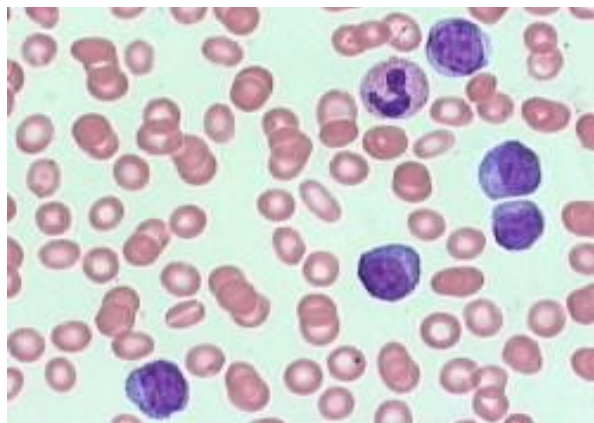
Prilog1: Malignitet plazma ćelija (Multipli mijelom)



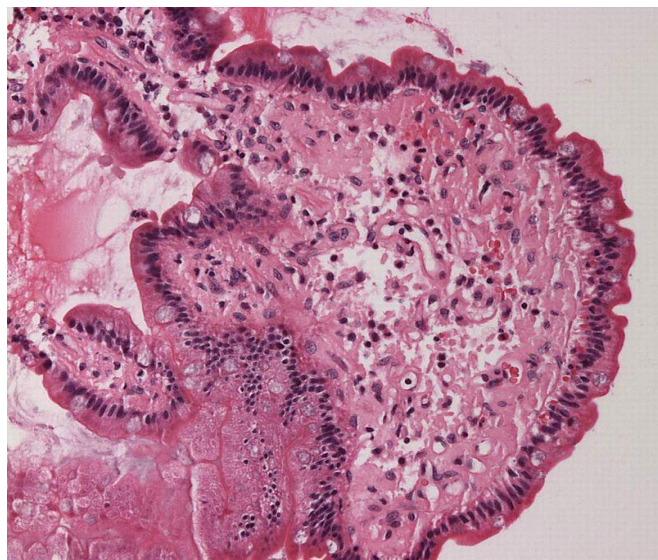
Prilog 2: Promjene na kostnom sistemu kao posljedica multiplog mijeloma



Prilog 3: Primarna makroglobulinemija



Prilog 4: Amiloidoza-Mikrografija prikazuje amiloidne agregate u tankom crijevu

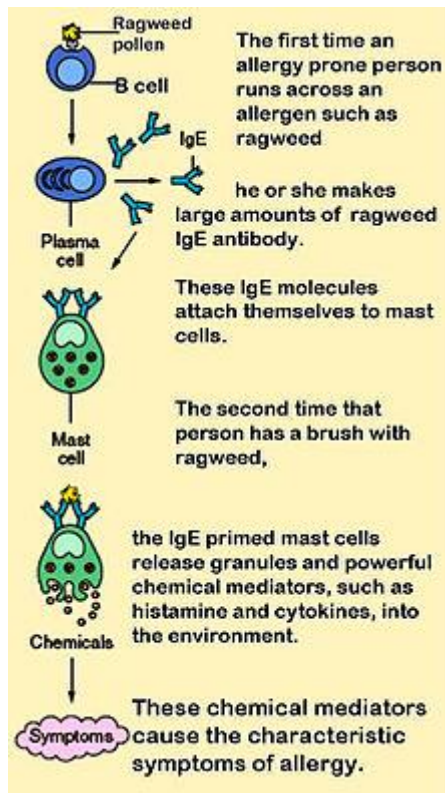


Prilog 5 : Koncentracije C reaktivnog proteina u različitim patološkim stanjima

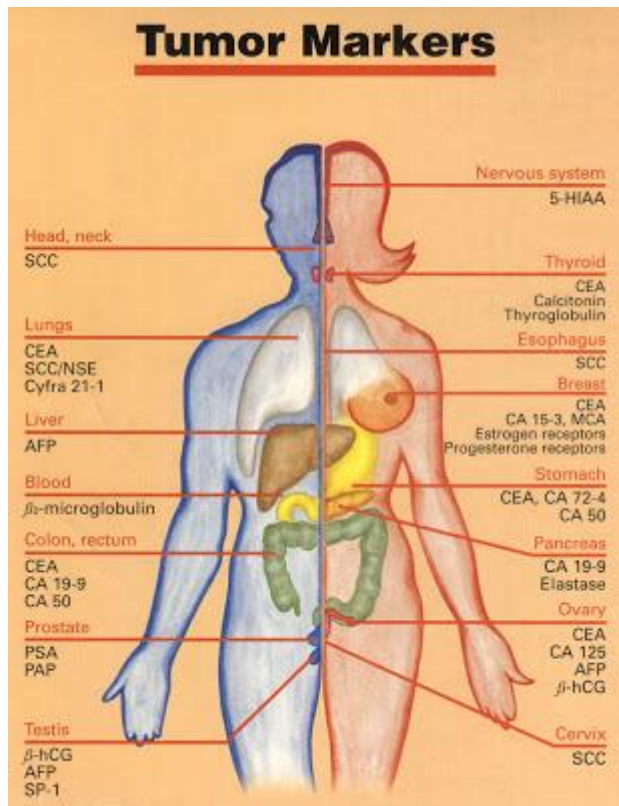
Bakterijske infekcije	mg/l
Septički artritis	80 do > 200
Meningitis	80 do > 200
Upala pluća	80 do > 200
Pielonefritis	60 do > 200
Upala krajnika	30 do 60
Zapaljenje srednjeg uva	10 do 40
Zapaljenje gornjih disajnih puteva	10 do 40

Neinfektivne unutrašnje bolesti	mg/l	Nekroze	mg/l
Reumatoidni artritis	30 do > 200	Infarkt miokarda	10 do 30
Sistemski eritemski lupus (SEL)	10-20	Maligne bolesti	10 do 40
Reumatska polimialgija	10 do 30		
Akutni pankreatitis	10 do 30		

Prilog 6: Uloga IgE i mast ćelija u razvoju alergije



Prilog . Tumor markeri karakteristični za određene organe



Literatura:

1. Stevan Ilić, Slobodan Antić (2009) Interna medicina;
2. Medicinska Patofiziologija Stjepano Gamulin 7. Izdanje, Izdavač Medicinska Naklada, godina 2011, broj strana 1188, povež tvrdi, Uzbenik Patofiziologije za studente medicine i lekare.
3. Cellular and Molecular immunology, Abul K. Abass, Andrew H. Lichtman
4. Patofiziologija Grupa Autora Izdanje (2014) Medicinski Fakultet Beograd
5. Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovačić i suradnici, Patofiziologija, Sveučilište u Zagrebu; 2007
6. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/bolesti-plazma-stanica/multipli-mijelom>
7. Koraćević, Darinka, Bjelaković, Gordana, Đorđević, Vidosava, Nikolić, Jelenka, Pavlović, Dušica, Kocić, Gordana, Biohemija: četvrto izmenjeno i dopunjeno izdanje, Savremena administracija a.d., Beograd, 2007.
8. Chronic effects of hyperproteinemia on blood volume and lymph protein concentration. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1566912>
9. https://www.medicinenet.com/c-reactive_protein_test_crp/article.htm
10. <http://medifitbiologicals.com/hyperproteinemia/>
11. <https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/amyloidosis-symptoms-causes-treatments#1>
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100702/>
13. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet>

(slike)

<http://dijetaplus.com/tn-multipli-mijelom-simptomi-dijagnoza-lecenje-prognoza/>

<http://www.simptomi.rs/index.php/bolesti/10-endokrinologija-bolesti-zlezda-sa-unutrasnjim-lucenjem/175-amiloid-talozenje-amiloida-nagomilavanje-popustanje-bubrega-srca-multipli-mijelom-plazmacitom-simptomi-medicina-zdravlje-lekar-trudnoca-bolesti-ishrana-dijeta-dijagnoza-uzrok-posledica-lecenje-terapija>

