

Makro-komplexy a možnosti jejich detekce

Komrsková J.^{1,2}, Franeková J.^{1,2}, Jabor A.^{1,2}

¹Pracoviště laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

SOUHRN

Cíl studie: Zpracování aktuálních znalostí o klinické problematice makro-komplexů a možnostech jejich detekce.

Typ studie: Přehledná práce.

Název a sídlo pracoviště: Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Materiál a metody: Na základě studia literatury je v této práci zhodnocena klinická problematika makro-komplexů. Jsou uvedeny jejich typy, asociace s chorobami a frekvence výskytu. Dále jsou referovány současné možnosti detekce makro-komplexů.

Výsledky: Makro-komplexy vznikají nejčastěji vazbou enzymu a imunoglobulinu G (IgG). Může se jednat buď o vazbu nespecifickou, nebo o vazbu se specifickými autoprotilátkami cirkulujícími v séru. Prvním popsáním makro-enzymem byla makro-amyláza, která je spolu s makro-AST reportována nejčastěji. Díky neustále se zvyšující citlivosti laboratorních metod jsou v současnosti zachycovány i makro-troponiny a jiné makro-proteiny. Prevalence makro-komplexů v séru není zcela známá, ve studiích se u jednotlivých makro-komplexů odlišuje a je udávána od 0,5 % (makro-TSH) do 20,4 % (makro-troponin). Přítomnost makro-komplexu se považuje za benigní nález, který se vyskytuje jak u zcela zdravých jedinců bez symptomů, tak i v asociaci s autoimunitními (zejména systémový lupus erythematosus) a jinými chorobami (malignity, zánětlivá onemocnění, aj.).

Závěr: V případě přetrvávajícího izolovaného zvýšení enzymu nebo proteinu bez prokázaných příčin je potřeba věnovat pozornost možnosti výskytu makro-komplexu v séru pacienta nebo jiných možných interferencí (přítomnost heterofilních protilátek, revmatoidního faktoru, hemolýzy, aj.). Efektivní komunikace mezi klinikem a laboratoří je proto při diskrepanci výsledků nezbytná jak pro záchyt a detekci suspektních makro-komplexů, tak pro odhalení jiných interferujících látek ve vzorku séra.

Klíčová slova: makro-komplexy, makro-enzymy, makro-proteiny.

SUMMARY

Komrsková J., Franeková J., Jabor A.: Macro-complexes and possibilities of their detection

Objective: Presentation of current knowledge of clinical issues of macro-complexes and possibilities of their detection.

Design: literature review

Settings: Institute for Clinical and Experimental Medicine

Material and Methods: Clinical problems of macro-complexes are evaluated on the basis of literature review. The types of macro-complexes, their association with diseases and frequency of occurrence are listed. Furthermore, current possibilities of detection of macro-complexes are reported.

Results: Macro-complexes are most often formed by binding of enzyme and immunoglobulin G (IgG). This may be either non-specific binding or binding with specific autoantibodies circulating in the serum. Macro-amylase was the first described macro-enzyme, which is reported most frequently together with macro-AST. Due to the increasing sensitivity of laboratory methods, macro-troponins and other macro-proteins are currently captured. The prevalence of macro-complexes in serum is not fully known, it varies in each particular macro-complex in studies, and is reported from 0.5% (macro-TSH) to 20.4% (macro-troponin). The presence of the macro-complex is considered to be a benign finding that occurs both in completely healthy individuals without symptoms and in association with autoimmune (especially systemic lupus erythematosus) and other diseases (malignancies, inflammatory diseases, etc.).

Conclusion: In case of persistent isolated increase in enzyme or protein without proven causes, attention should be paid to the possibility of the presence of the macro-complex in the patient's serum or other possible interferences (presence of heterophilic antibodies, rheumatoid factor, hemolysis, etc.). Effective communication between the clinician and the laboratory is therefore essential for the discrepancy of results both for the capture and detection of suspected macro-complexes and for the detection of other interfering substances in the serum sample.

Keywords: macro-complexes, macro-enzymes, macro-proteins.

Úvod

Makro-komplexy vznikají sloučením proteinu, nejčastěji enzymu, s jinou komponentou krevní plazmy, která neinhibuje aktivitu enzymu či funkčnost proteinu. Nejčastěji se jedná o imunoglobuliny třídy IgG a IgA (makro-komplexy typu 1), popsány jsou ale také sloučeniny enzymu s lipoproteinovými částicemi či spon-tánně polymerované sloučeniny (makro-komplexy typu

2). Příčiny vzniku makro-komplexů nejsou dosud známé [1]. Jsou popsány studie, u kterých byla přítomnost makro-komplexu asociována s malignitami či autoimunitními onemocněními [2, 3], častěji ovšem přítomnost makro-komplexů nebývá podmíněna žádným konkrétním onemocněním [4-6]. Ve vyšetřovaném séru nebo plazmě se přítomnost makro-komplexů projevuje perzistentní elevací koncentrace (aktivity) daného proteinu (enzymu) z důvodu vysoké molekulové hmotnosti kom-

plexu a jeho delšího biologického poločasu. Zvýšené izolované koncentrace enzymů (proteinů) jsou často diagnosticky zavádějící a vedou k dalším, často i invazivním vyšetřením [7].

Typy makro-komplexů

Nejčastěji popisovanými sloučeninami tvořícími makro-komplexy jsou enzymy, zejména amyláza, aspartát-aminotransferáza (AST), kreatinkináza (CK), laktátdehydrogenáza (LDH), alkalická fosfatáza (ALP) a lipáza [4, 6, 8, 9-11] (Tabulka 1). Přítomnost makro-gamaglutamyltransferázy (GGT), makro-5'nukleosidázy či makro-leucin aminopeptidázy v plazmě je popisována méně často [12]. Kromě enzymů jsou z ostatních makro-forem dále zachycovány makro-troponin, makro-prolaktin, makro-thyreotropin i jiné makro-proteiny [13-15].

Makro-amyláza byla prvním makro-komplexem popsáným Wildingem et al. [4] u pacienta s 3-8krát zvýšenou aktivitou amylázy v séru v průběhu deseti let. Pro přítomnost makro-amylázy v séru je charakteristická až stonásobně redukováná renální clearance amylázy, a to vzhledem k velké molekulové hmotnosti tohoto makro-komplexu. Makro-amyláza je nejčastěji tvořena imunoglobulinem IgA kappa, méně pak IgG. Popsána je i asociace amylázy s léky [1]. Známý je i současný výskyt makro-amylázy IgA a IgG [16].

Makro-AST je dalším z nejčastěji se vyskytujících makro-enzymů skládající se z cytoplazmatického AST, který se váže na IgG (kappa nebo lambda), nebo z mitochondriálního AST, který může tvořit vazbu jak s IgG, tak i s IgA (kappa nebo lambda). V séru pacienta se tak mohou vyskytovat buď jeden nebo oba typy makro-AST [17]. Na elektroforóze se makro-AST vyskytuje jako abnormální proužek mezi cytoplazmatickým a mitochondriálním AST [5]. V případě asociace s onemocněním jsou nejčastěji zachyceny při akutním infarktu myokardu (AIM), akutní a chronické hepatitidě a jaterních malignitách [12]. Na rozdíl od ostatních makro-komplexů je vyšší incidence spíše v mladším věku a bez asociace s jaterními či jinými chorobami [18-20].

Makro-CK se mohou vyskytovat ve dvou formách, a to makro-CK 1 a makro-CK 2. Makro-CK 1 je podobně jako makro-AST komplex enzymu (nejčastěji izoenzymu CK-BB) a imunoglobulinu (nejčastěji IgG kappa) o molekulové hmotnosti kolem 200 kDa. Makro-CK 2 vzniká polymerizací mitochondriálního CK s molekulovou hmotností přesahující 300 kDa, která je produkována samostatným genem [8]. Přítomnost makro-CK byla popsána u pacientů s karcinomem žaludku či prostaty [21]. Vícekrát je popsána asociace současné přítomnosti makro-CK a makro-LDH u pacientů s akutním infarktem myokardu [22, 23]. Delanghe et al. [22] zaznamenali přítomnost makro-CK u pacientů

Table 1: Types of macrocomplexes, association with diseases and reported prevalence [3, 4, 9, 11, 13, 21, 25, 26, 37-39].

| Macrocomplex | Type | Autoimmune disease | Other diagnosis and symptoms | Expected prevalence (%) |
|---------------|-----------------------------------|---|--|---|
| Amylase | IgA, IgG, drugs | ulcerative colitis | celiac disease, colon cancer, pancreatitis, chronic gastritis | 6.2 % |
| AST | IgG, IgA | - | chronic hepatitis, liver malignancy, hypertension | no data |
| CK | IgG, IgA, polymerization | rheumatoid disease, SLE, ankylosing spondylitis | malignancy, infectious disease | 1.7 % |
| LDH | IgA, IgG, IgM, lipoproteins | SLE, rheumatoid disease | disease of circulatory system, liver cancer, chronic hepatitis | 0.46 % |
| ALP | IgG, IgA, lipoproteins | ulcerative colitis | gastroesophageal reflux disease (GERD), skeletal abnormalities | no data |
| Lipase | IgG, IgA, β 2-microglobulin | SLE | non-Hodgkin lymphoma, celiac disease | no data |
| GGT | IgA, lipoproteins | - | hepatobiliary disease, liver disease, alcoholism | no data |
| Prolactin | IgG, polymerization | SLE | endocrine disorders, gravidity | 1 % |
| Troponin I, T | IgG, IgM | rheumatoid disease, SLE, heterophile antibodies, human anti-mouse antibody (HAMA) | chest discomfort, fatigue, multiple myeloma | 12.5 % population positive for various diagnoses; 20.4 % healthy population |
| TSH | IgG | - | bradycardia, syncope | 0.5-5 % |

desátý den po příhodě AIM, zatímco v časných fázích AIM makro-komplexy přítomny nebyly. Ke stejnému poznatku dospěli i Pudek a Jacobson [23]. Vzácněji byl výskyt makro-CK popsán i u dětí s leukoencefalopatií [24].

Makro-LDH se může stejně jako makro-CK vyskytovat ve více formách. Makro-LDH 1 je komplex LDH s imunoglobulinem (v 60 % s IgA) vyznačující se abnormálním množstvím proužků LDH na elektroforéze. Makro-LDH 2 vzniká asociací s β -lipoproteiny, na elektroforéze se vyznačuje změněnou pohyblivostí izoenzymů LDH. Makro-LDH 3 vzniká vzájemnou asociací izoenzymů LDH a na elektroforéze se vyznačuje výraznějšími proužky, které jsou typické pro izoenzymy LDH [9]. Makro-LDH nebývá popisována v asociaci s konkrétním onemocněním, nejčastěji se jedná o benigní nález [3]. Popisována je přítomnost makro-LDH v séru u pacientů s AIM, vzácněji u pacientů s následným rozvojem sekundární perikarditidy (Dresslerova syndromu) [9]. V literatuře se prozatím vyskytuje nesoulad ohledně asociace výskytu makro-LDH s autoimunitními chorobami. Galasso et. al. [21] ve své studii popsal makro-LDH u sedmi z deseti pacientů s revmatickým onemocněním. V jiné studii [25] bylo makro-LDH detekováno pouze u jednoho pacienta ze sta, kteří se léčili s revmatoidní artritidou a systémovým lupus erythematos (SLE).

ALP nejčastěji tvoří vazbu s IgG lambda, vzácně s IgA a tento makro-komplex bývá dobře rozlišitelný elektroforézou od makro-komplexu alkalické fosfatázy s membránovými fragmenty či s lipoproteinem X [26]. Přítomnost je převážně popisována jako benigní [10], nicméně jsou reportovány i případy výskytu makro-ALP u pacientů s ulcerózní kolitidou [2] či v asociaci s jiným zánětlivým střevním onemocněním [27].

Výskyt makro-lipázy byl poprvé popsán u pacienta s non-Hodgkinovským lymfomem v roce 1987, kdy se jednalo o vazbu lipázy s IgG [11]. Zaman et al. [28] následně popsal současný výskyt makro-lipázy a makro-amylázy, které byly vázány na IgA. Kromě imunoglobulinů byla Taesem et al. [29] prokázána vazba lipázy i na alfa-2-mikroglobulin.

Makro-GGT prokázali Davidson a Watson [7] u čtyřiceti pacientů s diagnózou převážně jaterních onemocnění či alkoholismu; Thomas [1] popsal výskyt makro-GGT u pacientů s hepatobiliárními onemocněními. GGT může tvořit vazbu s imunoglobuliny, kde převládá vazba na IgA, nebo také s lipoproteinovými částicemi, podobně jako alkalická fosfatáza nebo leucin aminopeptidáza [1].

5'nukleotidáza tvoří makrokomplexy stejným způsobem jako GGT či ALP a jejich výskyt je asociován také s hepatobiliárním onemocněním [30].

Mezi další méně známé makro-komplexy patří i makroprolaktin, nazývaný též jako „big-prolaktin“ (ve formě dimeru), či „big big prolaktin“ (ve formě polymeru) [31], který se projevuje abnormálně zvýšenými hodnotami prolaktinu v séru. Součástí makromolekuly prolaktinu je nejčastěji molekula IgG. Vzniká často v asociaci s endokrinologickými onemocněními, zejména chorobami štítné žlázy, dále

v průběhu těhotenství či při užívání léků, nejčastěji psychofarmak [32]. Při nepravděpodobně zvýšených hodnotách prolaktinu v séru lze odlišit přítomnost makroprolaktinu od prolaktin secernujícího adenomu, a tedy zjištění množství biologicky aktivního monomeru prolaktinu v séru, i pomocí jednoduchých laboratorních postupů jako je precipitace vzorku séra s polyethylenglykolem.

V roce 2016 byla popsána Prodanem et. al. [33] přítomnost makro-parathormonu u 56leté ženy. Koncentrace parathormonu v séru se pohybovala od 122 – 165 pmol/L. Po reakci séra s polyethylenglykolem klesla koncentrace na 12,1 pmol/L.

Z dalších neenzymových makro-komplexů jsou nyní objevovány i díky zvyšující se citlivosti metod komplexy imunoglobulinu, respektive autoprotilátek proti troponinu, s troponiny. Domanski et al. [34] popsali případ 62letého pacienta s mnohočetným myelomem s dlouhodobě zvýšenou koncentrací troponinu I (2800-3000 ng/L) bez ostatních ukazatelů poškození myokardu, na EKG byla patrná blokáda pravého Tawarova raménka. Podobný případ reportovali Wong et al. [35] a dále Warner s Marshalllem [13]. V roce 2018 byl poprvé popsán i případ výskytu makro-troponinu T (hs TnT dlouhodobě 73 ng/L). Jednalo se o 22letého pacienta bez abnormalit na EKG a echokardiogramu a s fyziologickými hodnotami troponinu I [36]. Falešně zvýšenou koncentraci troponinu I nebo T může kromě makro-troponinu způsobovat i přítomnost vysoce specifických protilátek proti zviřecím antigenům (HAAA) [37], heterofilních protilátek, fibrinových vláken, přenos mezi vzorky (carryover), hemolýza, lipémie či náhodná chyba [13].

Možnosti detekce makro-komplexů

Techniky detekce makro-komplexů a určení jejich typu často zahrnují komplikovanější a pracné procesy, které vyžadují specializované vybavení laboratoře, jako např. chromatograf, ultracentrifugy a elektroforézu, a proto v klinické laboratoři nebývá toto stanovení začleněno. Při podezření na přítomnost makro-komplexu ve vzorku je v současnosti možno využít Registr raritních vyšetření, který má toto vyšetření v nabídce. Screening makro-komplexů (zejména makro-enzymů) lze provést jednoduchou reakcí s polyethylenglykolem (PEG), nebo reakcí s Proteinem A nebo G, které precipitují imunoglobuliny ve vyšetřovaném vzorku [7]. Pro sedm základních enzymů sice publikovali referenční rozmezí procenta precipitace (% PPA) Davidson a Watson [7], nicméně pro ostatní makro-enzymy/proteiny je rozmezí zatím neznámé, což zůstává nevýhodou této jednoduché techniky. V případě diskrepantních výsledků a podezření na makro-komplex ve vyšetřovaném séru pacienta je doporučováno přeměření vzorku jinou diagnostickou soupravou založenou na jiném principu měření (zejména pro suspektní makro-troponin, makro-parathormon, makro-TSH a jiné makro-proteiny). Jako součást průkazu makro-proteinu je také popisován diluční pokus pro zjištění

(ne)linearity měření a dále použití speciálních zkumavek na blokaci heterofilních protilátek v měřeném vzorku séra [13]. Pro jednoznačnou detekci makro-komplexů se zdá být nejvhodnější technikou kombinace elektroforézy a gelové permeační chromatografie, kdy velké molekuly zůstávají na povrchu gelu, kterým je kolona naplněna, eluují se tak s nižším elučním časem než molekuly menší.

Diskuse

Makro-komplexy, skládající se z proteinu a imunoglobulinu (případně lipoproteinu či membránového fragmentu), jsou v posledních letech hojně reportovány pravděpodobně i díky neustále se zvyšující citlivosti laboratorních metod. K výskytu makro-enzymů, které jsou postupně popisovány již od roku 1964, se nyní přidávají makro-proteiny, jako jsou makro-troponiny, makro-prolaktiny, makro-thyreotropiny a makro-parathormony. Prevalence makro-komplexů je obecně neznámá, odvíjí se od použité metody stanovení makro-komplexů, věku a pohlaví. V literatuře je popisována od 0,5 % do 20,4 %, některé studie předpokládají prevalenci i vyšší. Přítomnost makro-komplexů v séru může přetrvávat od několika měsíců až po desítky let, výskyt makro-komplexů je reportován se zvyšujícím se věkem s výjimkou makro-AST, které je reportováno v dětském věku.

Makro-komplexy jsou klinicky zajímavé zejména ze dvou důvodů – jednak často způsobují nejasnosti při interpretaci laboratorních vyšetření a dále mohou, anebo nemusí, být asociovány s patologickým stavem. V případě asociace s chorobami se nejčastěji jedná o malignity a zánětlivá onemocnění, nejvíce diskutovaná je souvislost s autoimunitními onemocněními, ze kterých je u makro-komplexů nejvíce zastoupená SLE a přítomnost revmatoidních faktorů (RF).

Pro screening makro-komplexů lze využít jednoduchý precipitační test s polyethylenglykolem, který se specificky váže na globuliny krevní plazmy. Metoda je rychlá, levná a poměrně efektivní. Dle Davidsona a Watsona [7], působí polyethylenglykol částečně i na lipoproteiny, čímž dokáže zachytit i některé makroenzymy typu 2, jako jsou makro-ALP a makro-GGT, ale naopak neprecipituje makro-CK 2, která neobsahuje imunoglobuliny ani lipoproteinové částice. Pro tyto suspektní nálezy lze dnes použít dobře dostupné komerční kity na elektroforézu izoenzymů, v případě vybavenosti laboratoře i gelovou permeační chromatografií, kde pomocí závislosti elučního objemu na koncentraci enzymu (proteinu) lze potvrdit či vyvrátit přítomnost makro-komplexu ve vyšetřovaném vzorku. V případě izolovaného zvýšení enzymu/proteinu v séru bez prokázání makro-komplexu, lze využít diluční test k ověření linearitě reakce či inkubaci vzorku ve speciálních zkumavkách pro blokaci heterofilních protilátek a k následné re-analýze. V případě negativních výsledků těchto analýz, může dále připadat v úvahu interference revmatoidním faktorem, biotinem, hemolýzou či lipémií.

Závěr

Při diskrepantních výsledcích laboratorního testu je vždy potřeba brát v úvahu i možnou interferenci v podobě přítomnosti makro-komplexu ve vzorku. Pomocí efektivní komunikace mezi klinikem a laboratorní lze zabránit nejasnostem při interpretaci výsledků a předejít tak dalšímu mnohdy nákladnému a invazivnímu vyšetřování pacienta.

Literatura

1. **Thomas, L.** Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. **Frankfurt am Main: TH-Books**, 1998, 1527 s. ISBN 3-98052154-0.
2. **Horie, Y., Chiba, M., Iizuka, M., Watanabe, H., Masamune, O., Kakizaki, Y.** A case of ulcerative colitis with positive alkaline phosphatase-linked immunoglobulin. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1989, 86(6), p. 1326-1330.
3. **Pesce, M. A.** The CK and LD macroenzymes. *Lab Management*. 1984, 29, p. 41.
4. **Wilding, P., Cooke, W. T., Nicholson, G. I.** Globulin bound amylase: A Cause of Persistently Elevated Levels in Serum. *Ann Intern Med*. 1964, 60(6), p. 1053-1059.
5. **Stasia, M. J., Surla, A., Reversez, J. C., Pene, F., Morel-Femelez, A., Morel, F.** Aspartate aminotransferase macroenzyme complex in serum identified and characterized. *Clin Chem*. 1994, 40(7 Pt 1), p. 1340-3.
6. **Krishnamurthy, S., Korenblat, K. M., Scott, M. G.** Persistent increase in aspartate aminotransferase in an asymptomatic patient. *Clin Chem*. 2009, 55(8), p. 1573-5.
7. **Davidson, D. F., Watson, D. J.** Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation. *Ann Clin Biochem*, 2003, 40 (5), p. 514-520.
8. **Liu, C. Y., Lai, Y. C., Wu, Y. C., Tzeng, CH., Lee, S. D.** Macroenzyme creatine kinase in the era of modern laboratory medicine. *J Chin Med Assoc*. 2010, 73(1), p. 35-9.
9. **Perry, C., Peretz, H., Ben-Tal, O., Eldor, A.** Highly elevated lactate dehydrogenase level in a healthy individual: a case of macro-LDH. *Am J Hematol*. 1997, 55(1), p. 39-40.
10. **Cervinski, M. A., Lee, H. K., Martin, I. W., Gavrilov, D. K.** A macro-enzyme cause of an isolated increase of alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta*. 2015, 440, p. 169-171.
11. **Stein, W., Bohner, J., Bahlinger, M.** Macro-lipase a new member of the family of immunoglobulin-linked enzymes. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1987, 25(12), p. 837-843.
12. **Sturk, A., Sanders, G. T.** Macro enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1990, 28(2), p. 65-81.
13. **Warner, J. V., Marshall, G. A.** High incidence of macro-troponin I with a high-sensitivity troponin I assay. *Clin Chem Lab Med*. 2016, 54(11), p. 1821-1829.
14. **Hattori, N., Inagaki, C.** Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82(9), p. 3107-3110.
15. **Loh, T. P., Kao, S. L., Halsall, D. J., et al.** Macrothyrotropin: a case report and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, 98, p. 1823-1828.
16. **Kammeraat, C., de Jong, J. A.** Macroamylase not al-

ways evidenced by a broad band in agarose gel electrophoresis. *Clin Chem*. 1985, 31(6), p. 1078.

17. **Nagamine, M., Okochi, K.** Complexes of immunoglobulins A and G with aspartate aminotransferase isoenzymes in serum. *Clin Chem*. 1983, 29(2), p. 379-81.
18. **Komrsková, J., Hejlová, I., Kubiček, Z., Bartošová, K., Jabor, A., Franeková, J.** Průkaz makro AST v běžné klinické praxi. *Klin Biochem Metab*, 2015, 23(44), No. 4, p. 171-174.
19. **Hejlová, I., Komrsková, J., Sticová, E., Trunečka, P., Špičák, J., Franeková, J.** Makro-AST jako příčina izolované chronicky zvýšené aktivity AST – popis dvou případů. *Gastroent Hepatol*. 2016, 70(2), p. 138-140.
20. **Brožová, T., David, J., Komrsková, J., Votava, F.** Makro AST jako příčina asymptomatické elevace aspartátaminotransferázy. *Československá pediatrie*. 2018, 73(3), p. 146-148.
21. **Galasso, P. J., Litin, S. C., O'Brien, J. F.** The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc*. 1993, 68(4), p. 349-354.
22. **Delanghe, J., De Buyzere, M., De Scheerder, I., Vanderborght, J., Wieme, R.** Macro-lactate dehydrogenase in serum after acute myocardial infarction (letter). *Clin. Chem*, 1987, 33, p. 1103-1104.
23. **Pudek, M. R., Jacobson, B. E.** Falsely negative Laboratory Diagnosis for Myocardial Infarction Owing to the Concurrent Presence of Macro Creatine Kinase and Macro Lactate Dehydrogenase. *Clin. Chem*. 1982, 28(12), p. 2434-2437.
24. **Bodensteiner, J. B.** Macro creatine kinase type 1: a cause of spuriously elevated serum creatine kinase associated with leukoencephalopathy in a child. *J Child Neurol*. 2014, 29(7), p. 973-976.
25. **Biewenga, J., Feltkamp, T. E. W.** Lactate dehydrogenase (LDH) -IgG3 immunoglobulin complexes in human serum. *Clin Chim Acta*. 1975, 64, p. 101-116.
26. **Owen, M. C., Pike, L. S., George, P. M., Barclay, M. L., Florkowski, C. M.** Macro-alkaline phosphatase due to IgG kappa complex: demonstration with polyethylene glycol precipitation and immunofixation. *Ann Clin Biochem*. 2002, 39(Pt 5), p. 523-525.
27. **McTaggart, M. P., Rawson, C., Lawrence, D., et al.** Identification of macro-alkaline phosphatase complex in a patient with inflammatory bowel disease. *Ann Clin Biochem*. 2012, 49, p. 405-407.
28. **Zaman, Z., Van Orshoven, A., Mariën, G., Fevery, J., Blanckaert, N.** Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia. *Clin Chem*. 1994, 40(6), p. 939-942.
29. **Taes, Y. E., Louagie, H., Yvergnaux, J. P., De Buyzere, M. L., De Puydt, H., Delanghe, J. R., Lott, J. A.** Prolonged hyperlipasemia attributable to a novel type of macrolipase. *Clin Chem*. 2000, 46(12), p. 2008-2013.
30. **Nemesánszky, E., Lott, J. A.** Gamma-glutamyl-transferase and its isoenzymes: progress and problems. *Clin Chem*. 1985, 31, p. 797-803.
31. **Tritos, N. A., Klibanski, A.** Prolactin and its Role in Human Reproduction. *Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2019, p. 58-74.
32. **Marek, J.** Hyperprolaktinémie v praxi. *Interní Med.*, 2008, 10(12), s. 549-554.
33. **Prodan, P., Nandoshvili, E., Webster, C., Shakher, J.** Asymptomatic elevated PTH level due to immunoassay interference resulting from Macro-PTH: a case report. *Endocrine Abstracts*. 2016, 44 CC4 | DOI: 10.1530/endoabs.44.CC4
34. **Domanski, O., Maréchaux, S., Forzy, G., Lemahieu, J. M.** An unexpected rise in cardiac troponin I in a patient with multiple myeloma. *BMJ Case Reports*. 2012, doi:10.1136/bcr-2012-006222
35. **Wong, S. L., Isserow, S., Pudek, M.** Macro-troponin Causing Elevation in Cardiac Troponin I. *Can J Cardiol*. 2014, 30, p. 956.
36. **Lam, L.** Identification of Macro Troponin T. *Roche User Group Meeting 0850-0910*, 2018. [cit. 2019-08-06] Dostupné na WWW https://dialog.roche.com/content/dam/dialog/owp/newzealand/Media/Education/RUG2018/RUG2018_CC_%20Identification_of_Macro_TroponinT.pdf
37. **Franeková, J., Bláha, M., Bělohoubek, J., et al.** A clinical and laboratory approach used to elucidate discordant results of high-sensitivity troponin T and troponin I. *Clin Chim Acta*, 2015, 446, p. 128-131.
38. **Adamczyk, M., Brashear, R. J., Mattingly, P. G.** Circulating cardiac troponin-I autoantibodies in human plasma and serum, *Ann N Y Acad Sci*. 2009, 1173, p. 67-74.
39. **Briani, C., Zaninotto, M., Forni, M., Burra, P.** Macroenzymes: too often overlooked (letter). *J Hepatology*, 2003, 38, p. 119.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů

Do redakce došlo 26. 8. 2019

Adresa pro korespondenci:
RNDr. Jitka Komrsková
Oddělení klinické biochemie
Pracoviště laboratorních metod
Institut klinické a experimentální medicíny
Václavská 1958/9
140 21 Praha
E-mail: jitka.komrskova@ikem.cz