

Alkalische Fosfatase en LDH volgens IFCC

Op 30 oktober 2013 schakelde het labo voor Alkalische Fosfatase en LDH over naar een nieuwe methode. Deze methodewijziging (IFCC) houdt in dat de referentiewaarden dienden aangepast te worden (Tabel 1). Het klinisch gebruik van deze twee parameters is uiteraard onveranderd gebleven. Hieronder volgt een beknopte opfrissing voor beide parameters. De methodewijziging volgens de richtlijnen van de IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) houdt in dat men werkt met een traceerbare primaire referentie standaard (*en dus niet meer werkt met een molaire extinctie coëfficiënt*), bij 37 °C en met de reagens- samenstelling voorgeschreven door IFCC. Dit heeft voor LDH tot gevolg dat de reactieomzetting verloopt van *L-Lactaat naar Pyruvaat (oude methode meet van pyruvaat naar lactaat)*. Deze reactie verloopt weliswaar trager (bijgevolg lagere referentiewaarden) en is over een groter meetgebied lineair.

Alk fosfatase IFCC		LDH IFCC	
f (leeftijd en geslacht)	U/L	f (leeftijd)	U/L
1 dag	< 250	4 - 20 dagen	225 - 600
2 - 5 dagen	< 231	< 1 jaar	< 451
6 dagen - 6 maanden	< 449	1 - 3 jaar	< 344
7 maanden - 1 jaar	< 462	4 - 6 jaar	< 314
1 - 3 jaar	< 281	7 - 12 jaar	< 332
4 - 6 jaar	< 269	13 - 17 jaar	< 279
7 - 12 jaar	< 300	> 18 jaar	< 250 *
13 - 17 jaar (man)	< 390	* Consensus waarde ⁽²⁾	
13 - 17 jaar (vrouw)	< 187		
Man	40 - 130 *		
Vrouw	35 - 105 *		

Tabel 1

Alkalische fosfatase (AF) is een membraangebonden zink-metallo enzym dat fosfaatverbindingen kan verwijderen van verschillende moleculen in alkalisch midden. AF is voornamelijk terug te vinden in lever (canaliculaire membraan) en bot (osteoblasten) maar ook in galwegepitheel, darmepitheel, placentair en nierweefsel. Het feit dat AF afkomstig is van drie verschillende genen enerzijds en dat het enzyme verscheidene post-translationele modificaties ondergaat anderzijds maakt dat AF verschillend moleculaire varianten heeft (iso-enzymen).

Door vrijgeving van de respectievelijke membraanfragmenten komt AF in de bloedbaan ($T_{1/2}$ van 3 tot 7 dagen). Bij een normaal serum is het grootste deel afkomstig van de lever en in mindere mate van bot. Bij een minderheid van de gezonde personen (individuen met bloedgroep O en B) komt ook intestinaal AF voor, vooral na een vetrijke maaltijd. Vrouwen hebben vanaf de derde zwangerschapsmaand geleidelijk aan verhoogde AF ten gevolge van influx van placentair AF. In het derde zwangerschapstrimester gaat het om een verdubbeling t.o.v. de normale waarden. Normalisatie van de AF spiegel na de bevalling wordt gezien na ongeveer één maand. Ook tijdens de groeifase en vooral tijdens de groeisput bij de adolescenten is er een duidelijke verhoging t.g.v. de toegenomen botactiviteit.

Verhoogde waarden worden gezien bij vrijwel alle leveraandoeningen maar zijn vooral toegespitst bij hepatobiliaire beschadiging. Bij acute hepatitis kan AF normaal blijven of slechts licht stijgen, bij de helft van de gevallen ziet men een stijging tot ruim het dubbel van de referentiewaarden. Sterke stijging kan optreden bij cholestatische vormen van hepatitis. Gestegen AF samen met verhoogde G-GT waarden is frequent bij cholestase. De graad van toename van bilirubine duidt aan of het gaat om een partiële dan wel een complete obstructie van de galwegen. Verder vindt men verhoogde AF waarde bij de ziekte van Paget, primaire en secundaire hyperparathyroidie, rachitis, osteomalacie, botbreuk, metastatische carcinoma in het bot, virale en bacteriële infecties, primaire of secundaire levertumoren, bij bepaalde medicatie (vb. cimetidine, furosemide, anti-epileptica), bij dialyse-patiënten met renale osteodystrofie en bij auto-immuun aandoeningen (bv. primaire biliare cirrose).

Verlaagde waarden worden gezien bij hypothyroidie, ernstige anemie, achondroplasie, cretinisme, afzetting van radioactief materiaal in het bot, hypofosfatemie, vitamine B12 deficiëntie (pernicieuze anemie) en nutritioneel tekort aan zink en magnesium.

Lactaat dehydrogenase LDH is een enzym welk de reversibele oxidatie katalyseert van lactaat naar pyruvaat. Hierbij wordt NAD^+ omgezet in NADH. Onder zuurstofrijke omstandigheden wordt pyruvaat verder afgebroken waarbij energie wordt gegenereerd. Onder zuurstofarme omstandigheden, zoals bij een grote inspanning, kan LDH pyruvaat omzetten naar lactaat. Dit wordt in de lever terug omgezet naar pyruvaat en vervolgens naar glucose, wat dan als energierijke verbinding opnieuw gebruikt kan worden. LDH komt voor in de meeste organen en is daardoor weinig specifiek. LDH heeft een tetrameer structuur, opgebouwd uit twee subeenheden H (heart) en M (muscle), die onder gescheiden genetische controle staan. Zo bekomt men vijf types tetrameren H₄, H₃M, H₂M₂, HM₃ en M₄ (respectievelijk de vijf LDH-isoenzyme fracties: LDH1 (14% . 26%), LDH2(29% . 39%), LDH3 (20% . 26%), LDH4 (8% . 16%) en LDH5 (6% . 16%)). De halfwaardetijd van LDH1 bedraagt 113 +/- 60 uren, van LDH5 bedraagt 10 +/- 2 uren. Dit maakt dat LDH niet langer dan drie dagen na afname kan gedoseerd worden. De proporties van de iso-enzymen variëren naargelang het orgaan. In de hartspier predomineert LDH1 (35 tot 70 % van de totale activiteit van LDH). In de lever predomineert LDH5 (30 . 85 %) en in de RBC LDH1 en LDH2.

Een sterke stijging vinden wij terug bij : megaloblastische anemie, carcinoma, virale hepatitis, hypoxie, extreme hyperthermie en shock.

Een matige stijging wordt gezien bij: spieraandoeningen, nefrotisch syndroom, neoplastische aandoeningen, congestief hartfalen, obstructieve geelzucht en cirrose.

Een lichte stijging wordt gezien bij: myocard en longinfarct, leukemie, lymphoma, nierinfarct, acute pancreatitis en bij niet virale hepatitis.

Men vindt 12 tot 16 uur na een myocardnecrose verhoogde LDH activiteit. De piek van de activiteit wordt gezien na 30 . 40 uur en de activiteit blijft verhoogd gedurende 8 tot 12 dagen. De dosage van de iso-enzymen in geval van een myocardinfarct is thans verlaten ten voordele van de dosage van hs-Troponine. Een belangrijke stijging van LDH treedt op bij hemolyse omdat de RBC tot 300 x meer LDH bevat dan serum (zie Tabel 2).

Relatieve concentratie van LDH intra- en extra-cellulair					
	Serum	RBC	Spier	Hart	Lever
LDH	1	X 300	X 700	X 1000	X 1500

Tabel 2

Vermits LDH voorkomt in lever, hartspier, skeletspier, RBC, long, nier, hersenen, tumorcellen is het een weinig specifiek enzyme.

Naast beta-HCG en AFP kan serum LDH verhoogd zijn in 40 tot 60 % van de testiculaire germ cell tumoren (GCTs).

Aangezien haptoglobine instaat voor de klaring van hemoglobine kan de combinatie van een verlaagde haptoglobine met een verhoogde LDH activiteit geassocieerd worden aan een in vivo hemolyse (bij uitsluiting van inflammatie en congenitale ahaptoglobinemie) of ineffektieve erythropoësis.

Referenties:

- 1) IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 8. IFCC method for lactate dehydrogenase (L-lactate: NAD^+ oxidoreductase, EC 1.1.1.27), Renze Bais and Margaret Philox
- 2) Thomas L, Müller M, Schumann G, et al. Consensus of DGKL and VDGH for interim reference intervals on enzymes in serum. J Lab Med 2005;29:301-308
- 3) Wegwijzer in de laboratoriumdiagnose, X Bossuyt . J. M. Boeynaems, 2001
- 4) Approach to the patient wit abnormal liver biochemical an function tests, Up to date, Lawrence S Friedman, MD
- 5) Insert Integra, 2003-11, v 3
- 6) Serum enzymes in patients with renal failure, UpToDate, Ramesh Soundararajan, MD FACP, Thomas A Golper, MD
- 7) Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests, UpToDate, Lawrence S Friedman, MD
- 8) Insert Lactate dehydrogenase liquid acc. to IFCC, 2013-07,v14
- 9) Interne validatie MCH stabiliteit van LDH in serum bewaard bij 2 . 8 °Cq 2013
- 10) Klinische enzymologie, Dr. Kortleven
- 11) Serum tumor markers in testicular germcell tumors, UpToDate, M Dror Lichaelsin, MD, PhD
- 12) Liver biochemical tests that detect injury to hepatocytes, UpToDate, Lawrence S Friedman, MD
- 13) Approach to the diagnosis of hemolytic anemia in the adult, UpToDate, Stanley L Schrier, MD
- 14) Tietz, Clinical guide to laboratory tests, fourth edition, 2006