

Falskt förhöjd kreatininnivå orsakades av M-komponent

Ivar Tjernberg, med dr, överläkare
 ● ivar.tjernberg@tkalmar.se

Inger Gustafsson, biomedicinsk analytiker med uppgift som ingenjör; båda Klinisk kemi och transfusionsmedicin, Landstinget i Kalmar län

Trots tillskott av cystatin C är analys av kreatinin i plasma eller serum fortsatt den klart vanligaste kroppsegna markören för njurfunktion. Bara i Landstinget i Kalmar län (folkmängd 242 301 den 31 december 2016) utfördes mer än 280 000 analyser av P-kreatinin under 2016, endast slaget av B-hemoglobin med drygt 290 000 analyser. P-kreatininanalys används således i många situationer, såväl i screeningsyfte som vid uppföljning av en rad tillstånd. P-kreatininvärde anges i $\mu\text{mol/l}$ och åtföljs vanligen av en rapportering av skattad glomerulär filtrationshastighet (GFR). Analysen är billig att utföra, men är också förknippad med välkända utmaningar när det gäller tolkning av resultat i förhållande till framför allt muskelmassa. Förhöjda värden ses förutom vid njurskador med minskad GFR även exempelvis efter intag av kokt kött samt hos muskelbyggare som tar kreatin som kosttillskott. Dessutom utesluter inte ett värde inom referensområdet en lätt till måttligt sänkt GFR [1]. Tidigare analyserades kreatinin ofta med Jaffes metod, en mycket billig men mer ospecifik metod med risk för falskt förhöjda koncentrationer [2]. Numera används mer specifika så kallade enzymatiska metoder på nästan alla svenska laboratorier. Följande fall illustrerar dock att även en modern enzymatisk metod kan drabbas av interferens med falskt förhöjd kreatininnivå.

FALLBESKRIVNING

En 69-årig kvinna med bland annat hypertoni, hyperlipidemi och psoriasis i anamnesen besökte akutmottagningen i december 2015 för akut påkommen yrsel, illamående och kräkning. Ett P-kreatininvärde på $46 \mu\text{mol/l}$, i nivå med patientens tidigare värden, noterades. Yrseln gick därefter i regress, men patienten sökte på nytt sin hälsocentral i januari 2016 med trötthet och matthet och med önskan om att utesluta somatisk sjukdom. Vid den provtagning som utfördes någon vecka senare noterades förvånande nog ett P-kreatininvärde på $156 \mu\text{mol/l}$, som bekräftades några dagar senare. Vid misstanke om njurpåverkan av kandesartanbehandling halverades dosen för att därefter helt sätts ut. Samtidigt utreddes patienten mer brett med lungröntgen, EKG, ultraljudsundersökning av njurar och utvidgad provtagning, då hon bedömdes ha en nyupptäckt njursvikt. Utredningen visade dock inga andra uppenbara avvikelser vid sidan om det förhöjda kreatininvärdet och förhöjd B-SR på 69 mm. Urinest med remsa var normalt, liksom P-ureavärdet på $5,1 \text{ mmol/l}$ och P-cystatin C-värdet på $0,72 \text{ mg/l}$. Däremot upptäcktes en mindre IgM-M-komponent i serum, med koncentrationen 6 g/l , utan samtidig Bence Jones proteinuri. Detta föranledde vidare kontakter med såväl njurmedicinare som hematolog, och fortsatt utredning inkluderade benmärgsundersökning och bukfettsbiopsi. Trots seponering av kan-

desartan var P-kreatininvärdet fortsatt förhöjt, ca $150\text{--}160 \mu\text{mol/l}$, under våren 2016, men bukfettsbiopsin var negativ liksom proven för P-NT-proBNP och P-tropoin T, varvid amyloidos avskrevs. Eftersom benmärgsundersökningen endast visade en mycket lätt plasmacellsstegring betraktades M-komponenten som så kallad MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans). Även johexolclearance utfördes och visade normalt resultat, $82 \text{ ml}/(\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2)$.

I april 2016 kontaktades avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin. Misstanke väcktes om att de förhöjda kreatininnivåerna kunde bero på analytisk interferens orsakad av patientens M-komponent eftersom den plötsligt förhöjda kreatininnivån sammanföll med ett instrument- och metodbyte på laboratoriet. Nya parallella prov för P-kreatinin togs, varav det ena provet återigen analyserades på lokalt sjukhuslaboratorium och det andra provet skickades till externt laboratorium med annan metod. Resultaten bekräftade misstanken: den lokala metoden (Beckman Coulter, enzymatisk metod) visade fortsatt förhöjt P-kreatininvärde på $162 \mu\text{mol/l}$ medan jämförelsemetoden (Roche Diagnostics, enzymatisk metod) visade normal nivå, $65 \mu\text{mol/l}$. I uppföljande laboratorieutredning kunde IgM-M-komponenten bekräftas som orsak till interferensen. Efter så kallad polyetylglykolfällning av M-komponenten normaliserades kreatininnivån även vid det lokala laboratoriet till $61 \mu\text{mol/l}$. En likartad interferens har även rapporterats för Roche-metoden och är således inte exklusiv för Beckman-metoden [3].

DISKUSSION OCH KONKLUSION

Analys av kreatinin i plasma/serum är mycket frekvent förekommande inom hälso- och sjukvården. I

HUVUDBUDSKAP

- Inverkan av störande faktorer vid kliniskt kemiska analyser kan förekomma och ge upphov till såväl falskt för höga som falskt för låga analysresultat. Detta kallas analytisk interferens.
- Välkända orsaker till analytisk interferens inkluderar hemolys, hyperbilirubinemi och lipemi i provet, något som vanligen analyseras och beaktas per automatik på laboratoriet.
- Mer svårupptäckt analytisk interferens kan orsakas av så kallade heterofila antikroppar. I det aktuella fallet orsakades falskt förhöjd koncentration av P-kreatinin av en IgM-M-komponent.
- Analytisk interferens bör beaktas vid oväntade eller ologiska analysresultat och mönster, varvid kontakt med laboratoriet bör tas för diskussion.

»Analytisk interferens bör alltid beaktas vid oväntade analysresultat eller ologiska mönster ...«

Sverige används numera enzymatiska metoder som anses vara mer specifika, men detta fall illustrerar att även sådana metoder kan drabbas av analytisk interferens, det vill säga inverkan av störande faktorer i provet. I detta fall var orsaken en mindre IgM-M-komponent. Eftersom interferensen här resulterade i en inte orimligt förhöjd kreatininnivå utfördes en relativt omfattande utredning av patienten där den verkliga orsaken till fyndet inte uppdagades förrän omkring 3 månader senare. Analytisk interferens förekommer vid exempelvis hemolys, hyperbilirubinemi och lipemi. Dessa tre välkända störningsfaktorer analyseras automatiskt vid de flesta laboratorier, varvid eventuell inverkan på analysresultatet värderas. En särskild och mer svårupptäckt variant av analytisk interferens kan uppstå vid förekomst av så kallade heterofila antikroppar hos patienten som kan störa vid immunkemiska analyser (till exempel tyreoidhormon- och troponinanalyser), där just antikroppar används för

detektion. De heterofila antikropparna kan då reagera antingen med substansen man önskar mäta eller med reagenset och ge upphov till såväl falskt för höga som falskt för låga resultat, vilket kan vara svårt att upptäcka [4]. Analytisk interferens bör alltid beaktas vid oväntade analysresultat eller ologiska mönster av laboratorieresultat, varvid kontakt med laboratoriet för vidare diskussion och utredning rekommenderas. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:EWLU

REFERENSER

1. Nilsson-Ehle P, Berggren Söderlund M, Theodorsson E, Becker C, Grankvist K, redaktörer. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. Lund: Studentlitteratur; 2012. p. 516-20.
2. Fagerström A, Hansson P, Tencer J. Falskt förhöjd kreatininnivå - något att beakta? *Läkartidningen*. 2001;98(47):5344-7.
3. McGill MR, Vijayan A, Trulock EP, et al. Falsely elevated plasma creatinine due to an immunoglobulin M paraprotein. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5):789-92.
4. Lund-Egloff D, Löwbeer C, redaktörer. Klinisk kemi. Kortfattad analytolkning. Lund: Studentlitteratur; 2014. p. 14-5.

SUMMARY

Falsely elevated plasma creatinine due to monoclonal gammopathy

Analytical interference may give rise to falsely elevated as well as reduced clinical biochemical results. Hemolysis, icterus and lipemia in patient samples are well-known causes of analytical interference. Laboratories usually automatically check for these interferences and take them into account. However, other causes of interference are more difficult to detect, such as those caused by heterophilic antibodies and in this case a falsely elevated plasma creatinine level caused by a monoclonal IgM gammopathy. Analytical interference should be considered in cases with unexpected laboratory results and inconsistent pattern of results, in which contact and discussion with the laboratory is advised.