

# Prokalcitoninökning vid bakteriellt betingade metabola störningar

Ny möjlighet vid diagnostik och behandlingsuppföljning av sepsis

År 1993 publicerade Lancet en undersökning av barn med sepsis, vilka till skillnad från kontrollerna hade höga koncentrationer av prokalcitonin [1]. Undersökningen byggde på iakttagelser av immunreaktivt kalcitonin i hög koncentration i cirkulationen hos barn med fulminant meningokocksepsis [2] och hos patienter med »toxic shock syndrom» [3-5], liksom hos patienter med lungskada [6, 7]. Märkligt nog utgjorde kalcitonin endast en ringa del av de med anti-kalcitoninantikroppar reaktiva mo-

lekylslagen efter gelkromatografisk fraktionering [8, 9]. I stället dominerade prokalcitonin, förstadiet vid bildningen av kalcitonin.

## Biosyntes och metabolism

Kalcitonin är en peptid som varit relativt oförändrad under evolutionen. Av de fyra gener som tillhör kalcitonin-familjen finns tre på kromosom 11. Två av dem styr bildningen av kalcitonin och/eller kalcitoninrelaterad peptid (»kalcitonin gene-related peptide», CGRP). Den fjärde genen i familjen finns på kromosom 12 och styr bildningen av amylin. Den s k kalcitonin/ $\alpha$ -CGRP-genen, även benämnd CALC-1-genen, kodar i sköldkörtelns C-celler samt i neuroendokrina celler i lungor, karcinoider och feokromocytom huvudsakligen för två former av preprokalcitonin (141 aminosyror, Figur 1). I nervvävnad kodar genen däremot huvudsakligen för ett förstadium till CGRP [10] (se rutan Nomenklatur).

Preprokalcitonin från människa, råtta, mus och får uppvisar betydande sekvenshomologi, med nästan identiska sekvenser kring en disulfidbindning, en glykosyleringsposition och positioner för intracellulär proteolys [11]. Detta är av intresse för tolkningen av resultaten för en djurexperimentell modell av sepsis (se nedan).

Efter avspjälkning av en signalpeptid från preprokalcitonin bildas prokalcitonin (116 aminosyror, molekylmassa 13 kDa). Genom en serie väl reglerade processer i C-cellernas Golgiapparat och sekretoriska granula ger prokalcitonin upphov till kalcitonin (32 aminosyror, molekylmassa 3,5 kDa) och katakalcin (21 aminosyror) (Figur 1). Den mätmetod för prokalcitonin som utvecklades av Assicot och medarbetare [1] bygger på användningen av specifika antisera mot dels katakalcin, dels kalcitonin för utformning av en immunometrisk metod. Metoder har också utvecklats för mätning av den aminoterminala spjälkningsprodukten från prokalcitonin (57 aminosyror [8]), vilket ger möjlighet till indirekt mätning av bildning och nedbrytning av prokalcitonin.

Hämning av nedbrytningen av pro-

## Sammanfattat

- Det finns ett ökat intresse för sambanden mellan neuroendokrina system och immunförsvaret.
- Vid sepsis, och vid vissa andra tillstånd, har i serum och EDTA-plasma iakttagits hög koncentration av prokalcitonin (116 aminosyror), en propeptid till kalcitonin (32 aminosyror). Framgångsrik antibiotikabehandling sänker koncentrationen.
- Tillförsel av endotoxin eller av interleukin-2 ökar koncentrationen av prokalcitonin hos människa.
- I en djurexperimentell sepsismodell ökar prokalcitonin mortaliteten.
- Prokalcitonin har överraskande hög stabilitet med halveringstid omkring ett dygn i blodbanan.
- Immunometrisk metod för mätning av prokalcitonin finns allmänt tillgänglig.
- Prokalcitoninets metabolism är väsentligen okänd vad gäller huvudsaklig syntesplats vid sepsis, eliminationsvägar från blodbanan och biologisk betydelse.

kalcitonin, eller avsaknad av essentiella komponenter för denna process alternativt länkning till andra syntes-/sekretionsvägar [8], torde leda till att prokalcitonin snarare än kalcitonin lagras i celler där CALC-1-genen uttrycks. Prokalcitonin snarare än kalcitonin insöndras då från dessa celler efter exponering för specifika stimuli.

Vilka celler som insöndrar prokalcitonin i samband med sepsis är för när-

## Författare

GÖRAN LINDSTEDT

överläkare, professor, institutionen för laboratoriemedicin, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

PER-ARNE LUNDBERG

labkemi, centrallaboratoriet för klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

BO LARSSON

överläkare, docent, institutionen för de kirurgiska disciplinerna, avdelningen för intensivvård, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

JOHAN LINDBERG

överläkare, docent, universitetslektor, institutionen för invärtesmedicin, avdelningen för infektionssjukdomar, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra

INGER MATTSBY-BALTZER

docent, institutionen för laboratoriemedicin, avdelningen för klinisk bakteriologi, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

STEFAN LANGE

docent, universitetslektor, institutionen för laboratoriemedicin, avdelningen för klinisk bakteriologi, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

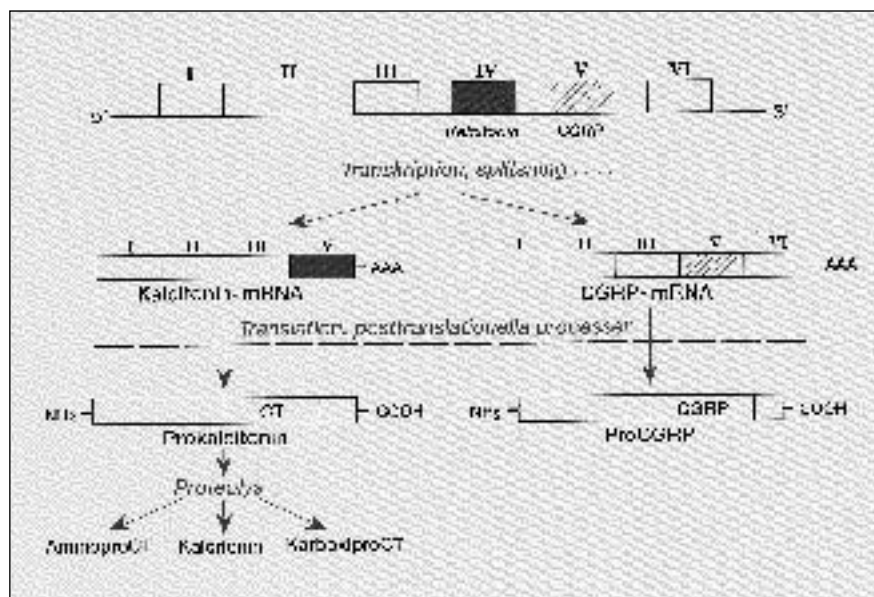
## Nomenklatur

**Kalcitonin.** Peptidhormon med 32 aminosyror, som insöndras från framför allt sköldkörtelns C-celler och som bland annat påverkar kalciumhomeostasen genom hämning av osteoklaster.

**Prokalcitonin.** Prohormon med 116 aminosyror, vilket kan ge upphov till kalcitonin efter proteolytisk spjälkning. Insöndras till blodbanan från hittills okända cellslag vid sepsis. Kan sannolikt insöndras från neuroendokrina celler i lungorna vid vissa former av lungskada. Kan mätas immunometriskt med antikroppar riktade dels mot kalcitonin, dels mot annan del av molekylen, exempelvis det karboxiterminala fragmentet.

**Kalcitoninrelaterad peptid.** Peptid med 37 aminosyror som bildas i nervvävnad, framför allt efter alternativ splitsning av samma gen som kodar för kalcitonin.

**Kalcitoninrelaterade peptider.** Används här synonymt med immunreaktivt kalcitonin vid mätning med kompetitiv immunkemisk metodik med kalcitonin som kalibrator, märkt kalcitonin som ligand och antikroppar riktade mot epitoper på kalcitonin.



**Figur 1.** Schematisk framställning av bildning och nedbrytning av prokalcitonin. Genfamiljen som styr bildningen av kalcitoninrelaterade peptider omfattar fyra gener. CALC-1-genen (kalcitonin-/α-CGRP-genen) med 6 exon kodar för dels två skilda former av kalcitonin (skiljer sig åt i sammansättning av de åtta karboxiterminala aminosyrorna [10]), dels kalcitoninrelaterad peptid (CGRP). Efter translation av mRNA för kalcitonin och efterföljande posttranslacionella processer erhålls prokalcitonin.

I vävnader som innehåller de specifika proteolytiska enzymaktiviteterna klyvs prokalcitonin till tre huvudfragment. Det bildas två aktiva peptider, kalcitonin (CT, 32 aminosyror) och katakalcin (karboxiproCT, 21 aminosyror). Det aminoterminala fragmentet med 57 aminosyror saknar däremot biologisk aktivitet (aminoproCT). För mätning av prokalcitonin används en immunometrisk metod med två olika antikroppar riktade mot kalcitonin respektive katakalcin [modifierad från 10].

varande okänt, liksom regleringen av uttrycket av CALC-1-genen. Mest sannolika källor för biosyntesen förefaller vara tarmens och/eller lungornas neuroendokrina celler, även om bildning av prokalcitonin hittills påvisats endast i mononukleära celler i blod [12]. För jämförelse kan nämnas att man för närvarande anser att tarmens neuroendokrina celler, snarare än binjuremärgen, är den främsta källan för kromogranin A vid icke-neoplastiska tillstånd [sammanfattat i 13].

### Biologisk roll

Kalcitoninets biologiska effekter är i första hand knutna till kalciumhomeostasen. Hämning av osteoklasternas aktivitet leder till hämning av frisättningen av kalciumjon från skelettet. Kalcitonin påverkar emellertid också metabola processer i njurar, lungor, mag-tarmkanalen och det centrala nervsystemet, möjligen delvis genom påverkan på intra- och transcellulärt kalcium [8]. Hormonet har även tillskrivits effekter på reproduktionsorganen, bland annat på implantationen av blastocyster i uterus [14].

Vid generaliserade bakteriella och andra infektioner däremot är den biologiska betydelsen av ökad prokalcitoninkoncentration för närvarande okänd. Fyndet att kalcitonin liksom kalcito-

ningenrelaterad peptid (CGRP) kan stimulera fagocytos i ett in vitro-system är emellertid tankeväckande [15]. CGRP har också beskrivits kunna utöva proinflammatoriska och immunmodulatoriska effekter [16, 17].

### Övriga stabila peptider

Koncentrationerna av prokalcitonin och dess spjälkningsprodukter i serum och plasma är normalt mycket låga, och de kan ofta inte påvisas med gängse mätmetoder [8, 9, 18, sammanfattat i 19]. En viktig bidragande faktor till de höga koncentrationerna av prokalcitonin vid sepsis är den höga stabiliteten i blodbanan. Medan halveringstiden för kalcitonin i blodbanan kan räknas i minuter (ca 9 min) är halveringstiden för prokalcitonin av storleksordningen ett dygn. Peptiden är också förhållandevis stabil i EDTA-plasma och serum, även om långtidsstudier av prokalcitoninets stabilitet i blodprov saknas. Det finns en rekommendation att ta proven i EDTA-rör snarare än som serumprov [20] – risken för nedbrytning torde vara mindre om metalljonberoende proteasors aktivitet hämmas. Det bör kanske påpekas att prov från patienter med sepsis möjligen är mindre stabila med tanke på en hypotetisk ökad risk för påverkan av enzymer från granulocyter eller bakterier, särskilt märkbar för prov som

frysts och tinats upprepade gånger före analys.

Medan prokalcitonin anges vara ett glykoprotein [21] är dess grad av glykosylering i cirkulationen okänd hos sepsispatienter. Glykosyleringsgraden anses spela stor roll för retentionen i blodbanan av glykoprotein-hormonerna, exempelvis korigonadotropin.

Eliminationsvägarna för prokalcitonin från blodbanan är okända. En peptid av denna storlek kan förväntas elimineras via glomerulär filtration, varför nedsatt glomerulärfiltration kunde förväntas leda till långsammare elimination och till högre serumkoncentrationer än om filtrationen varit normal. Som för kromogranin A och biologiskt aktiva peptider kan det därför vara motiverat, framför allt i vetenskapliga studier, att samtidigt mäta en indikatorpeptid för glomerulärfiltrationen som cystatin C. En rapporterad bindning till ett plasmaprotein [22] skulle dock kunna tala för att eliminationen via njurarna är ringa. Möjligheten till elimination via levern kan inte uteslutas, inte heller elimination via receptormedierat cellupptag.

### Ökad insöndring av kalcitoninrelaterade peptider

Ökade serumkoncentrationer av kalcitoninrelaterade peptider (se rutan No- ▶

**ANNONS**

**ANNONS**

menklatur) föreligger vid C-cellshyperplasi och medullär tyreoidcancer, men förhöjda mätvärden kan förekomma också vid andra cancerformer (se rutan Ökad insöndring ...). Förhöjda mätvärden kan även ses vid rökning samt vid akut och kronisk inflammatorisk lungsjukdom och torde härröra från neuroendokrina celler i lungorna [23]. Höga värden kan också ses vid pernicios anemi, leversjukdom, njurinsufficiens, akut pankreatit och infektiösa tillstånd [8]. Medan kalcitonin dominerar bland de immunreaktiva peptiderna vid C-cellshyperplasi och medullär tyreoidcancer, förekommer i huvudsak andra former vid de icke-neoplastiska tillstånden, sannolikt framför allt prokalcitonin.

### Sepsis och »multiorgan dysfunction syndrome»

Höga koncentrationer av prokalcitonin har påvisats hos patienter med septisk infektion. Hos den enskilda patienten korrelerar koncentrationen med infektionssjukdomens svårighetsgrad. Kvoten mellan koncentrationerna av prokalcitonin och av kalcitonin har vid dessa tillstånd uppskattats vara i medeltal nio gånger högre än vid C-cellstumör [9]. Koncentrationen av prokalcitonin vid sepsis korrelerar väl med koncentrationen av dess aminoterminala spjälkningsprodukt [9, 24]. Medan skilda tillstånd med akut inflammatorisk reaktion regelmässigt leder till ökade koncentrationer av skilda cytokiner och av C-reaktivt protein (CRP), förefaller det som om endast de tillstånd som är förenade med systeminfektion ger påtagligt ökade koncentrationer av prokalcitonin. Däremot ses mindre uttalad ökning av prokalcitonininsöndringen, eller ingen alls, vid ytliga infektioner eller processer begränsade till enskilda organ, t ex avkapslade abscesser och vid pneumoni. Utöver vid generella bakteriella infektioner ses ökad insöndring av prokalcitonin vid systeminfektioner med svamp eller parasiter inklusive malaria.

Tillförsel av endotoxin till frivilliga försökspersoner leder till prokalcitoninökning efter ca 4 timmar och når en platå efter 8–12 timmar [25]. En tidig ökning ses av TNF- $\alpha$  (TNF = tumor necrosis factor) och interleukin-6, men koncentrationerna av dessa cytokiner avtar också snabbt. Kalcitonin kunde däremot inte påvisas. En snabb prokalcitoninökning har också iakttagits efter tillförsel av interleukin-2 [1].

Det föreligger påtagliga skillnader i koncentrationsökning av prokalcitonin mellan skilda individer som erhållit endotoxin [25]. Sådana interindividuella skillnader tenderar att minska graden av korrelation mellan prokalcitoninkon-

### Potentiella indikationer för mätning av prokalcitonin i EDTA-plasma [modifierat efter 33].

#### Övervakning

Intensivvårdspatienter efter »major surgery»/trauma (Utvecklas systeminfektion? Är behandlingen effektiv?)

Intensivvårdspatienter med nosokomiala infektioner med risk för sepsis  
Immunsupprimerade patienter (infektioner med bakterier eller svamp) (Är behandlingen effektiv?)

*Patienter med akut inflammatorisk reaktion: Föreligger bakteriell systemisk infektion?*

»Adult respiratory distress syndrome»

Transplanterad patient (lever, hjärta-lungor): Föreligger rejektion eller virusinfektion, alternativt bakteriell infektion eller svampinfektion?

Pankreatit: Föreligger bakteriellt inslag?

Autoimmun systemsjukdom (t ex systemisk lupus erythematosus)

*Hos svårt sjuk patient: Föreligger bakteriell infektion?*

Neonatal sepsis

Sepsis och/eller meningit hos barn

centration och infektionsgrad i ett blandat patientmaterial. Däremot finns klara belägg för att förändringarna i den enskilda individen återspeglar infektionens intensitet och antibiotikabehandlingens effektivitet [1]. Detta talar för att mätningar av prokalcitonin bör ske i en serie prov för varje patient. Med hänsyn till prokalcitoninets omsättnings-hastighet torde provtagningsintervall omkring ett dygn vara adekvata.

I en djurexperimentell sepsismodell har prokalcitonin visats aggravera sjukdomen [26].

### Klinisk användning av prokalcitoninmätning

I rutan Potentiella indikationer ... sammanfattas tillstånd vid vilka man föreslagit att mätning av prokalcitonin skulle ha kliniskt värde. Med nuvarande erfarenheter ser vi en tillämpning av prokalcitoninmätning framför allt inom intensivvården. En förutsättning för att mätningarna ska vara av kliniskt värde är att provtagning sker med ca 1 dygns intervall, att mätningarna utförs med endast någon eller några få dagars intervall och att mätningarnas precision är hög.

Ett diagnostiskt värde av mätning av prokalcitonin skulle framför allt ligga i möjligheten att skilja mellan bakteriell och icke-bakteriell orsak till eller delorsak till ett allvarligt sjukdomstill-

### Ökad insöndring av kalcitoninrelaterade peptider till blodbanan

#### Neoplastiska tillstånd [8]

Generellt ökad insöndring av immunreaktiva kalcitoninspecies, och kvoten prekursor-molekyler/kalcitonin ökar från det först nämnda tillståndet nedan till det sist nämnda.

- Tyreoidea: medullär tyreoidcancer
- Lungor: småcellig lungcancer, bronkialkarcinoid
- Ventrikel och tarm: karcinoid

#### Hyperplasi av neuroendokrina celler [8]

- Kronisk bronkit
- Kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Lungtuberkulos

#### Akuta lungsjukdomar

- Inhalationsskada vid akut brännskada [6, 7, 23, 48]
- Bakteriell pneumoni, strålningspneumonit och aspirationspneumonit [49]
- »Adult respiratory distress syndrome» [33]
- Lungpåverkan efter hjärkirurgi [50]

#### Urinvägsinfektion hos barn

- Pyelonefrit [51]

#### Sepsis, »multiorgan dysfunction syndrome»

- »Toxic shock syndrome» [3, 4]
- Bakteriell sepsis (barn [1, 27-30, 34, 52-54] och vuxna [24, 35, 37, 55-61])
- Postoperativa komplikationer [42, 62]
- Sepsis efter transplantation [63, 64]
- Bakteriell meningit [1, 34, 52, 65, 66]
- Akut pankreatit med septisk nekros [67], biliär pankreatit (med bakteriell kolangit?) [68]
- Akut malaria [69-71]
- Disseminerad candidiasis [72]
- Autoimmun systemsjukdom med sepsis [73-75]

stånd. En hög diagnostisk sensitivitet (93 procent respektive 100 procent) och specificitet (98 procent respektive 100 procent) för sepsis hos barn 0–2 dygn respektive >2 dygn gamla iaktogs i en studie av 143 barn i intensivvård (jämförda med 173 kontroller) [27]. För bedömning av prokalcitoninkoncentrationerna hos nyfödda är det viktigt att beakta de fysiologiska koncentrationsförändringarna under de första levnadsdygnen [27-29]. CRP-koncentrationen, en indikator på akut inflammatorisk reaktion vilken ofta är uttalad vid bakteriell infektion, steg långsammare än koncentrationen av

procalcitonin. Andras erfarenheter [30] bekräftar dessa fynd vid sepsis, även att koncentrationen av CRP sjunker långsammare än koncentrationen av procalcitonin vid framgångsrik behandling. Vid infektioner utan systemomfattning är CRP emellertid en markör med högre diagnostisk sensitivitet än procalcitonin. Det är därför oklart om procalcitonin vid klinisk verksamhet utanför t ex intensivvård, postoperativ uppföljning och efter annat trauma är överlägset CRP för de nämnda indikationerna. Det är viktigt att hålla i minnet att ingen eller endast ringa procalcitoninstegring ses vid lokaliserade bakteriella infektioner som abscesser. Normal koncentration utesluter således inte infektiös genes till akut inflammatorisk reaktion men talar mot systeminfektion [för översikter se 28, 31-33]. Möjligheten till intermittert ökning vid tillstånd som bakteriell endokardit bör beaktas.

Avsaknad av procalcitoninstegring trots förmodad septisk infektion som orsak till svår sjukdom bör föranleda ökad uppmärksamhet mot andra diagnostiska alternativ, som virusinfektion eller binjurebarksinsufficiens [34]. Likaså bör ansträngningarna att påvisa lokaliserad bakteriell infektion öka.

Mätning av procalcitonin ersätter självfallet inte sedvanligt påvisande av det infektiösa agens och dess känslighet för antibiotika etc [35].

Vid uppföljning av patienter med procalcitoninökning kan fortsatta mätningar ge besked om huruvida insatt behandling, bl a med antibiotika, är framgångsrik eller ej. Koncentrationen av procalcitonin förefaller att sjunka snabbare än koncentrationen av CRP (se ovan), väl förståeligt mot bakgrund av att CRP återspeglar graden av inflammatorisk vävnadspåverkan, vilken avklingar långsammare än infektionen.

För att procalcitoninmätning kan ha ett prognostiskt värde talar resultaten från undersökningar av patienter med inhalationsskada, där hög koncentration korrelerade med mortaliteten [7, 23]. Samma sågs hos patienter med peritonit [36] och svår akut inflammatorisk reaktion/sepsis [24, 37, 38]. Procalcitonin förefaller här ha högre prediktionsvärde än övriga tillgängliga markörer [37, 38].

### Ringa skandinaviska erfarenheter

Erfarenheter från mätning av procalcitonin finns främst från Tyskland, Frankrike, Italien och USA [29-31]. Litteraturen härrör framför allt från de senaste åren. I stort sett saknas sammanställningar av skandinaviska erfarenheter av procalcitonin som diagnostiskt hjälpmedel. Även om skandina-

visk sjukvård på detta område i och för sig kanske inte skiljer sig från den i kontinental Europa visar det sig gång efter annan att en realistisk bedömning av diagnostiska metoders kliniska värde kan göras först sedan man undersökt konsekutiva patienter i oselektade representativa material [39-41].

### Tolkningsproblem

De senaste årens litteratur om procalcitonin i kliniken är delvis motsägelsefull. Möjliga förklaringar kan vara:

- Bristfällig information rörande provtagning samt omhändertagande och förvaring av proven före mätningen av procalcitonin.

- Oklarhet rörande studiedesign (prospektiv eller retrospektiv). Planläggningen av provtagningen kan förväntas vara bättre vid prospektiva studier avsedda att klarlägga förekomst av infektion (lokaliserad eller septisk). Viktiga variabler är bakteriemi, påverkan på glomerulusfiltrationen och koncentrationerna av akutfasreaktorer och inflammationsmediatorer. Detta är särskilt viktigt vid tillstånd av intermittert sepsis, som infektiös endokardit. Bättre planering av provtagningen kan också förväntas när det gäller substanser som kan vara labila vid felaktig provtagning och provförvaring.

- Bristfällig information rörande kategoriseringen av patienter och referensindivider (kliniskt status, relevant laboratorieinformation).

- Avsaknad av referensvärden för icke-infekterade patienter med hänsyn till t ex levnadsålder i nyföddhetsperioden, tidpunkt efter operation eller annat trauma, typ av medicinsk åtgärd eller av organpåverkan [29, 30, 42-46]. Det är därför omöjligt att värdera informationen t ex i den av Lapillone och medarbetare kortfattat redovisade studien av neonatal sepsis [47].

### Slutkommentar

Vi har alltså under de senaste åren bevitnat att biokemiska studier av kalciummetabolismens reglering överraskande lett fram till en diagnostisk metod för att följa infektioner hos svårt sjuka patienter med sepsis. Det är idag för tidigt att uttala sig om metodens diagnostiska värde i skandinavisk sjukvård. Prospektiva studier där konsekutiva mätvärden jämförs med resultaten från andra undersökningar kan ge svar på dessa frågor. För detta behövs ett nära samarbete mellan företrädare för klinik och för laboratorium.

Stor vikt måste läggas vid att provtagning och omhändertagande av provet sker på korrekt sätt. För tolkning av mätvärden måste relevanta referensvärden fastställas. Vi behöver klarläggande av lämpliga diagnostiska beslutsgrän-

ser (brytpunkter, diskriminationsgränser) när det gäller differentialdiagnostiken infektion/icke-infektion hos de skilda grupperna av patienter.

Med sådan kunskap kommer vi att få större möjligheter att bestämma procalcitoninmätningens sensitivitet och specificitet för diagnosen septisk infektion vid skilda infektiösa tillstånd.

Procalcitoninmätning kan förväntas finna en plats i vetenskapliga studier av bakteriellt betingade metabola störningar och organskador och av deras behandling.

Det finns idag betydande brister i vår förståelse av var procalcitonin bildas vid de många tillstånd som förlöper med höjd insöndring (utöver i tyreoidas C-celler och vid medullär tyreoidacancer) samt av de faktorer som reglerar bildningen och omsättningen av procalcitonin. Fynden av höga koncentrationer vid septisk infektion har emellertid lett till ett förnyat intresse för kalcitoninrelaterade peptiders biokemi och biologiska funktioner.

\*

Överläkare, med dr Harriet Hogevis har bidragit med konstruktiva synpunkter under utarbetandet av detta manuskript.

### Referenser

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
2. Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH Jr. Calcitonin: structure, molecular biology and actions. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of bone biology*. San Diego: Academic Press, 1996: 471-94.
3. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55.
4. Ahlman H, Wängberg B, Nilsson O, Johansson BG, Jacobsson A, Lindstedt G, Kromgranin A: en »ny» tumörmarkör. *Klinisk Kemi i Norden* 1996; 8(2): 45-52.
5. Tisell LE, Jansson S, Nilsson O, Lundberg PA, Lindstedt G. Sen diagnos av ärftlig medullär tyreoidacancer. *Klinisk Kemi i Norden* 1997; 9(2): 35-43.
6. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin – influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
7. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nysten ES, Snider RH, Simon GL et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3296-3301.
8. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.
9. Whang KT, Vath SD, Nysten ES, Muller B,

- Li Q, Tamarkin L et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock* 1999; 12: 268-73.
28. Chiesa C, Pacifico L, Mancuso G, Panero A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection* 1998; 26: 236-41.
32. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1997; 25: 133-4.
33. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellman A, Reinhart K. Procalcitonin – a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25: 329-34.
35. Ugarte H, Silva E, Mercan D, Mendonça AD, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
51. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422-5.

Fullständig referenslista finns på:  
[www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm](http://www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm)

## Summary

### Increased procalcitonin in bacteriogenic metabolic disturbances New option for diagnosis and treatment monitoring in sepsis

Göran Lindstedt, Per-Arne Lundberg, Bo Larsson, Johan Lindberg, Inger Mattsby-Balzer, Stefan Lange

*Läkartidningen* 2000; 97: 3995-4001.

Earlier observations of increased plasma concentrations of immunoreactive calcitonin (32 amino acids) in sepsis and other non-tumorous conditions may be explained by increased secretion of procalcitonin, the 116-amino acid prohormone. At present, the site(s) of origin of procalcitonin in sepsis, the factors regulating its biosynthesis and release, the route(s) of its elimination from blood as well as its biological function(s) are unknown. The rapid increase in procalcitonin concentration in sepsis – in some patients earlier than that of C-reactive protein – and decrease upon successful chemotherapy makes procalcitonin a potentially important biomarker in monitoring patients with suspected or confirmed sepsis.

*Correspondence:* Göran Lindstedt, Department of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.  
*E-mail:* [goran.lindstedt.gu@telia.com](mailto:goran.lindstedt.gu@telia.com)

# Laboratoriediagnostik av gastrinom

## Nordiskt samarbete kan ge ökad säkerhet

Gruppen neuroendokrina buktumörer omfattar bl a endokrina pankreastumörer, carcinoider och feokromocytom. Av de endokrina pankreastumörerna är insulinom, gastrinom och icke-funktionella tumörer de mest frekventa tumörtyperna med en sammanlagd incidens av ca  $10^{-5}$  per år. I obduktionsmaterial är frekvensen däremot av storleksordningen 1 procent, vilket talar för betydande underdiagnostik [1].

Många av dessa tumörer har malign potential och kan orsaka svåra symtom beroende på excessiv hormonproduktion. Mätning av biokemiska markörer för tumöraktivitet är viktigt för diagnos och utvärdering av insatt behandling. I

### Sammanfattat

- Det föreligger sannolikt en betydande underdiagnostik av gastrinproducerande tumörer, »gastrinom».
- Metoderna för laboratoriediagnostik och uppföljning av gastrinom är funktionella (mätning av gastrin och kromogranin A) och topografiska (skintigrafi, röntgen, ultraljud).
- Immunkemiska gastrinmätningar kompliceras av att gastrin i blodbanan föreligger i flera skilda molekylära former, både hos friska och hos patienter med hypergastrinemi.
- Den molekylära heterogeniteten kan vara särskilt uttalad vid tumörbetingad hypergastrinemi och kan leda till sänkt diagnostisk sensitivitet med allmänt tillgängliga immunkemiska metoder.
- »Processing independent analysis», utvecklad av Rehfeldgruppen i Köpenhamn, mäter gastriner oavsett om de föreligger som biosyntesintermediärer eller i syrasekretionsaktiv form.
- Vid hypergastrinemi, liksom vid förhöjd kromograninkoncentration, bör man i första hand skilja mellan ovanliga orsaker, som gastrinom och neuroendokrina tumörer med multipel hormonproduktion, och mer vanligt förekommande orsaker, som kronisk atrofisk gastrit, bakteriell inflammation i antrumslemhinnan och behandling med protonpumpshämmare.
- Viktiga preanalytiska variabler är födointag och glomerulusfiltration.

### Författare

#### ROLF EKMAN

professor, överläkare, sektionen för laborativ neurovetenskap, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal

#### PER FERNLUND

docent, överläkare, klinisk kemisk avdelning, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

#### ROSANNE FORBERG

laboratoriechef, kemiska laboratoriet, Centrallasarettet, Västerås

#### ANDERS ISAKSSON

docent, bitr överläkare, kliniskt kemiska laboratoriet, Universitetssjukhuset i Lund

#### GÖRAN LINDSTEDT

professor, överläkare, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg (ordförande); samtliga ovan nämnda är medlemmar av expertgruppen för endokrinologi inom EQUALIS

#### KRISTOFFER HELLSING

docent, verkställande direktör, EQUALIS, Uppsala

#### HÅKAN AHLMAN

professor, överläkare, avdelningen för kirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.