

- 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

### 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

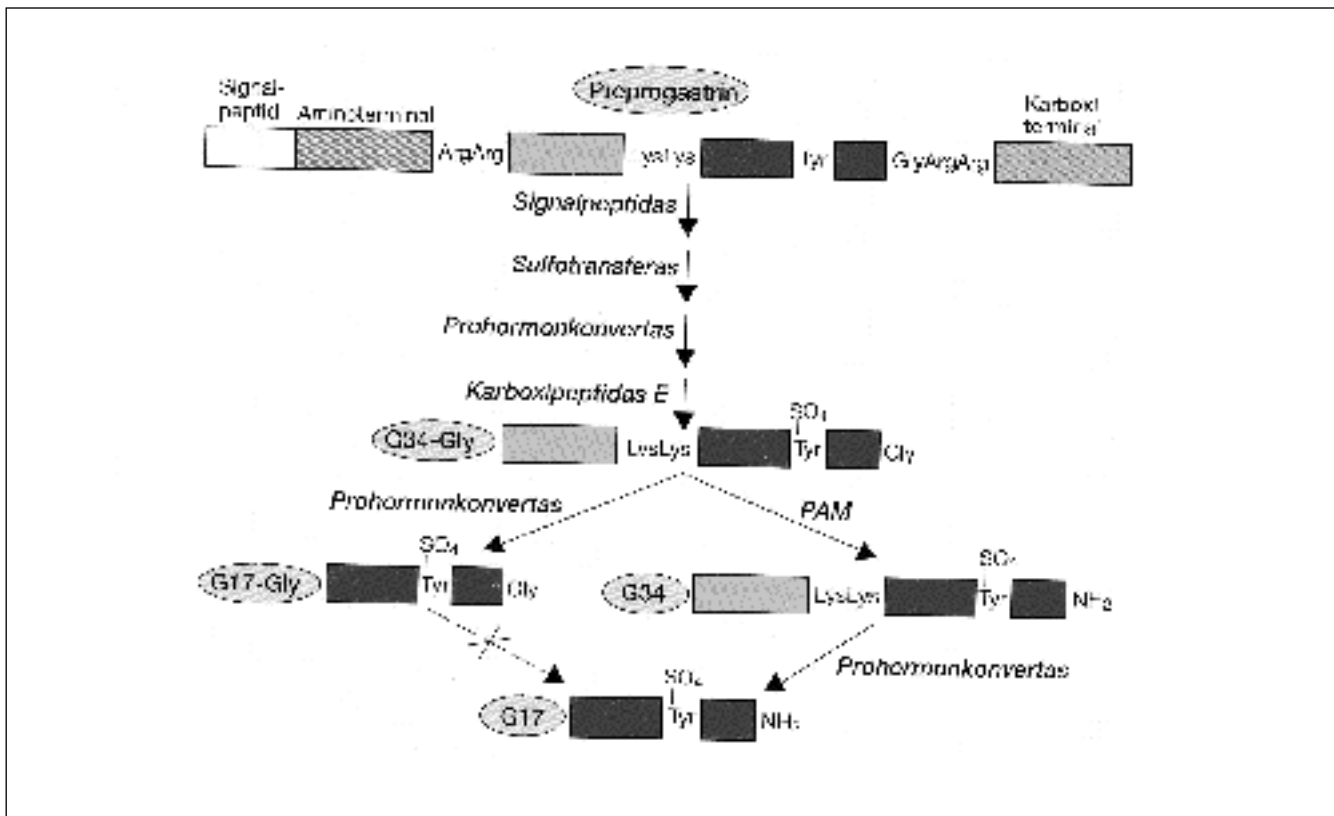
docent, verkställande direktör, EQUALIS, Uppsala

#### HÅKAN AHLMAN

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

### 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 mätmetoder.
- »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.



**Figur 1.** Biosyntes av gastrin [modifierat från 3]. Från den primära translationsprodukten preprogastrin (101 aminosyror) klyvs en signalpeptid i det endoplasmatiska retiklet varefter progastrin (80 aminosyror) transporteras till Golgiapparaten och sekretoriska vesiklar. En tyrosinrest sulfateras till en del, varefter peptider avspjälkas i båda

ändrar av molekylen med bildning av s k glycinextenderat G34 (G34-Gly i figuren). Glycinresten i G34-Gly, men ej i G17-Gly, omvandlas till en amidgrupp genom enzymkomplexet peptidylglycinmonooxygenas (EC 1.14.17.3) och peptidylamidoglykolatylas (EC 4.3.2.5) (PAM i figuren). G34 och G34-Gly klyvs till G17 respektive G17-Gly [3, 5].

många fall erbjuder mätningarna emellertid problem, som här illustreras för gastrin och andra markörer för gastrinom.

### Biokemisk bakgrund

Gastrin tillhör gastrin-/kolecystokininfamiljen av endokrint aktiva peptider [2, 3]. Deras syrasekretionsstimulerande aktivitet är lokaliserad till en karboxiterminal tetrapeptidamid.

I blodbanan cirkulerar en rad peptider med gastrinaktivitet, vilka varierar i antal aminosyror och förekomst av substituent, exempelvis sulfat och fosfat. Framför allt ses gastriner med 17 aminosyror (G17) och 34 aminosyror (G34). Såväl större som mindre gastriner har också identifierats [4, 5].

Det förekommer även ungefär lika höga koncentrationer av molekylära former utan syrasekretionsstimulerande aktivitet, s k glycinextenderat gastrin (G34-Gly och G17-Gly, Figur 1). Från G-cellerna i ventrikeln antrumslimhinna insöndras framför allt gastriner med 17 aminosyror, medan gastriner med 34 aminosyror väsentligen insöndras från duodenum [6, 7].

Mönstret av gastriner i blodbanan påverkas inte bara av tillförselhastigheten från de gastrinproducerande cellerna, utan också av eliminationshastigheten från blodbanan. Eftersom gastrinformer med större molekylmassa förefaller att elimineras långsammare än de mindre formerna kommer andelen i blodbanan av större gastriner, som G34,

att öka i relation till de mindre, exempelvis G17, vid en jämförelse med sammansättningen i gastrinbildande vävnader [6].

Gastrin i blodbanan är alltså en heterogen samling peptider. Denna molekylära heterogenitet kan vara ännu mer uttalad hos patienter med gastrinom, framför allt med avseende på intermediärer vid biosyntesen.

### Biosyntes

Under fosterlivet bildas gastrin huvudsakligen i pankreas, lever och kolon. Efter födelsen dominerar däremot bildningen av gastrin i ventrikeln antrumdel.

Den primära translationsprodukten preprogastrin, med 101 aminosyror, omvandlas genom en serie proteolytiska klyvningar till s k glycinextenderat G34 (Figur 1). Den karboxiterminala glycinresten omvandlas till en amidgrupp.

G34 klyvs till G17, och motsvarande reaktion sker för glycinextenderat G34 (Figur 1).

### Biologiska effekter

Gastrin binder sig med hög affinitet till CCK-B-receptorer belägna på bl a

enterokromaffinlika celler (ECL-celler) och parietalceller i ventrikelslemhinnans corpus-fundusdel [3]. Gastrin kan således stimulera sekretionen av saltsyra dels direkt genom påverkan på parietalcellerna, dels indirekt genom ökning av ECL-cellernas histaminfrisättning. I båda fallen aktiveras parietalcellernas »protonpump»,  $K^+/H^+$ -adenosintrifosfat (EC 3.6.1.36). Patologiskt ökad bildning av saltsyra kan leda till dyspepsi och sårbildning i duodenum, men även till malabsorption till följd av bristfällig neutralisation av saltsyra i tunntarmen (Zollinger-Ellisons syndrom, se nedan).

Gastrin och glycinextenderat gastrin har också trofiska effekter på bl a ventrikelslemhinnan. Patienter med Zollinger-Ellisons syndrom har därför också slemhinnehyperplasi i ventrikeln.

Glycinextenderat gastrin har låg affinitet för CCK-B-receptorer. Dessa molekylära former saknar av detta skäl förmåga att stimulera saltsyrabildningen [3]. Däremot kan de glycinextenderade gastrinerna verka som tillväxtfaktorer för bl a kolonslemhinnan och medverka i patogenesen till koloncancer [7].

## Andra markörer

Neuroendokrina celler karakteriseras av förekomsten av neurosekretoriska granula innehållande kromogranin A, peptidhormoner och/eller biogena aminer. Hos patienter med neuroendokrina tumörer frisätts kromogranin A tillsammans med tumörcellens hormoner. Kromogranin A kan därför användas i klinisk praxis som markör för den neuroendokrina tumörsjukdomen [8-10]. Kronisk hypergastrinemi, t ex hos patienter med gastrinom eller atrofisk gastrit, kan också ge upphov till hyperplasi av ECL-cellerna inom magsäckens corpus-fundusdel. Under sådana förhållanden kan ökade mängder kromogranin A insöndras från ECL-cellerna, vilket kan reducera värdet av kromogranin A som tumörmarkör [10]. Patienter med gastrinom kan sålunda förete ökade plasmakoncentrationer av kromogranin A, inte bara som följd av tumörens frisättning utan även som följd av hyperplasi och stimulering av ECL-cellssystemet.

Stimuleringen av ventrikelslemhinnan leder också till ökad frisättning av pepsinogen A (EC 3.4.23.1), vilket kan mätas i serum.

## Kliniska aspekter

De ökade diagnostiska och terapeutiska möjligheterna vid gastrinom motiverar ökad klinisk observans med avseende på denna diagnos.

**Symtom och tecken.** Gastrinom är förknippade med en karakteristisk klinisk bild, Zollinger-Ellisons syndrom [11]. Patienterna har framför allt ulkussjukdom och diarré, orsakade av uttalad saltsyrabildning sekundär till den höga gastrininsöndringen.

**Lokalisation.** Medan G-cellerna hos friska människor huvudsakligen är belägna i antrumslemhinnan är gastrinomen framför allt belägna i pankreas och duodenum. Även andra lokalisationer kan förekomma [4, 12-16]. Nyare studier av stora gastrinommaterial har visat att tumörerna lika ofta är belägna i duodenalslemhinnan som i pankreas (ungefär 40 procent vardera). Övriga 20 procent är ektopiskt belägna (t ex gallblåsa, lever, ovarium, mesenterium, hjärta). En stor andel av tumörerna är maligna (60-90 procent) [1, 17].

Studier av naturalförloppet vid gastrinom har visat att 1/3 av patienterna vid diagnostillfället föredde enbart primärtumör, 1/3 lymfkörtelspridning och 1/3 generell metastasering. Sämre prognos förelåg vid sporadisk sjukdom, primär pankreaslokalisering, stora tumörer samt höga gastrinkoncentrationer. Sämst prognos hade patienter med skelettmetastaser och ektopisk produk-

## Fall av gastrinom vid multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1)

55-årig man med hereditet för aggressiv endokrin pankreassjukdom (MEN 1), bl a två barn opererade för endokrina pankreastumörer. Patienten opererades för drygt tio år sedan med corpus-caudaresektion av pankreas på grund av Zollinger-Ellisonsyndrom och har därefter varit väsentligen symtomfri. I samband med årskontroller noterades hyperkalcemi för två år sedan. Vid paratyreoideaoperation förelåg 4-körtelsjukdom.

För ett år sedan ökade koncentrationen av följande markörer tydande på endokrin pankreassjukdom: P-kromogranin A 210 E/l (<40), S-gastrin 210-350 pmol/l (<50).

Oktreotidskintigrafi visade tumörspekta upptag (pil) i duodenum/caput pancreatis-regionen (Figur 2 a). Utredning med gastroskopi, ultraljud och datortomografi gav inga positiva fynd. Vid operation frilades den gamla resektionsranden (pil) invid portavenen (Figur 2 b). I pankreashuvudet lokaliserades med

ultraljud/palpation två drygt gulärt stora gastrinom, som enukleerades (Figur 2 c). Efter duodenotomi palperades ett tiotal små submukösa gastrinom (pilar), som exciderades tillsammans med ovanliggande slemhinna (Figur 2 d).

Två månader postoperativt hade markörerna normaliserats: P-kromogranin A 8-14 E/l (<40), S-gastrin 39-51 pmol/l (<50). Noteras bör att koncentrationen av gastrin visserligen låg väl inom det åldersrelaterade referensintervallet (<75 pmol/l), men den låg nära övre gränsen för det hälsorelaterade referensintervallet (<50 pmol/l). I en sådan situation frågar man sig vad en metod med förmåga att upptäcka även ovanliga gastrinformer skulle ha visat. Kromogranin A-koncentrationen låg däremot inom nedre delen av referensintervallet.

Parathormonkoncentrationen var normaliserad efter halsoperationen. Proaktinkoncentrationen var lätt förhöjd tydande på incipient hypofyssjukdom.

tion av kortikotropin (ACTH), ledande till Cushingsyndrom, och patienter vars tumörer visade tecken på hög proliferation [1]. Kliniskt betyder detta att många patienter kan ha latent sjukdom även efter kurativt syftande kirurgi, vilket kräver regelbunden kontroll med tumörmarkörer (kromogranin A och gastrin) och radiologiska undersökningar.

**Sporadiska och ärftliga tumörformer.** Flertalet gastrinom är sporadiska. Upp till 1/3 av fallen är emellertid ärftliga. Gastrinom är också den vanligaste formen av endokrin pankreastumör (54 procent) vid multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1), en ärftlig sjukdom med tumörbildning i endokrina pankreas, paratyreoidea och hypofys.

**Ökade krav på diagnostiken.** Den ökade medvetenheten på senare tid om möjligheten av neuroendokrin buktumör som orsak till bukbesvär medför att dessa patienter kan diagnostiseras tidigare under sjukdomsförloppet, vilket ställer ökade krav på laboratoriediagnostiken [18].

## Diagnostiska metoder

Metoder för diagnostik och terapiuppföljning av gastrinom är:

- funktionella: mätning av gastrin i serum eller plasma, och av kromogranin A i plasma. I oklara fall mäts gastrin i blodprov tagna i samband med stimuleringsundersökning (kalciuminfusion eller sekretininjektion).
- topografiska: skintigrafi baserad

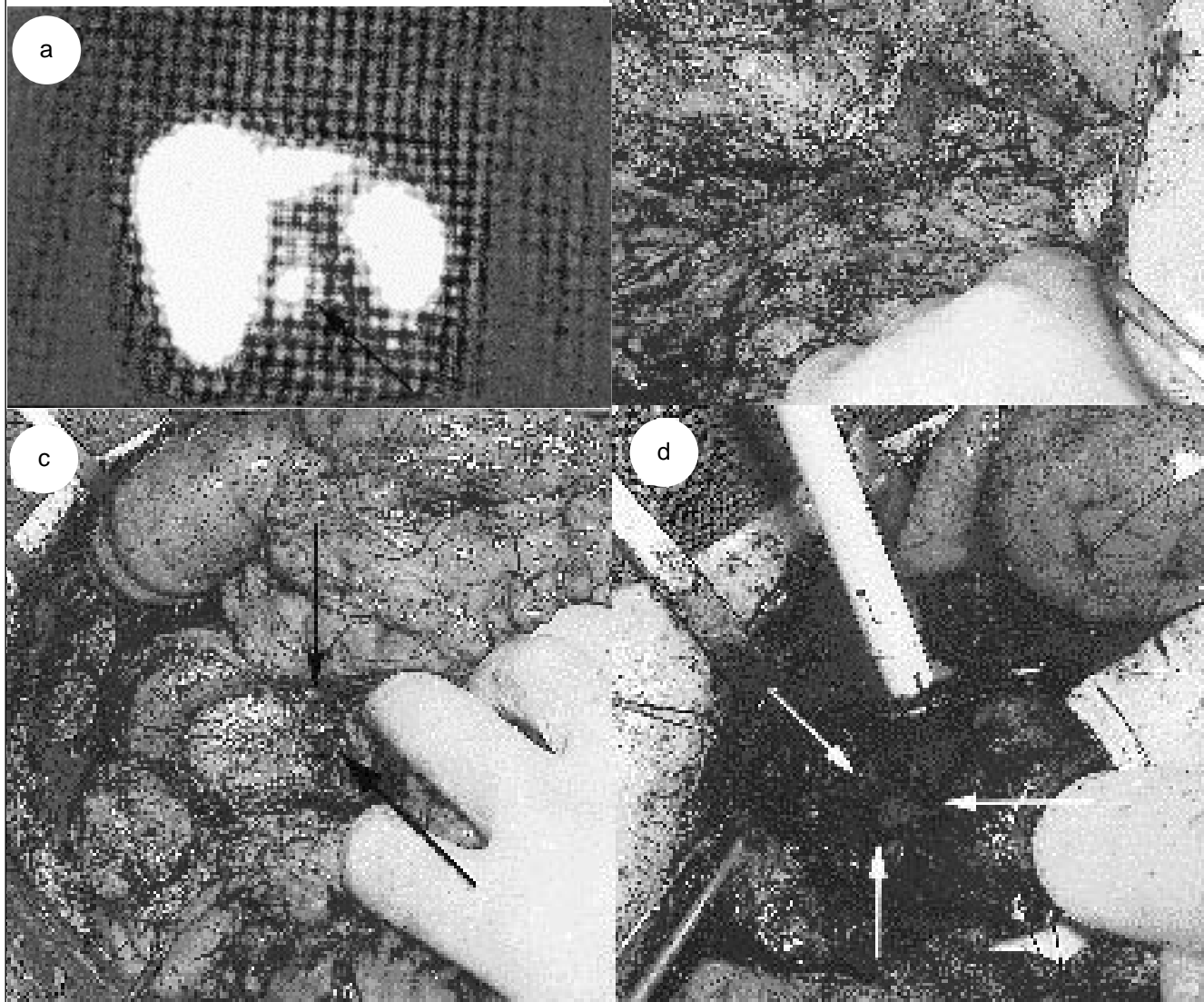
på bindning av <sup>111</sup>In-märkt somatostatinanalog (oktreotid) till somatostatint receptorer, röntgendiagnostiska metoder (angiografi, datortomografi, magnetkamera), ultraljud (endoskopiskt, intraoperativt) samt selektiv venkateterisering med gastrinmätning. Framför allt har intresset på senare tid knutits till de skintigrafiska metoderna på grund av deras höga diagnostiska sensitivitet [19]. Eftersom den diagnostiska specificiteten emellertid är suboptimal (12 procent falskt positiva resultat iaktogs i en aktuell studie [20]) krävs ofta även andra lokaliseringstekniker [21-26]. Kombinationen av oktreotidskintigrafi och endoskopiskt ultraljud vid gastrinom har givit korrekt preoperativ lokalisering hos ca 90 procent av patienterna.

De duodenala gastrinomen kan vara mycket små (se fallbeskrivningen i rutan och Figur 2). Duodenotomi och palpation är därför den känsligaste intraoperativa tekniken.

## Differentialdiagnostik

Förhöjd koncentration av gastrin i serum eller plasma kan uppkomma genom flera mekanismer. Framför allt är det viktigt att skilja mellan ovanliga orsaker, som gastrinom och neuroendokrina tumörer med multipel hormonproduktion, och mer vanligt förekommande orsaker, som kronisk atrofisk gastrit [27, 28], bakteriell inflammation i antrumslemhinnan, framför allt genom *Helicobacter pylori* [29], och behandling med läkemedel som hämmar parietalcellernas protonpump. Eftersom pre-

**Figur 2.** Skintigrafiska och peroperativa fynd hos en 55-årig man med MEN 1 (se fallbeskrivningen).



valensen av atrofisk gastrit ökar med åldern är svårigheterna att bedöma mätvärdena för gastrin större hos äldre patienter. Den åldersrelaterade övre referensintervallsgårnsen är således högre än den hälsorelaterade referensintervallsgårnsen hos de äldre.

### Skilda mätmetoder

Skilda antisera för immunkemisk mätning av gastrin skiljer i sin reaktivitet mellan de olika gastrinformerna. Det är oklart i vilken utsträckning skilda metoder kan påvisa intermediärerna i gastrinsyntesen, vilka kan förekomma i blodbanan hos patienter med gastrinproducerande tumör.

I EQUALIS-programmet har betydande skillnader kunnat ses mellan metoderna för gastrinmätning (EQUALIS

= External Quality Assurance in Laboratory Medicine in Sweden [30]). Det känns därför angeläget att framhålla de ökade diagnostiska möjligheter som erbjuds vid Rigshospitalet i Köpenhamn. Här har professor Jens Rehfeld och medarbetare utvecklat metodik för mätning av gastriner oavsett molekylstorlek. Denna sk processing-independent analysis, PIA, bygger på användning av ett antiserum som känner igen en för gastriner gemensam del av molekylerna [31, 32].

Även för mätning av kromogranin A finns flera bestämmingsmetoder. En metod bygger på användningen av antiserum mot ett fragment från peptiden [10]. Andra metoder baseras på antisera mot den kompletta molekylerna [33-37]. Rehfelds grupp utvecklar för när-

varande en PIA-metod för kromograninmätning [pers medd 1999].

### Tolkningsproblem

Viktig för tolkningen av mätvärden för sådana tumörmarkörer som huvudsakligen utsöndras genom njurarna, som kromogranin A, är samtidig bestämning av glomerulusfiltrationen, eventuellt indirekt genom mätning av cystatin C i serum. Med tanke på inverkan av födointag på gastrininsöndringen är det viktigt att patienten är fastande vid provtagningen.

I flertalet fall av gastrinom upptäckta vid utredning av Zollinger-Ellisonssyndrom ses klart förhöjda koncentrationer av gastrin med gängse mätmetoder för serum eller plasma. Emellertid finns flera fall rapporterade där mätvär-

dena varit marginellt förhöjda, eller till och med legat inom referensintervallen. Detta kan tillskrivas såväl förekomst av små duodenala gastrinom som tumörproducerade gastrinens molekylära heterogenitet. Ett illustrativt fall, där diagnosen först erhöles genom PIA, rapporterades för några år sedan [38].

Vid uppföljningen av MEN 1-gastrinom kan stora krav ställas på såväl den biokemiska som den topografiska diagnostiken. Efter pankreasresektion på grund av tumör följs patienten med regelbunden provtagning i syfte att detektera eventuell progression av mikroadenom till manifest större tumör i kvarvarande pankreas (se fallbeskrivningen).

### Rekommendationer

Allmänläkare bör skicka patienter med symtomatologi som vid gastrinom till sjukhus för utredning. Dessförinnan är det motiverat att beställa mätning av dels gastrin i serum eller plasma, dels kromogranin A i plasma. De nämnda preanalytiska variablerna bör hållas i minnet vid tolkningen av mätvärdena.

Mot bakgrund av de stora metodbetingade variationerna i mätvärden för gastrin och den eventuella förekomsten av cirkulerande biosyntesintermediärer kan anledning finnas att skicka prov för PIA («fS-gastriner, totalt») i oklara fall av misstänkt gastrinproducerande tumör där hemmalaboratoriets mätningar inte varit utslagsgivande. Enklast sker detta genom kontakt med det lokala laboratoriet, som förmedlar provet till professor Jens Rehfeld vid Rigshospitalets kemiska avdelning i Köpenhamn.

### Referenser

1. Jensen RT. Natural history of digestive endocrine tumors. In: Mignon M, Colombel JF, eds. Recent advances in the pathophysiology and management of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors. Montrouge: John Libbey, 1999: 192-219.
2. Sawada M, Dickinson CJ. The G cell. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 273-98.
3. Rehfeld JF, van Solinge WW. The tumor biology of gastrin and cholecystokinin. *Adv Cancer Res* 1994; 63: 295-347.
4. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998; 78: 1087-108.
5. Jensen S, Borch K, Hilsted L, Rehfeld JF. Progastrin processing during antral G-cell hypersecretion in humans. *Gastroenterology* 1989; 96: 1063-70.
6. Stepan VM, Sawada M, Todisco A, Dickinson CJ. Glycine-extended gastrin exerts growth-promoting effects on human colon cancer cells. *Mol Med* 1999; 5: 147-59.
7. Öberg K. Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med* 1997; 70: 501-8.
8. Goebel SU, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas. *Cancer* 1999; 85: 1470-83.

9. Ahlman H, Wängberg B, Nilsson O, Johansson BG, Jacobsson A, Lindstedt G. Kromogranin A: en »ny» tumörmarkör. *Klinisk Kemi i Norden* 1996; 8(2): 45-52.
10. Hirschowitz BI. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (4 Suppl): 44S-50S.
11. Norton JA. Gastrinoma: advances in localization and treatment. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 845-61.
12. Soga J, Yakuwa Y. The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 77-85.
13. Larkin CJ, Ardill JE, Johnston CF, Collins JS, Buchanan KD. Gastrinomas and the change in their presentation and management in Northern Ireland, UK, from 1970 to 1996. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 947-52.
14. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 26-34.
15. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999; 40: 539-53.
16. Lindstedt G, Olbe L, Kilander AF, Armbrrecht U, Jagenburg R, Runsteen D et al. Analytical and clinical evaluation of a radioimmunoassay for gastrin. *Clin Chem* 1985; 31: 76-82.
17. Lindgren A. On the diagnosis of cobalamin malabsorption. With special reference to the identification of patients in whom substitution treatment is warranted [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet, 1998: 1-71.
18. Bardram L, Rehfeld JF. Processing-independent radioimmunoanalysis: a general analytical principle applied to progastrin and its products. *Anal Biochem* 1988; 175: 537-43.
19. Rehfeld JF, Bardram L. Processing-independent analysis (PIA) – a new diagnostic tool. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51 (Suppl 204): 9-16.
20. Stridsberg M. The use of chromogranin, synaptophysin and islet amyloid polypeptide as markers for neuroendocrine tumours. *Ups J Med Sci* 1995; 100: 169-99.
21. Zimmer T, Stölzel U, Bäcker M, Fett U, Foss HD, Riecken EO et al. Brief report: a duodenal gastrinoma in a patient with diarrhea and normal serum gastrin concentrations. *N Engl J Med* 1995; 333: 634-6.

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

### Summary

#### Laboratory diagnosis of gastrinoma Nordic collaboration can make for better care

Rolf Ekman, Per Fernlund, Rosanne Forberg, Anders Isaksson, Göran Lindstedt, Kristoffer Hellsing, Håkan Ahlman

*Läkartidningen* 2000; 97: 4001-5.

Measurement of gastrin in serum or plasma in patients with gastrinoma may be complicated by the presence of circulating biosynthetic intermediates which may not be detected by commonly available immunoassays. In contrast, the «processing-independent analysis» of gastrins developed by professor Jens Rehfeld et al in Copenhagen detects gastrin forms irrespective of their size. The authors review gastrinoma pathophysiology, the biochemistry of gastrin and other biomarkers of gastrinoma, the differential diagnosis of hypergastrinemia as well as other methods currently employed in the workup of gastrinoma patients, and illustrate with a clinical case.

*Correspondence:* Göran Lindstedt, Dept of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.

*E-mail:* goran.lindstedt.gu@telia.com