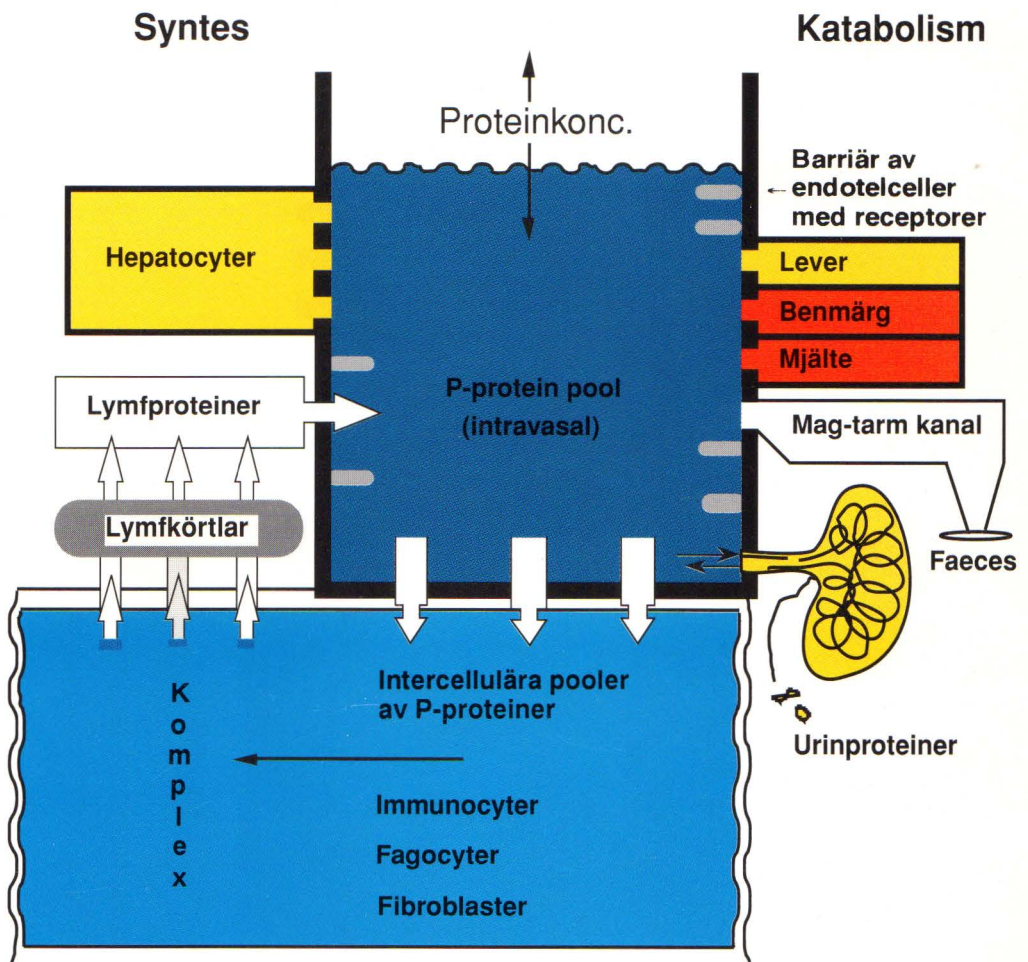


Klinisk Kemi i Norden

PATOFYSIOLOGISK TOLKNING AV RESULTAT VID ANALYS AV PLASMAPROTEINER



Patofysiologisk tolkning av resultat vid analys av plasma proteiner

Carl-Bertil Laurell

**Professor em
Institutionen för klinisk kemi
Universitetssjukhuset i Malmö**

Volym 7, Supplement 1, 1995

Denna skrift inleds med en kort översikt över plasmaproteinernas syntes och fördelning mellan olika vätskepooler och deras homeostas hos friska och sjuka.

Vanligen beställs p-elektrofores för att överblicka omsättningsläget för patientens p-proteiner. Laboratoriet utför kvantitativa analyser på de dominerande p-proteinerna och kompletterar detta med en kvalitativ elektroforetisk analys av patientens plasmaproteiner. Huvudavsnittet behandlar hur analysresultaten kan tolkas mot bakgrund av tillgänglig information om patienten.

Figur 1 nedan visar schematiskt hur enskilda proteins koncentration är beroende

1. av hastigheten för deras syntes i förhållande till deras katabolism, och
2. av plasmavolymen resp extracellulära vätskepoolers storlek samt
3. av flödet mellan extra- och intravaskulära vätskepooler.

Hydrostatiskt betingade öknings i koncentration av plasmaproteiner är vanligen av storleksordningen 10% vid övergång från stående till liggande.

I öppen vård tas blodproven i sittande men vanligen i liggande i slutna vård. Detta gör att vätskelabila individer få klart lägre värden på plasmaproteiner morgonen efter intagning i slutna vård.

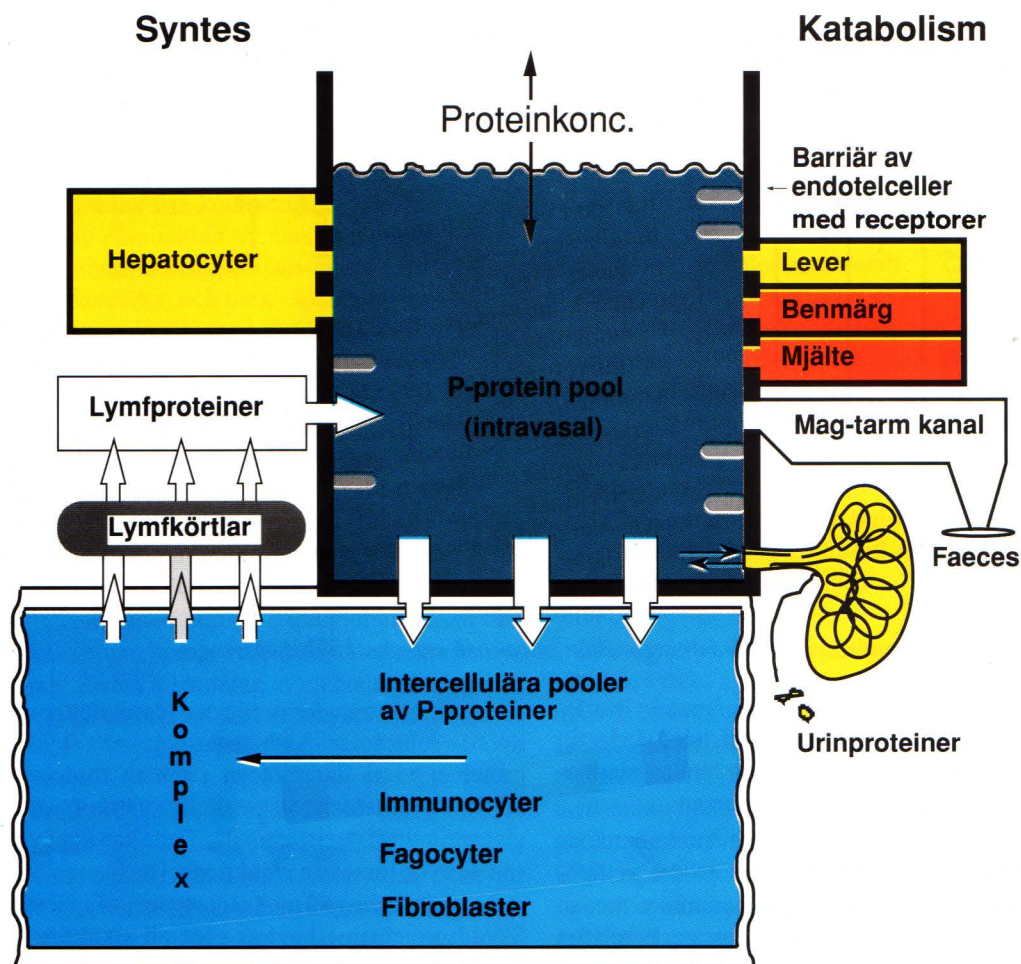


Fig 1. Schematisk översikt av faktorer som inverkar på koncentrationen i plasma av olika proteiner.

Proteinernas fördelning mellan de intra- och extravaskulära vätskepoolerna beror främst på olika proteiners hydrodynamiska volym. Denna är nära relaterad till deras molekylvikter. Fördelningen influeras också av enskilda proteiners ytladdning i förhållande till den negativa laddningen hos de endotelcellstäckta membran som passerar under cirkulationen genom kapillärsystemen.

deras skilda biologiska funktioner. Så återfinns den helt dominerande massan av koagulationskaskadens- och antikoagulationskaskadens proteiner inom kärlsystemet med undantag för protrombin. Samma förhållande gäller för chylomikroner och deras degraderings- och omvandlingsprodukter VLDL, IDL, LDL som med hjälp av endotel- resp. hepatocytbundna lipaser och co-faktorer svarar för

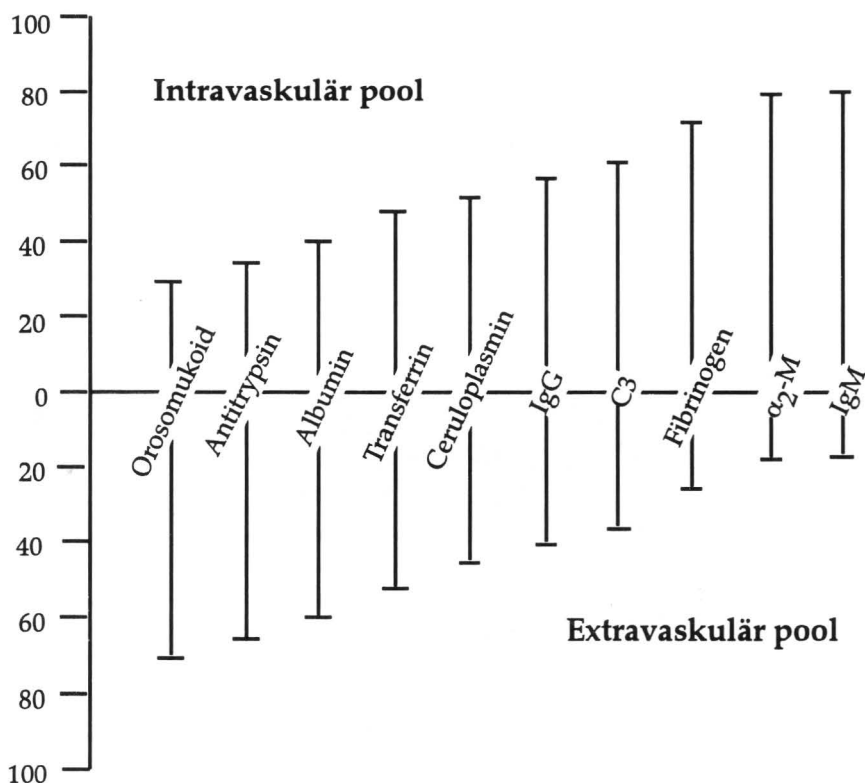


Fig 2. Olika plasmaproteinernas fördelning mellan intra- och extravaskulära vätskor.

Figur 2 återger approximativt hur molekylstorleken hos olika plasmaproteiner (jmf. tab.2) leder till stora skillnader i deras fördelning mellan plasmarummet och de extracellulära rummen.

Upp mot 90% av de största plasmaproteinererna ex IgM, fibrinogen, fibronectin och en del av lipo-proteinerna kvarhålls i plasmarummet medan massan av små och medelstora proteiner är relativt jämnt fördelade mellan plasma och andra extracellulära vätskor med viss övervikt i de sistnämnda. Olika proteiners skilda fördelning förefaller inte bara återspegla skilda storlek utan också

transport och transformering av plasmafetter och lipofila substanser. Andra transport- och skyddsproteiner visar däremot en jämnare fördelning mellan de intra- och extravaskulära vätskorna med viss anrikning i de sistnämnda. Detta kan uppfattas som uttryck för viktiga funktioner i de intercellulära rummen i samspel med olika typer av fagocyter. Skyddsproteinerna hindrar generell spridning av aktiva enzymer som frisätts intercellulärt vid celledöd och vid aktivering av olika typer fagocyter. De enzym-hämmarkomplex som då bildas elimineras till sin huvuddel vid den intercellulära vätskans

passage genom lymfkörtelstationerna under återtransporten till stora kretsloppet.

Detta gör att förhållandet mellan olika proteiners koncentration i plasma ger begränsad information om de dramatiska händelseförlopp som kan ha utspelats lokalt i extracellulära rum.

Huvudparten av plasmaproteinerna förutom immunglobulinerna syntetiseras av hepatocyterna. De secerneras via Golgi-apparaten direkt ut i leverns Disseska rum med direkt förbindelse till plasmarummet. Ingen molekylsilsbarriär finns mellan hepatocyterna och plasmarummet för partiklar som är mindre än blodets formade element (celler). Detta möjliggör snabbare makromolekylära utbyten mellan hepatocyter och plasma än i flertalet organsystem där kapillärernas endotelcellsmembraner förhindrar snabba utbyten av makromolekyler mellan plasma och intercellulär vätska i kontakt med respektive organs parenkymceller.

Snabba utbytessystem med "öppna kapillärer" som i *levern* finns endast i *mjälte* och i *benmärg* (Fig1). Denna fria kommunikation ger möjlighet till snabb elimination av makromolekylära komplex ur plasma via specifika membranreceptorer och retikelceller, och t. ex. snabbt utbyte av bl a. järn (Fe-transferrin) med erytro- och myelopoiesens celler. Den innebär också en öppen transportväg för benmärgens utmognade celler in i blodbanan.

Det öppna kapillärsystemet i benmärgen medför däremot att en del av de röda blodkroppar som går under i benmärgen under slutfasen av sin utmognad - den "ineffektiva erytropoesen"- frisätter sitt hemoglobin direkt ut i plasmarummet. Denna "benmärgshemolys" leder till att cirka hälften av den dagligen normalt bildade haptoglobinmassan förbrukas genom komplexbindning med detta hemoglobin. Redan inbindning av en hemoglobindimer (Hb/2) till en haptoglobinmolekyl räcker för att det bildade komplexet skall elimineras inom några minuter.

För mjälten gäller däremot att åldrade röda blodkroppar som passerar in i dess kärlträd kan shuntas av från cirkulationen och destrueras utan att hemoglobinet töms ut i plasmarummet. Inget hemoglobin frisätts heller in i plasmarummet vid de äldsta röda blodkropparnas destruktions i leverns sinusoider där åldrade röda blodkroppar bryts ned på analogt sätt.

Vid utvärdering av värden på haptoglobin i plasma

måste man därför beakta den erytropoetiska aktiviteten hos patienten. Inflammation – särskilt akut – ger upphov till hämmad erytropoes – och därför till minskat hemoglobinutsläpp i plasma. Omvänt leder ökad erytropoes till ökad konsumtion av haptoglobin.

Ändringar av den *normala balansen mellan syntes och katabolism* för ett protein återspeglas av respektive proteiners koncentration i plasma. Allmänt gäller att det inte finns något snabbt fungerande "feed-back" system med automatiskt ökande syntes vid ökande katabolism, vid externa förluster eller vid ökning av den extracellulära vätskevolymen.

Det enda men viktiga undantaget från denna regel representerar serumalbumin vars synteshastighet moduleras väsentligt av ändringar av det kolloidosmotiska trycket i leverns Disseska rum.

Albumin är det plasmaprotein vars koncentration under hälsa uppvisar den lägsta variationskoefficienten samtidigt som albumin förekommer med störst massa. Dess omsättning är långsam med en halveringstid (T/2) på c:a 3 veckor, dvs dess koncentration sjunker till hälften först efter 3 veckor om t ex syntesen blockeras totalt.

Albuminsyntes och erytropoes är två aminosyrekrävande processer som båda bromsas mycket påtagligt vid akuta inflammationer när bl a syntes av akuta fas proteiner prioriteras som följd av ökad frisättning av cytokiner (interleukiner).

Den sänkning av albuminets koncentration i plasma som ofta iakttas redan efter ett dygn vid ett akut, inflammatoriskt tillstånd ex postoperativt, beror främst på ändrad intra-till extravasal fördelning av albumin som följd av ökad kapillär permeabilitet.

Inflammation – både septisk och aseptisk – leder till ökad syntes av s.k. akuta fasproteiner via ökad transskription av respektive proteins mRNA. Detta återspeglas snabbast i plasma som en ökning av C-reaktivt protein (CRP) därför att detta protein normalt endast finns i plasma som ett spårprotein (< 10 mg/L). Redan 6-8 hr efter en feberdebut uppvisar CRP en patologiskt hög koncentration i plasma. En sannolikt lika snabbt ökad bildning sker för α_1 -antikymotrypsins mRNA men ändringen av detta proteins koncentration i plasma blir inte lika dramatisk då dess basala syntes är mycket högre än den för CRP. Den skyddsfunktion(?) som aktiveras via ökad CRP-koncentration är ofullständigt klarlagd.

Inflammatoriska mediatorer

Komplementfaktorer	Opsonisering, kemotaxis
C-reaktivt protein	Opsonisering, komplementaktivering
Faktor VIII	Fibrin- fibronektinutfällning
Plasminogen	Fibrinolys

Proteashämmare

Antitrombin III	Antitrombin III, Protein C m.fl.
Komplementsystemets	C ₁ -esterasinhämbare m.fl.
α_1 -Antitrypsin	Elastas, kollagenas
α_1 -Antikymotrypsin	Katepsin G
α_2 -Makroglobulin	Polyvalent hämmare
Metallo- och thiolproteinshämmare	Korresponderande proteaser

Immunoregulatorer

Orosomukoid	Monocyttaktivering?
-------------	---------------------

Stegringen av α_1 -antikymotrypsin uppfattas som snabb mobilisering extra- och intravaskulärt av denna multipotenta proteashämmare för att förhindra generell spridning av proteaser från aktiverade fagocyter. Redan ett dygn efter att feber utvecklats börjar α_1 -antikymotrypsin uppvisa förhöjd nivå i plasma. Ett halvt dygn senare når nivåerna för α_1 -antitrypsin, orosomukoid och haptoglobin de övre normalnivåerna liksom fibrinogen vilket leder till stigande SR-reaktion. Vanligen nöjer man sig med att analysera CRP, α_1 -antitrypsin, orosomukoid och haptoglobin för att definiera typ och grad av inflammatorisk reaktion.

CRP svarar snabbast på celldöd men går också fortast i regress med en halveringstid under ett dygn. CRP-svaret på det operativa ingreppet skall normalt börja gå i regress redan under 4. de dygnet vid okomplicerat efterförlopp. Kvarstående eller stigande högt CRP-värde indikerar postoperativ komplikation.

Vid akuta bakteriella infektioner fås mer påtaglig och regelbunden CRP-stegring än vid akuta virusinfektioner.

För att spåra och definiera typen av inflammatoriskt svar användes ofta analys av en triad proteiner: α_1 -antitrypsin, orosomukoid och haptoglobin.

bin. Av dessa har orosomukoidens funktion ännu ej klarlagts trots att proteinet varit känt och studerat längst. Dess syntes ökar mest regelbundet vid inflammation. Orosomukoidens höga polysackaridhalt gör att det normalt ej låter sig påvisas tydligt vid proteinfärgning efter elektrofores. Först vid en fördubblad koncentration börjar orosomukoid sätta ut bandet för α_1 -antitrypsin på anodala sidan.

Infektioner och cellnekroser leder till ökad bildning och mobilisering av proteasladdade granulocyter och makrofager. Deras dagligen omsatta massa utgör redan normalt c:a 0,1 L. För att inaktivera denna mängd proteaser fordras mer proteashämmare än som normalt finns i hela den extracellulära vätskan. Bakgrunden tycks vara att huvudmassan fagocyter successivt vandrar ut genom slemhinnorna i digestionskanalen och andningsvägarna där de nekrotiseras, om de inte dessförinnan mött något som inducerat frisättning av proteaser. Proteashämmarnas funktion i de extracellulära vätskorna tycks främst vara att begränsa radien för de intracellulära proteasernas aktivitet om de av någon anledning secernerats ut i extracellulärt rum.

Vi har anledning förmoda att proteashämmarnas aktivitet i extracellulära vätskor vid inflammation borde öka mindre än andra akuta fasproteiner i de

extracellulära rummen om massan aktiverade fagocyter ökar påtagligt. Ett exempel på detta är sjukdomar som åtföljes av utbredd inflammation i kärl och stödjevävnader (polyangeiter, polyartriter, erythema nodosum m.fl.).

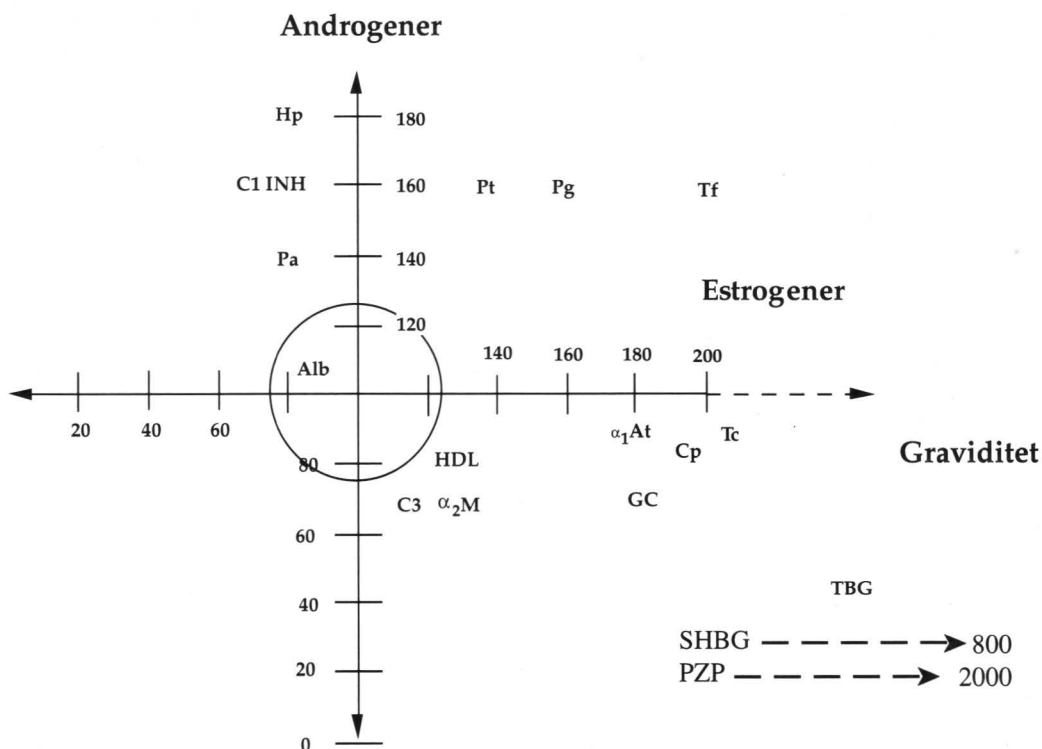
Ändrad steroidbalans.

För att utvärdera innebörden av plasmaproteinmönstret fordras tillgång till information om individens steroidbalans är förändrad ex. genom be-

handling med kortikosteroidanaloger (prednisolon, dexametason m.fl.). Dessa pressar ned den inflammatoriska reaktionens intensitet. En bireaktion är en påtagligt dämpad aktivitet hos immunocyterna särskilt deras IgG-bildning.

Både androgen- och estrogenanaloger påverkar plasmanivåerna för en serie av plasmaproteinerna främst dem med en normalt relativ låg koncentration i plasma. Detta återges schematiskt på fig 3.

Fig 3a. Effekten på koncentrationen av plasmaproteiner med androgen- resp estrogenkänslig homeostas vid peroral tillförsel av respektive typ av steroider.



Förkortningar: Hp (haptoglobin), C1 INH (C1-esteras inhibitor), Pa (prealbumin), α_1 At (α_1 -antitrypsin), Cp (ceruloplasmin), Tc (transkortin), α_2 -M (α_2 -makroglobulin), GC (group specific globulin), TBG (tyroxinbindande globulin), SHBG (sexuallhormonbindande globulin), PZP (pregnancy zone protein), Pt (protrombin), Pg (plasminogen och Tf (transferrin).

Graviditet inducerar olika plasmaproteiners homeostas procentuellt mycket olika. Somliga proteiner når max-nivå redan under 1:a trimestern medan andras koncentration stiger mer eller mindre kontinuerligt ända till partus. (jmf. fig 3b)

Graviditet utgör en endokrin revolution som i stort ger samma typ av plasmaproteinsvar som den vid peroralt administrerade estrogenanaloger ex. "p-piller". Med de låga doser som användes blir effekterna blott antydda. Vid behandling av prostatacancer med estrogenanaloger peroralt uppnås snarlika plasmaproteinförändringar med dem som ses vid graviditet.

Kroppsbyggare som brukar androgenanaloger får förändringar som antyds i fig 3. bl a haptoglobinstegring och ökad koncentration av C1-esteras hämmare. Det sistnämnda är mycket positivt för individer med ärftlig brist av denna hämmare då behandlingen gör dem symptomfria.

eller polypeptider. Dessa aktiverar immunocyterna till proliferation, differentiering och sekretion av specifika immunglobuliner. Dessa indelas i klasser efter sin struktur.

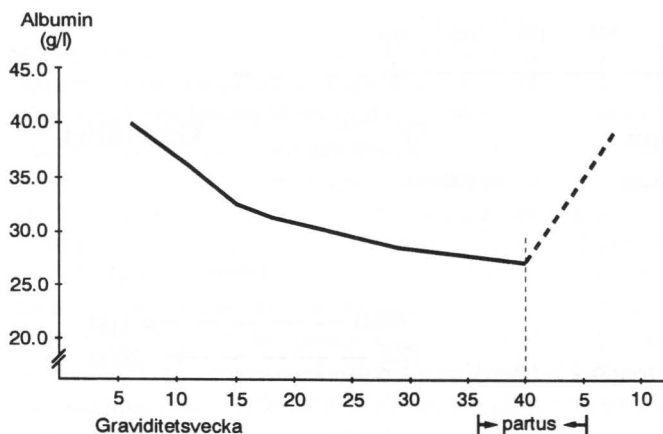
IgM-molekyler utgör det tidigast påvisbara svaret på ett exogent stimulus. IgA-klassen representerar främst slemhinneskyddet och IgG det dominerande långsiktigt fungerande avvärjningssvaret. Immunocyter är också de enda plasmaprotein producerande celler som kan undergå malign transformation och bibehålla sin sekretion av ett cellspecifikt immunglobulin. M-komponent användes som samlingsbegrepp för det vanligen homogena sekretoriska proteinet från en mer eller mindre maligniserad immunocytklon som producerar sitt specifika protein i så stor massa att det börjar avteckna sig som ett tunt, extra band vid elektroforetisk analys (> 0,1 g/L).

Klinisk komparativ agarosgelelektrofores

Denna utföres som komplement till kvantitativ analys av ett mer eller mindre stort batteri plasmaproteiner.

Målsättningen är

Fig 3b. Albumin under graviditet



- 1 att jämföra *mobiliteten* hos de elektroforetiska huvudkomponenterna i olika sera då de analyseras bredvid varandra (komparativ elektrofores)
- 2 att *jämföra elektroforesbandens intensitet* med erhållna *kvantitativa värden*. Man uppskattar om de numeriska värdena äro av rätt storleksordning.
- 3 att *semikvantitativt värdera om enskilda proteiner* som ej bestämts med specifik analytik förefaller finnas i normal koncentration.
- 4 att *värdera om immunglobulinernas elektroforetiska fördelning* – förefaller överensstämma med koncentrationen för Ig tillhörande olika klasser.

Immunglobulinerna utgör en grupp skyddsproteiner med en från övriga plasmaproteiner helt artskild reglering. Deras ursprung – immunocyterna – är för sin tillväxt och sekretion avhängig av stimulering via exogena, artfrämmande makromolekyler

ad 1

Atypisk position eller teckning av banden som ej utan vidare kan förklaras av numeriska värden på komponenter i motsvarande zon.

Prealbumin-zonen. En relativ bred och något

diffust avgränsad zon kan här orsakas av HDL vid högggradig lipolys. Samma typ av fynd fås om plasma försätts till 0,1% med SDS, då man önskar klara upp en diffus färgning i zonen mellan albumin och α_1 -antitrypsinbanden. Orsakas denna av ökad HDL-koncentration – vanligen fallet – så får denna heterogena lipoproteinfraktionen mer negativ laddning. Av plasmaproteinerna har HDL högst affinitet för SDS.

Albumin-zonen. Denna kan uppvisa fördubbling eller breddökning i anodal eller katodal riktning. Detta har förvärvade eller genetiska orsaker. De vanligare, anodala varianterna beror oftast på inbindning av läkemedel. Efter parenteral tillförsel av penicilliner bildas ett kovalent komplex som har samma halveringstid som normala albuminmolekyler men en extra negativ laddning, varför den atypiska utsuddningen i anodal riktning syns i veckor. Hyperbilirubinemi ger också en anodal utsuddning av albuminet.

Ett 20-tal genetiska albuminvarianter orsakade av substitutioner som ger en eller två plus- eller minusladdningar har fastställts till sin natur genom sekvensering. En laddningsenhet ger vid standard-elektrofores endast en breddökning av fraktionen men två ger fördubbling (klassisk bisalbuminemi). Ses bara en misstänkt breddökning bör elektroforesen köras om efter en spädning av plasma 1/10. Den lägre koncentrationen gör då att två skilda fraktioner kan iakttas. I flertalet fall med genetiskt inducerad albuminfördubbling är de två fraktionerna av samma storleksordning vilket inte brukar vara fallet vid terapeutiskt inducerad albumin-atypi.

Zonen albumin till α_1 -antitrypsin. Ökad intensitet återspeglar hög HDL-koncentration. Denna heterogena proteinfamilj kan färga in hela denna zon eller uppvisa ett intensitetsmaximum förskjutet in över α_1 -antitrypsinbandet.

Extraband i zonen ses vanligen hos heterozygoter för någon variant av α_1 -antitrypsin, varvid två jämnlika band eller ett breddökat band iakttages. Värdet på α_1 -antitrypsin återspeglar om det atypiska bandet beror på en genetiskt orsakad fördubbling eller ej. I zonen strax anodalt om α_1 -bandet kan i sällsynta fall α -fetoprotein observeras om patienten har en aktiv levercancer.

Utsuddning och breddökning av α_1 -antitrypsinbandet i anodal riktning fås vid kraftiga tecken på inflammation då även orosomukoiden börjar

svara för viss färgbindning. Detta protein syns inte vid den normala färgningen med bromfenolblått då det höga antalet sura polysackarider på molekylytan gör få ställen för inbindning av färgen.

Zonen mellan α_1 -antitrypsin och α_2 -makroglobulin. Här observeras i det anodala avsnittet olika band som orsakas av mutationer av α_1 -antitrypsinets gen. Om tveksamhet råder om orsaken (bandintensiteten passar dåligt med värdet för α_1 -antitrypsin) tillgripes immunfixation eller isoelektrisk fokusering för typning av α_1 -antitrypsin.

I denna zon kan ibland även komplex mellan albumin och kappa-kedjor iakttas hos myelompatienter. Dessa komplex är reduktionskänsliga och försvinner vid tillsats av 0,02 mol/L merkapto-etenol.

Den normalt synliga enkla eller dubbla, tunna bandskärpningen anodalt om α_2 -makroglobulins front representerar GC-globulins genetiska varianter. Här vandrar också α_1 -antikymotrypsin och inter- α -trypsininhibitor, men båda dessa binder färgen dåligt. En kraftigare infärgning än normalt i denna zon ger haptoglobin av typ 1:1. Detta protein förflyttas lätt ur zonen genom tillsats av hemoglobin i minst halv ekvimolär mängd.

Lätta Ig-kedjor kan förekomma i hela denna zon. De suraste, kompletta M-komponenterna av klass IgA kan i sällsynta fall hittas ända fram i inter-alfazonens anodala del.

Alfa-2-zonen. Denna är normalt relativt kraftigt färgad tack vare en komplex sammansättning av flera proteiner där α_2 -makroglobulin och haptoglobiner finns i högst koncentration (jmf. tab.2). Dominerar α_2 -makroglobulin genom hög koncentration blir den anodala teckningen skarp och intensiv. Vid lätt hemolytiskt inslag i provet flyttas haptoglobin 2-1 och 2-2 in i α_2 - β_1 -zonen tack vare HpHb-komplexens lägre mobilitet. Detta fynd är alltid sekundärt till *in vitro* hemolys vid eller efter provtagningen. Komplexbindningen gör att haptoglobinvärdet blir osäkert då en del antigena "sites" blockeras av hemoglobinet. Vid påtaglig *in vitro* hemolys ger det fria hemoglobinet ett band strax anodalt om transferrinet, där det dåligt färgbara hemopexinet vandrar.

Mitt i α_2 - β_1 -zonen syns fibronektinet normalt som ett tunnt band i plasma-, men inte i serumprov, då hälften där bundits till fibrinet.

Transferrin-zonen. I dess framkant kan C3c upp-

träda som en in vitro uppkommen konverteringsprodukt. Detta iakttages främst i *serumprov*. Samtidigt iakttagers man då att det normala C3-bandet är minskat. Transferrinbandet är normalt distinkt om inte LDL-fraktionen råkar sammanfalla.

Genetiska transferrinvarianter ger vanligen breddökat transferrinband. Att det rör sig om två likstora, distinkt tecknade fraktioner framgår om elektroforesiden fördubblas så att albuminet försvinner ned i bryggan. Med immunfixation kan de båda bandens transferrinidentitet fastställas.

I zonen från transferrin till provets applikationsplats hittas oftast de monoklonala, fria lätta Ig-kedjorna.

C3-zonen. Dess intensitet återspeglar normalt C3:s koncentration. Vid hyperlipidemi kan LDL-fraktionen bredda C3-bandet i anodal eller katodal riktning. I stort vandrar LDL långsammare ju högre dess massa är. Sura komponenter i agarosen gör att LDL-fraktionen vandrar som en antydd månskära med spetsarna riktade mot anoden. Låga C3-värden ses ej sällan som följd av mutationer, vid ökad komplementaktivering och hos heterozygoter för

C3-brist.

Fördubbling eller breddökning av C3-bandet är inte helt ovanligt sekundärt till en mutation. Dubbelbandens natur avslöjas bäst som för transferrin genom förlängning av elektroforesiden och efterföljande immunfixation.

Fibrinogenzonens utseende domineras helt av fibrinogenet som normalt vandrar med en fraktion motsvarande 10-20 %. Teoretiskt kan en liten M-komponent dölja sig bakom fibrinogenbandet. Vid atypisk bredd på zonen i ena eller andra riktningen bör man fälla ut fibrinogenet med trombin varefter elektroforesen förnyas.

Igammazonen hittas ofta bandskärpningar av Ig-klass eller av fri L-kedja vilkas natur utreds vid misstanke på monoklonalitet.

Ca 1 cm katodalt om applikationsslitten hittar man det band som kan orsakas av CRP i koncentration över 0,5 g/L. Ännu mer katodalt uppträder vid monocytleukemi ett tunt band motsvarande lysozym, men då det vandrar mer katodalt än långsamt Ig riskerar man att det förloras i elektroforesbryggan.

Protein	Mol.v. (kDa)	g/L	Elf. zon	T/2 d
Transtyretin	55	0,3	prealb.	1
Albumin	66,5	44	alb.	20
(Orosomukoid)	45	(0,8)		5
High density lipoprot.	200	(1)		(5)
α_1 -antitrypsin	54	1,3	α_1 -zon	6
(Gc-globulin)	52	(0,3)		-
(Ceruloplasmin)	132	(0,3)		-
(α_1 -antikymotrypsin)	68	(0,5)		-
α_2 -makroglobulin	725	2	α_2 -zon	5
(Antitrombin III)	58	(0,3)		-
(α_2 -HS glykoprotein)	49	(0,65)		-
(C1-esteras INH)	104	(0,25)		-
(Inter- α -trypsin-INH)	160	(0,45)		-
Haptoglobin 1:1, (2:1), (2:2)98, (200), (400)		1,2		5 (4)
HpHb-komplex	135 (>)			(3)
Fibronektin	440	0,35		-
Hemoglobin (69)	-			-
C3c		-		-
(Hemopexin)60	(0,8)		β_1 -zon	
Transferrin	80	2,6		8
Low density lipoprot.	(-)	(2)		(4)
C3	185	1,0	β_2 -zon	-
(C4)	200	(0,23)		-
Fibrinogen	340	3	γ_1 -zon	4
(Vitronektin)(S-protein)	75	(0,3)		-
IgA	(160) +	2,2		6
IgM	(950) +	1,2		10
IgG	150	11		23
(C-reaktivt protein)	105	(< 0,1)	γ_3 -zon	< 1
(C1q)	400	(0,15)		-

Tabell 2. Plasmaproteiner som kan förekomma i tillräckligt hög koncentration för att kunna inverka på de färgade zonerna efter agaroselektrofores. g/L anger normalt medelvärde och () markerar att elektroforesbilden endast påverkas vid påtagligt förhöjd koncentration bl a emedan många är dåliga färgbindare.

ad 4

Man uppskattar med hjälp av bilden efter agarosgelelektrofores om ett förhöjt värde för någon Ig-klass beror på ökad sekretorisk aktivitet från en, några eller många typer av immunocytkloner dvs om monoklonal, oligoklonal eller polyklonal Ig-ökning är sannolik. Den förstnämnda typen av

proliferation blir särskilt sannolik om Ig-koncentrationen ökar för en Ig-klass samtidigt som den minskar för övriga klasser. Vid granskning av elektroforesbilden kan misstanke även väckas om att någon typ av lätt kedja gett upphov till en atypisk fraktion någonstans i elektroforesbilden. Kompletterande analys av kvoten mellan kappa- och lambda-

kedjor i plasma och urin ger ytterligare information om en ökad immunocyttaktivitet sannolikt orsakas av mono- eller polyklonal cellproliferation.

ARBETSFÖRDELNING MELLAN KLINIK OCH LABORATORIUM

Klinikern rekviderar elektroforetisk plasmaproteinanalys och specificerar vanligen ej vilka proteiner som bör analyseras. Laboratorieläkaren leder analysverksamheten och sammanställer analysresultaten. Han har vanligen bäst förutsättningar att tolka dessa ur patofysiologisk synvinkel. Klinikern infogar denna information i sitt diagnostiska pussel respektive terapeutiska kontrollsystem.

Patofysiologisk tolkning av elektroforesbilder och kvantitativa p-proteindata förutsätter:

1. Kunskap om enskilda p-proteiners koncentration och omsättning hos friska och sjuka.
2. Tillgång till patientens elektroforesbild bredvid andras bilder för jämförelse.
3. Kunskap om felkällor vid utförda kvantitativa analyser.
4. Kunskap om patientens ålder och somatiska problem.

Förutsättningarna 1-3 uppfylls av den kliniske kemisten och 4 av den läkare som beställt analysen.

Både den kliniske kemisten och beställaren har var för sig otillfredsställande både information och kunskaper för en adekvat tolkning av analysresultaten.

Optimalt utnyttjande av erhållna analysresultat förutsätter samarbete (pat:s epikris och pat:s labdata bör kunna granskas).

INDIKATIONER OCH BESTÄLLNINGSRUTIN FÖR ANALYS AV PLASMAPROTEINER

Klinikerns *huvudindikationer* för beställning av plasmaproteinanalys (agarosgelelektrofores kompletterad med kvantitering av en grupp proteiner) är följande:

1. "Screening-analys" vid oklara, ofta polysymtomatiska sjukdomsbilder.
"SR-utredning".
2. Utredning av symtom som avmagring, oklar feber, anemi, hyperkalcemi, infektionsbenägenhet, steatorré, ikterus, spontanfrakturer,

ödem, proteinuri, ascites.

3. Uppföljning och terapievaluering av t ex njur-, tarm-, kärl- och bindvävssjukdomar samt av M-komponenter.

Som *krav för* analys med *kommentar av resultaten* bör begäras att beställaren låter provet åtföljas av en remiss, där vissa grunddata om patienten redovisas tillsammans med den frågeställning som utlöst beställningen av analyserna.

Förslag till elektroforesremiss finns på nästa sida. Direkta frågor ställs här till beställaren på punkter, där information om patienten är särskilt viktig.

Motiv för på remissen begärd patientinformation är följande:

Ålder. Referensgränserna för vanligen analyserade proteiner är särskilt avvikande under första levnadsåret. Vuxnas referensområden nås regelbundet först efter puberteten. Frekvensen av Ig-rubbningar är starkt åldersrelaterad.

Kön. Här diskuterade p-proteiner uppvisar ingen påtaglig könsdifferens men graviditet, intag av estrogener (p-piller, substitution) androgener och kortikosteroider (resp analoger) inverkar på flera proteins basnivå.

Sjukhistoriens längd behövs för att utvärdera akuta fasproteiners och immunglobuliners nivå.

Individens temperatur reflekterar intensiteten av inflammatoriska processer (interleukinfrisättningen). Den är korrelerad till akuta fasproteinernas nivå om "lag"-faser för ändringar av deras syntes och katabolism beaktas. Stegrade akuta fasproteiner är ett regelbundet fynd efter ett par dagars feber. Omvänt gäller att endast kroniska inflammatoriska processer åtföljs av förhöjda akuta fasproteiner utan feber.

Proteinförluster via njurar, hud och tarm kan vara så betydande att p-proteinernas nivå påverkas starkt. Vid ödem och ascites är fördelningsvolymen och därmed plasmakoncentrationen för stora och små proteiner påverkade i olika grad (jmf fig 2).

Tillförsel av albumin resp plasmasubstitut kan ge ändring av plasmavolymen med sänkning av proteiners koncentration som följd. Kortikosteroidanaloger kan ge både Ig-sänkningar och hydremi samt tendens till stegring av orosomukoid. Vissa cytostatika kan indirekt inducera ökad syntes av akuta fasproteiner och/eller hämma Ig-bildningen (särskilt IgM).

Remiss, proteinanalys

Blad nr

Personnr
(år, mån,
dag -nr)

Namn

Mottagare av utlåtandet (fullst adress utanför MAS, MÖS o VÄS)

Undersökningen debiteras

☐ rem
inrättning ☐

Laboratoriets anteckningar

Önskad analys

☐ P-proteiner ☐ Sp-proteiner
☐ U-proteiner ☐

1 mL EDTA plasma, 100 mL urin, 8 mL spinal-
vätska. Skicka alltid plasmaprov samtidigt med
urin eller spinalvätska.
Endast en remiss per patient. Se baksida.

Provtagningsdatum

Preliminär diagnos

Aktuell sjukhistorias längd, dagar

B-SR

mm

S-Kreat (anges vid sänkt njurfunkt)

μmol/L

Behandling med alt. steroider, cytostatika el proteiner

Blödning el proteinförluster

"P-piller"

☐ ja ☐ nej

Temp

☐ Febril ☐ Afebril

Frågeställning

Remissdatum

Remitterande läkare

Plasmaabnormitet	Personnummer	Plasmafärg:	Normal	P-lipemi	P-precipitat
P-albumin	37-48 g/L	Blek ☐ Brun ☐	Gul ☐ Röd ☐	0 ☐ + ☐ ++ ☐	
P-α ₁ -antitrypsin	0,97-1,68 g/L				
P-orosomukoid	0,54-1,17 g/L				
P-haptoglobin	0,47-2,05 g/L				
P-CRP	< 10 mg/L				
P-ceruloplasmin	0,22-0,38 g/L				
P-IgG	6,1-14,9 g/L				
P-IgA	0,81-4,85 g/L				
P-IgM	0,39-2,08 g/L				
P-C 3	0,67-1,29 g/L				
P-C 4	0,13-0,32 g/L				
M-komtyp Ig	g/L				
Utlåtande:					

* % av medelvärde hos friska män

Klinisk Kemi i Norden, Supplement 1, 1995

ANVISNINGAR

Denna remiss är avsedd för beställning av proteinanalyser avseende plasma, urin eller spinalvätska. **OBS! ENDAST 1 REMISS PER PATIENT**

För bestämning av enskilda komponenter t ex (P- α_1 -antitrypsin) skall enkel remiss användas.

Beställning av proteinanalys: Minst 1 mL plasma (5 mL EDTA-blod, lila propp).

Beställning av **urin**proteinundersökning: Minst 20 mL urin och minst 1 mL plasma (5 mL EDTA blod).

Blodkroppar frånges för längre transport av plasma.

På plasma utföres ett analysprogram bestående av agarosgelelektrofores samt kvantitering av utvalda proteiner. Detta urval beror delvis på den kliniska frågeställningen.

På urin utföres kvantitering av albumin, lätta immunglobulinkedjor typ kappa och lambda samt agarosgelelektrofores i särskilda fall.

	IgG	IgA	IgM
Nyfödda	13,5 (9-18)	-	0,06 (0,01-0,15)
3 v.	10 (6-13)	0,045 (0,015-0,15)	0,40 (0,15-0,90)
6 v.	7 (4-10)	0,07 (0,015-0,20)	0,40 (0,15-1,0)
3 mån	5 (2,5-9)	0,11 (0,02-0,25)	0,45 (0,15-1,0)
6 mån	5 (2-9)	0,15 (0,03-0,35)	0,50 (0,20-1,0)
9 mån	5,5 (3-10)	0,20 (0,05-0,4)	0,60 (0,25-1,1)
1 år	6 (3,5-10,5)	0,25 (0,07-0,55)	0,7 (0,35-1,2)
2 år	8 (5-12)	0,75 (0,4-1,3)	0,9 (0,45-1,4)
3 år	10 (6-14)	1,1 (0,5-1,8)	1,0 (0,5-1,5)
4 år	10,5 (7-15)	1,3 (0,5-2,3)	1,0 (0,5-1,5)
5 år	11 (7-16)	1,5 (0,5-2,7)	1,0 (0,5-1,5)
10 år	11 (7-16)	1,7 (0,9-3,0)	1,0 (0,5-1,5)

Fyll i avsnitt "Diagnos och frågeställning"

Utlåtande över analysresultaten skrives endast vid angiven frågeställning!

Estrogener och graviditet (mer uttalat) ger liknande p-proteinförändringar. Andra referensgränser måste användas. Dessutom måste den successivt ökande hydremien under graviditetens fortskridande beaktas (Fig 3b).

Slutsatser: Innan försök görs till patofysiologisk tolkning av elektroforesbilden och värden på enskilda proteiner bör information angående patienten inhämtas på ovan uppräknade punkter.

Vid fynd av svårtolkade värden är det väsentligt att utnyttja laboratoriets möjlighet att inhämta resultat över andra utförda laboratorieprov. Detta ger en bättre möjlighet till formulering av ett konstruktivt utlåtande särskilt om beställarens preliminära epikritiska bedömning är tillgänglig.

Laboratorieläkare får säkrast denna information om han endast kommenterar resultaten, då en frågeställning och begärd basinformation lämnats eller kan inhämtas via datorn.

EXAMINATIONSGÅNG VID TOLKNING AV ELEKTROFORESBILDER OCH PLASMA-PROTEINVÄRDEN

1. Plasmaproven granskas - nyss uttagna ur kylskåpet - beträffande färg, klarhet och förekomst av precipitat.

2. Elektroforesfilmen med provserien granskas mot en belyst mjölkglasskiva. Jämförelsen sker tvådimensionellt, vilket medger bedömning av mobilitetsvarianter och av de olika fraktionernas färgintensitet (koncentration) i enskilda prov.

3. Efter denna översyn granskas elektroforesbilder och analysresultat för varje enskild patient.

De kvantitativa resultaten kryssas in på remissens skalor. Vad gäller huvudkomponenterna kontrolleras att siffervärden visar rimlig överensstämmelse med färgintensiteten på motsvarande fraktioner.

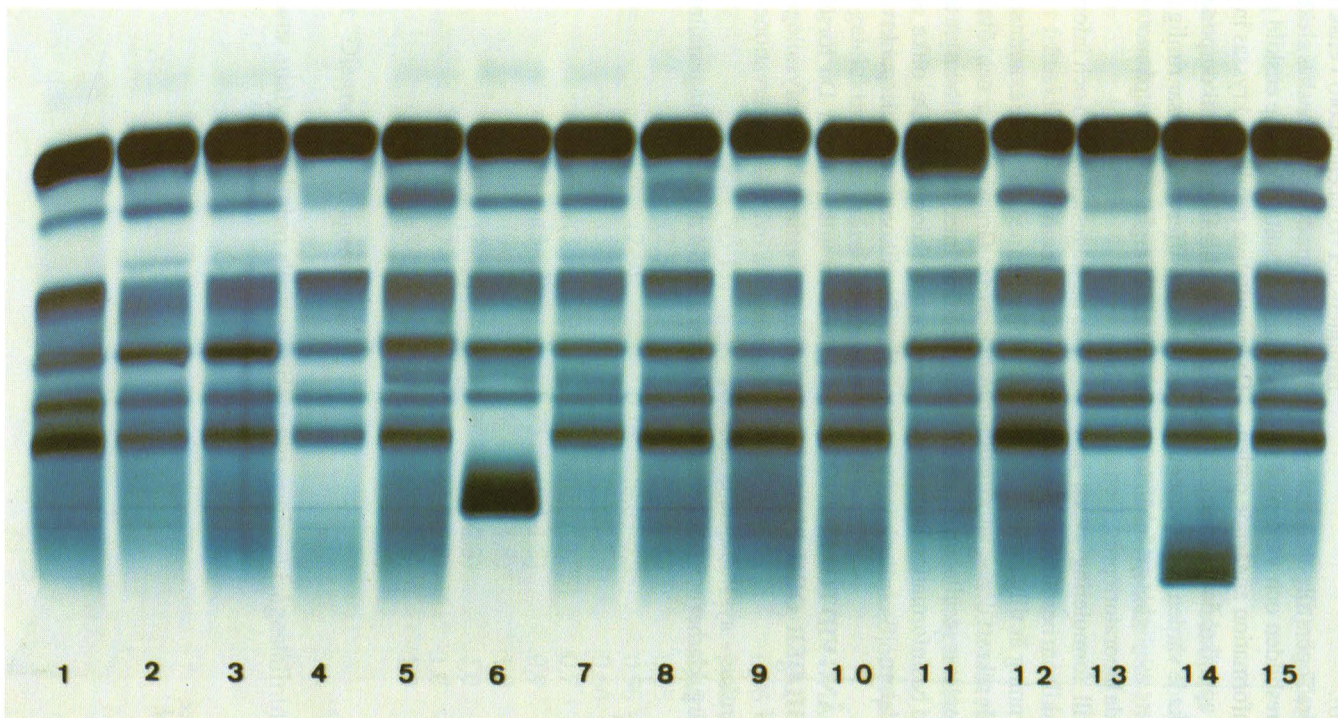
4. Läs nu frågeställningen och informationen om patienten å remissen.

5. Följ sedan nedanstående examinationsgång från A t o m C. Granska data och övriga examinationspunkter med särskild hänsyn till frågeställning och sjukdomsbild. De olika examinationsstegen finns kommenterade punktvis på motstående sidor.

6. Skriv ett utlåtande där Du försöker integrera gjorda observationer ur patofysiologisk synvinkel. Kommentera oväntade observationer.

Besvara alltid den givna frågeställningen.

Fig 1. Exempel på komparativ agarosgelelektrofores.



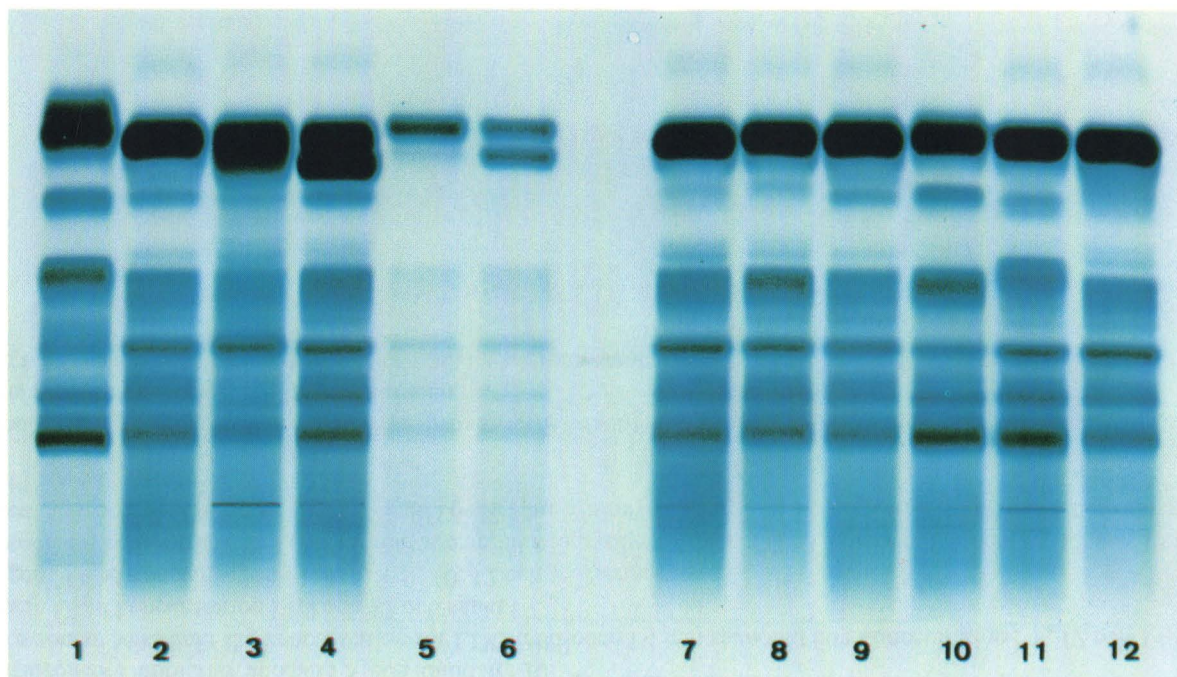
Ögat jämför först de olika proteinzonerna horisontellt i prov efter prov:

- 1/ Prealbumin: Subnormal koncentration i 1, 4 och 9.
- 2/ Albumin: Anodal frontförsjutning i 9 och katodal breddökning i 11.
- 3/ Albumin - alfa-1-zonen: Låg koncentration HDL i 9.
- 4/ Alfa-1-zonen: Subnormal koncentration i 4 och 13 (som har katodal försjutning). Dubblering av bandet i 8. Ökad koncentration i 5, 8, 9, 12 och 15.
- 5/ Inter alfa-zonen: Gc-banden enkla eller dubbla men osynliga i 1,9 och 15.
- 6/ Alfa-2-zonen: Markerad front i 4 och 11 som vid alfa-2-makroglobinstegring eller vid friprojecering från haptoglobin /låg koncentration?/.
- 7/ Fibronektin: Sannolikt låg koncentration i 4 och 15.
- 8/ Transferrinzonen: Dubblerad anodalt i 5 och katodalt i 10.
- 9/ Inter-beta-zonen: Misstänkt låg koncentration för LDL-fraktionen i 4 och sannolikt hög koncentration i 9, 12 och 14.
- 10/ C3-zonen: Ökad koncentration i 1,9 och 12 och sänkt i 7.
- 11/ Fibrinogen: Ökad koncentration i 1, 3, 5, 8, 9, 10, 12 och 15. Serumprov i 6.
- 12/ Ig-zonen: Sänkt koncentration i 4 och 13/ för liten applikationsvolym?/. Något ökad dito av polyklonal typ i 9 och 12 (atypi framför slitten). Stora M-komponenter i 6 och 14. Övrigt Ig mycket sänkt i 6 men inte nämnvärt i 14 trots M-komponent. Strax katodalt om slittarna syns ett mer eller mindre tydligt band för C1q.

Nu följer den vertikala inspektionen av de enskilda proven då de kvantitativa värdena jämföres med respektive bands färgintensitet. Laboratoriefynden integreras nu med sjukhistorien och frågeställningen.

De följande bilderna återger vanliga varianter i de olika elektroforeszonerna .

Fig. 2 Exempel på albumin och alfa-1-antitrypsinvarianter



Nr 1 återger albuminförändringen efter parenteral tillförsel av penicillin till myelompatient med högaktiv inflammation.

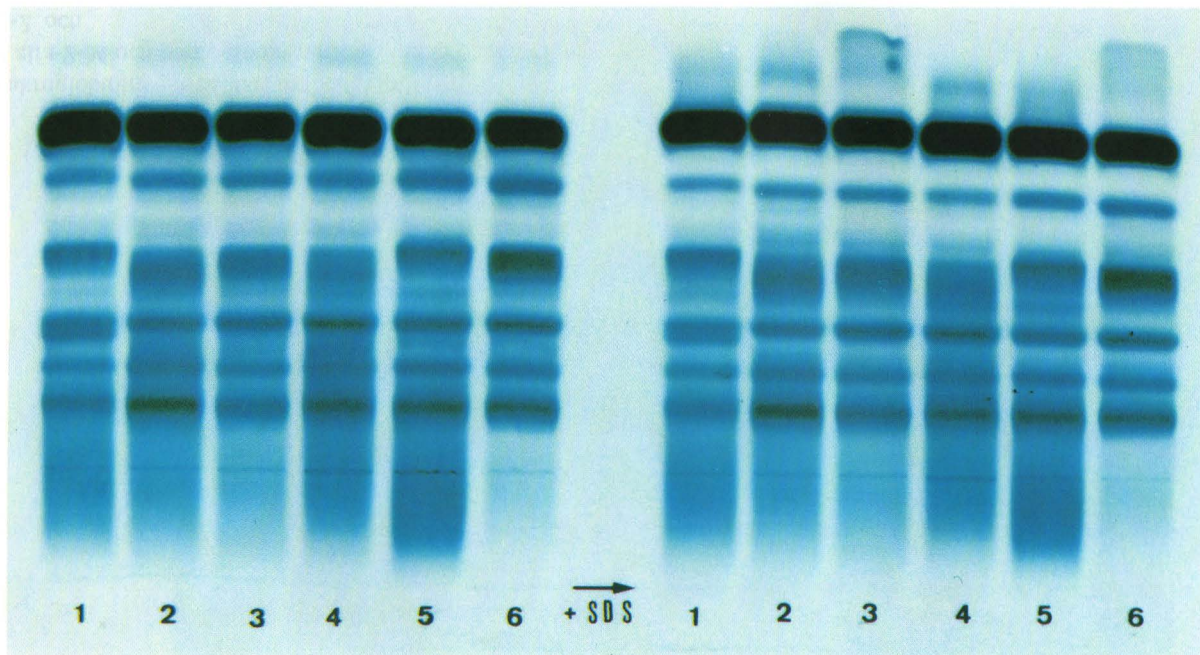
Nr 2 återger normal plasmabild som referens.

Nr 3 -6 är från heterozygoter för +1 resp. +2 laddningsenheter hos albuminet där 5 och 6 visar hur upplösningen förbättras vid spädning 1 till 10.

Nr 7-12 återger olika genetiska varianter av alfa-1-antitrypsin (Pi) varav 9 är den vanligaste och 10 Pi i hög koncentration.

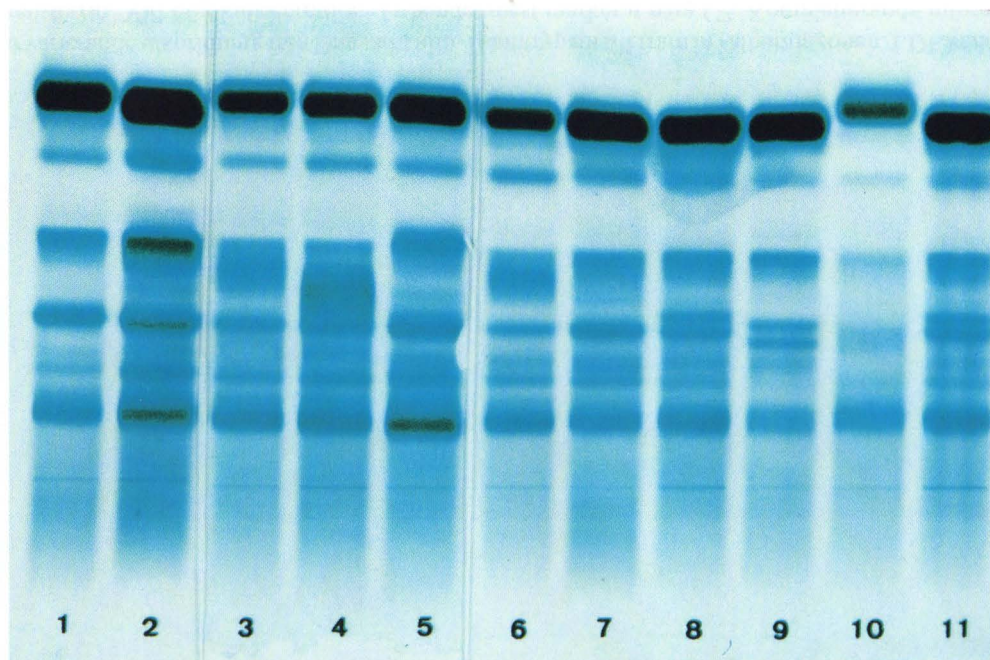
Nr 12 presenterar homozygot brist (PiZZ) som dessutom har hög HDL koncentration.

Fig. 3 Exempel på alfa-(HDL) och beta-(LDL) lipoproteiners olika positioner och teckning



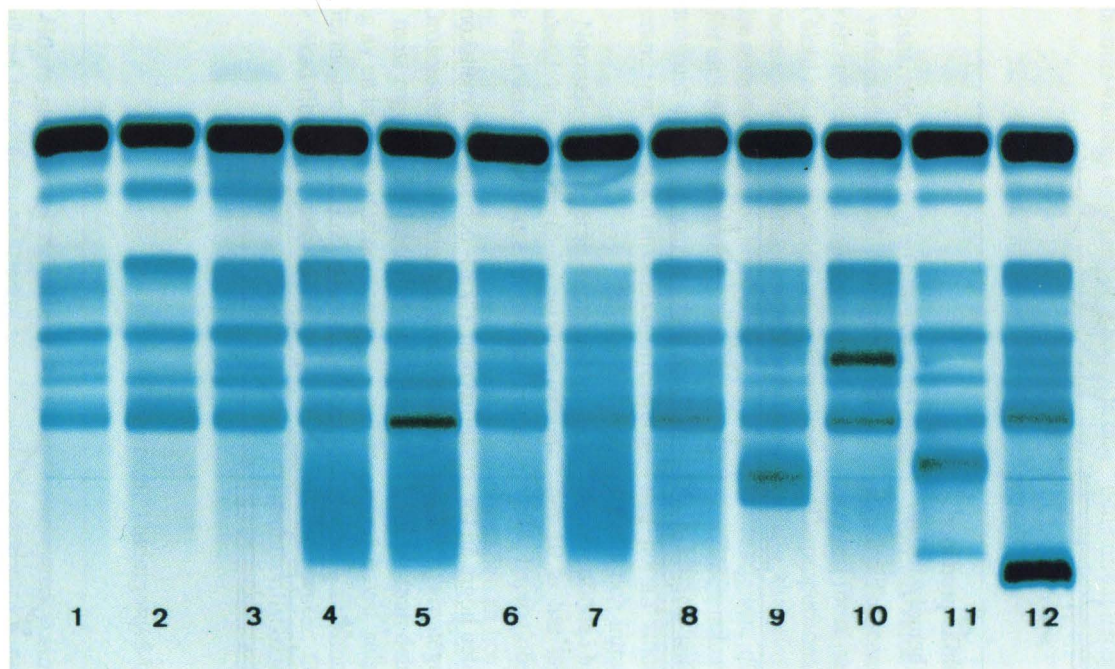
HDL gruppens proteiner visar varierande utspridning från långsamt alfa-1-antitrypsin till fram in i albuminzonen. LDL vandrar som suddigt ojämnt band någonstans mellan C3 och transferrin. Vid hög koncentration är bandet mest markerat nära C3. Kompletterande information fås om elektroforesen repeteras sedan proven försatts till 0,1% med SDS (natriumdodecylsulfat). HDL-fraktionerna accelereras då till snabba prealbuminer och LDL-fraktionerna suddas ut i anodal riktning så att transferrin och C3-fraktioner bli klara.

Fig. 4 Exempel på varianter av dominerande proteiner i alfa-2 till beta-zonerna



- 1/ alfa-2-makroglobulins profil hos nyfödd /Hp0/ och
- 2/ vid ökad alfa-2-M och haptoglobin typ 2-1 i låg koncentration.
- 3/ Hp typ 2-2 och
- 4/ efter tillsats av hemoglobin.
- 5/ Hp av typ 1-1.
- 6/ Lågt transferrin och
- 7/ Normalplasma.
- 8,9 och 11/. Genetiska transferrinvarianter.
- 10/ Breddad, tunn transferrin-variant vid svår alkoholintoxikation.

Fig. 5 Exempel på varianter av immunglobuliner tillhörande olika klasser.



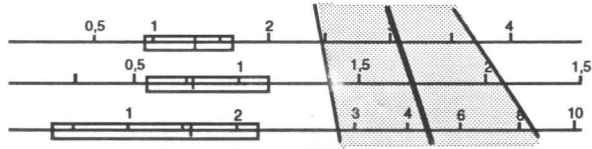
- 1,2 och 3/ Hypo-gammaglobulinemier sekundära till 1 kronisk lymfatisk leukämi, 2 T-cells dito och 3 till Prednisolon-behandlad aktiv inflammation med Prednisolon (HDL ökad).
- 4/ Oligo- polyklonal IgG (HIV).
- 5/ Polyklonal IgG-ökning.
- 6/ Normalbild.
- 7/ Polyklonal IgA- och IgG-ökning och lågt C3 (aktiv LED).
- 8/ Aktiv inflammation med lågt Hp, polyklonal IgA-ökning samt oskarpt avgränsad C3 (aktivering?).
- 9-12/ IgG M-komponenter varav 9 dubblerad, 10 anodal, 11 intermediär med katodal fri kappakedja och 12 katodal variant.

EXAMINATIONSGÅNG

A. Finns tecken på inflammatorisk reaktion?

A:1 Harmoniskt förhöjda akutfas-proteiner

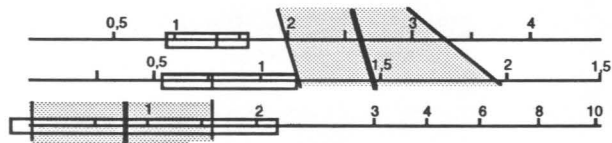
P- α_1 -antitrypsin	0,97-1,68 g/L
P-orosomukoid	0,54-1,17 g/L
P-haptoglobin	0,32-2,05 g/L



A:2 Disharmoniskt förhöjda akutfas-proteiner

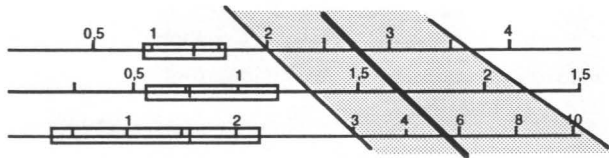
A:2a orosomukoid-haptoglobin (hemolysinslag)

P- α_1 -antitrypsin	0,97-1,68 g/L
P-orosomukoid	0,54-1,17 g/L
P-haptoglobin	0,32-2,05 g/L



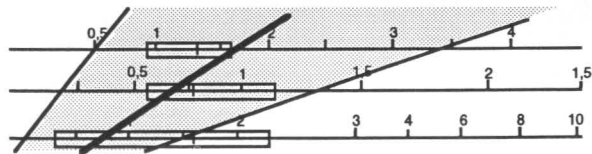
A:2b haptoglobin-fibrinogen värden högre än för α_1 -antitrypsin ("kär- och stödjevävnadskonstellation")

P- α_1 -antitrypsin	0,97-1,68 g/L
P-orosomukoid	0,54-1,17 g/L
P-haptoglobin	0,32-2,05 g/L



A:2c α_1 -antitrypsin-orosomukoid-haptoglobin ("leverlinje")

P- α_1 -antitrypsin	0,97-1,68 g/L
P-orosomukoid	0,54-1,17 g/L
P-haptoglobin	0,32-2,05 g/L



KOMMENTARER

A:1 Vid akut inflammation ökar värdena snabbast för CRP- och antikymotrypsin. De passerar referens-gränserna redan inom 6-10 timmar. Ett knappt dygn senare börjar de övriga akutfas-proteinerna (orosomukoid, α_1 -antitrypsin, haptoglobin och fibrinogen) stiga, medan bl a C3, C4 och ceruloplasmin-värdena ökar långsamt följande dagar.

A:2 Disharmoniskt svar är ett observandum med mycket varierande bakgrund. Vanligen är det uttryck för att en eller två av komponenterna elimineras med ökad hastighet på grund av en komplicerande process, eller en genetisk anomali, som leder till mindre stegring för någon komponent eller som uttryck för ett steroidmodulerat hepatocyt svar.

Orosomukoid uppfattas som det mest regelbundet reagerande proteinet och används som referensbas.

A:2 a) Normalt samvarierar haptoglobin- och orosomukoidvärdena under förloppet av en inflammatorisk reaktion något bättre än övriga akutfas-proteiner.

A:2 b) Orosomukoid- och fibrinogennivåerna återspeglar mest regelbundet intensitet och/eller utbredning av en inflammatorisk process.

Om fibrinogen ej ökar parallellt med orosomukoid bör ökad fibrinolys misstänkas.

På remisserna har skalorna för referensvärdena utformats så att funna värden vid ett harmoniskt svar skall falla vertikalt över varandra.

Värdenas höjd återspeglar med ovan angiven tidsförskjutning en integrerad effekt av cellskadans utbredning och intensitet vid normalt interleukinsvar och normal hepatocyt massa.

Normalt värde för α_1 -antitrypsin vid hög orosomukoidkoncentration ger misstanke om heterozygoti för α_1 -antitrypsinbrist.

Disproportionalitet är vanlig mellan haptoglobin (relativ sänkning) och övriga akutfas-proteiners koncentration, då haptoglobinkatabolismen ökar vid inflammation åtföljd av ökad hemolys (sepsis, svåra klafffel, "autoimmunsjukdomar", förlångsamt portalt flöde/hepatosplenomegali/vid interstitiella och intraabdominella blödningar och vid abnormt flöde i benmärgen/metastaser/). Barn under 10 år har lägre haptoglobinvärden (ofta 0), varför haptoglobinvärden hos barn ger mindre information än hos vuxna.

Kraftigare stegring av fibrinogen än av orosomukoid ser man dels vid glomerulärt proteinläckage (särskilt vid selektiv albuminuri), dels ofta vid kroniska, inflammatoriska skelett-, led- och bindvävsprocesser. Orosomukoidens T/2 vid de sistnämnda tillstånden är ev förkortad.

A:2 c) Högre stegring av α_1 -antitrypsin än av orosomukoid talar för leverinflammation, såvida patienten ej är gravid eller intar esterogener.

Antikymotrypsinnivån ökar vid inflammation som α_1 -antitrypsin, men stiger *inte* under graviditet.

EXAMINATIONSGÅNG

A:3 Stämmer tecken på duration, intensitet och typ av reaktion med given sjukhistoria?

B. Finns tecken på ändrad aktivitet hos immunocyter?

B:1 Oligo- och/eller polyklonal ökning av IgG, IgA och/eller IgM

B:1a Oligo-polyklonal, IgG-koncentration > 25 g/L

B:1b Oligo-polyklonal, IgG-koncentration > 15-25 g/L

B:1c Polyklonal IgA-ökning mest påfallande

KOMMENTAR

A:3

Akutfas-proteinerna utom CRP har snarlik halveringstid (3-6 dagar), varför deras normalisering under konvalescensen sker med i stort bibehållna inbördes proportioner. Ett viktigt undantag utgör CRP, vars stegring är häftigare och normalisering snabbare än för övriga, då dess halveringstid är mindre än 24 timmar, d v s endast något längre än T/2 för dess mRNA. CRP-värdet *skall börja falla på 3-4:e dygnet* efter t ex en komplikationsfri operation. C3 och C4 normaliseras långsammare än de egentliga akutfas-proteinerna. En eventuell Ig-reaktion blir manifest först efter 3 veckor (som antikropp tidigare) och främst vid inflammation orsakad av bakterier, alltså inte vid aseptiska nekroser. Virus ger initialt svagare Ig-reaktion, ofta oligoklonal.

Utbredda processer, som t ex erythema nodosum, ger inflammatoriskt svar med lika höga akutfas-proteiner som t ex större abscesser. Starkt förhöjda akutfas-proteiner utan klara lokalsymtom ses t ex vid angeiter, trombosor och ibland vid tumörmetastaser.

Feber och stegrade akutfas-proteiner är parallellfenomen, där feberreaktionen är förelöpare med ett knappt dygn. Förhöjda akutfas-proteiner utan feber ses dels under 1:a veckan av rekonvalescens, dels vid subkroniska-kroniska processer. Långvarig subfebrilitet åtföljs regelbundet av förhöjda akutfas-proteiner.

B:1

B:1 a) Oligo-polyklonal IgG-ökning till 25 g/L eller mer för tanken till disseminerad lupus (LED), levercirrhoser (kroniska hepatiter) och abscesser. Kan också förekomma som reaktion på tumörer (sällsynt) och vid kronisk reumatoid artrit (sällsynt).

Purpura hyperglobulinemica, Sjögrens syndrom, hög SR vid hälsokontroller kan avslöja solitär polyklonal Ig-ökning av "benign" typ (familjär hyperreaktivitet? Kronisk viros?).

B:1 b) Polyklonal Ig-ökning till nivån 15-25 g/L med eller utan IgA- och/eller IgM-stegring är ett vanligt mönster vid subakuta och kroniska infektioner och vid maligna processer med humoral antikroppssvar. Vid akuta infektioner (särskilt vi-

rus) finner man under början av immuniseringen oligoklonal reaktion som ger små smala band (< 1 g/L), vilka avtonar under det följande polyklonala svaret. Stabilt oligoklonalt mönster ses ej sällan vid tumörer. Oligoklonal bandskärpning är relativt vanlig vid subakuta-kroniska viroser.

B:1 c) Polyklonal IgA-ökning utan eller med samtidig IgG-ökning.

Exempel är Laennec-(alkohol) m fl cirroser (även leversteatos), kroniska lungsjukdomar, ulcerös kolit (övergång till b vid abscessbildning), Crohns sjuk-

dom, reumatoid artrit, dermatomyosit, erythema nodosum, kronisk urinvägsinfektion. Selektiv IgA-ökning utan symptom hos äldre är misstänkt som en tumorsignal.

EXAMINATIONSÅNG

B:1d Polyklonal IgM-ökning mest påfallande

B:2 Minskning till 70-40 % av normalt medelvärde för IgG med eller utan IgM- resp IgA-sänkning (jfr ev steroid- resp cytostatikabehandling).

B:3 Minskning under 20 % av normalt medelvärde för någon av Ig-klasserna.

B:4 Vid fynd av mer eller mindre välavgränsade atypiska proteinband, som misstänks representera M-komponenter, skall Ig-klass och L-kedjetyp analyseras innan ställningstagande görs.

B:4a Immunfixation visar ingen reaktion för någon H-kedjeklass men för en av L-kedjetyperna i zonen för den misstänkta M-komponenten.

B:4b Immunfixation visar reaktion för en klass av H-kedja

KOMMENTARER

B:1

B:1 d) Polyklonal IgM-ökning med eller utan IgG-ökning.

Typexempel är trypanosomiasis, malaria, lues, primär biliär cirros, mycoplasmainfektioner, rubella

och andra virussjukdomar (kongenitala infektioner hos nyfödda). Flytande övergångar ses mellan b och d vid bl a akuta hepatiter, mononukleos, malign lymfogranulomatos (ofta oligoklonalt inslag).

B:2

Till denna grupp hör främst sjukdomar med externa förluster (nefrotiskt syndrom, intestinalt läckage resp brännskador). Mindre uttalade exempel är gravida i sista trimestern (särskilt vid preeklampsi), diabetiker (även utan proteinuri), patienter med ökad produktion eller tillförsel av kortikosteroider eller under cytostatikabehandling (främst IgM-sänkning), vid kronisk intoxication, t ex barbiturat,

samt vid benmärgshypoplasi. Oregelbundet fås denna konstellation vid uremier. Vid sjukdomar i lymfatiske systemet som t ex kronisk lymfatisk leukemi, lymfom, retikulos, retikelcellsarkom och vid myelomatos fås ofta sänkta Ig-värden även utan elektroforetiskt iakttagbara M-komponenter. Kontrollera U-protein avseende förekomst av Bence Jones proteinuri.

B:3

Innefattar de olika förvärvade och kongenitala hypo- och a-gammaglobulinemierna med brist på en till

tre Ig-klasser. Tymom och myelomatos kan ge denna bild i sällsynta fall.

B:4

B:4 a) Karakteristiskt fynd vid Bence Jones proteinemi. Vanligen är M-komponenten skarpt avgränsad och i låg koncentration (< 2 g/L) och fyndet verifieras genom urinalys: > 1 g/L av motsvarande L-kedja. Förhållandet mellan utskiljning med urinen och komponentens plasmakoncentration är ej den samma från fall till fall, då

olika polymerer kan finnas. Hittas komponenten inte i urinen, rör det sig vanligen om en M-komponent med nativt inaktiv H-kedja, som först ger reaktion efter kraftig reduktion (0,2 mol/L merkaptoetanol). Det kan i mycket sällsynta fall röra sig om L-kedjor i form av tetramerer (låg glomerulär filtration).

B:4 b) Gruppen omfattar 5 klasser där D och E är sällsynt förekommande och med diffusare angränsning än M, A och G. Komplexbildningar med dolda Ig-determinanter förekommer. De ovan-

liga utfallen skall därför utredas dels efter reduktion av plasma, men också med fler typer av antisera då korrekt klassifikation är av kliniskt intresse.

EXAMINATIONSGÅNG

B:4ba en klass H-kedja och för en typ L-kedja

B:4bb en klass H-kedja och ingen typ L-kedja

B:4bc två eller flera klasser H-kedja och båda typerna L-kedja

C Finns tecken på ökad komplementaktivering?
Är C3- och/eller C4-värden inom referensvärdesgränserna efter 1 veckas inflammation?

KOMMENTARER

B:4b

B:4ba) M-komponenter av mono- eller biklonalt ursprung är uttryck för benigna eller mindre maligna proliferationer av en plasma- eller retikelcellsklon. Denna differentialdiagnos kan ofta inte göras utan uppföljning efter någon månad. Indicer för att en M-komponent är uttryck för en benign plasmacellsmutation föreligger

- om koncentrationen ej ökar mätbart på ett år
- om övriga polyklonala immunglobuliners koncentrationer ej är sänkta
- om monoklonal Bence Jones proteinuri och anemi saknas, samt
- om tecken på inflammation saknas.

Vid högre koncentration M-komponent än 20 g/L och/eller vid klar Bence Jones proteinuri (>50 mg/L) är sannolikheten för malignt prolifererande cellklon betydande.

De maligna IgM-cellsklonerna ger dock ofta en IgM-koncentration under 10 g/L, tex vid retikelcell-sarkom men här indikerar starka tecken på inflammation en malign process. Maligna plasmacellskloner inducerar ej hepatocyterna till ökad syntes av de akuta fasproteinerna men måttliga tecken på inflammation ("stödjevävnadskonstellation") fås om osteolytiska processer utvecklas.

B:4bb) "Heavy chain" disease med malign lymfkörtelsjukdom har lätt heterogen, diffust avgränsad M-komponent i β_2 -zonen. Denna återfinns i urinen och utgörs av tung IgG-kedja med sekvens-

defekt och har stora likheter med Fc. Den lätta kedjan saknas. Mycket ovanliga lymfkörtelsjukdomar kan åtföljas av dessa defekta immunglobuliner.

B:4bc) Komplex mellan polyklonal IgG-IgG (olika subklasser), IgG-IgA resp IgG-IgM kan ses vid "immunkomplexsjukdomar", såsom "kollagenoser", purpura hyperglobulinemica, Raynaud-

fenomen, hyperviskositetssyndrom. Vanligen syns på applikationsplatsen efter avslutad elektrofores att polymerer, som ej penetrerat in i gelen, finns i plasma.

C

Genom inspektion av C3-bandets intensitet eller bättre genom analys av C3 och C4 kan man få en viss uppfattning om en inflammatorisk reaktion och åtföljande immunglobulin svar gett upphov till ökad komplementförbrukning. C3:s och särskilt C4:s labilitet gör att stor vikt måste läggas vid adekvat provtagning (blod tas direkt i rör med Na₂EDTA), då C4-klyvning lätt ger falskt låga C4-värden. C3-värdena förändras mindre efter provtagningen, åtminstone vid raketanalys, då klyvningsprodukten C3c ger nära identiska värden

med nativ C3. All inflammation åtföljs av lokalt ökad komplementaktivering i interstitiella rummet men detta återspeglas dåligt av plasmavärdena. Påtagliga plasmaförändringar med sänkta C3- och/eller C4-värden ses främst vid processer där ökad aktivering utlösts intravasalt och vid genetiska bristtillstånd. Den inflammatoriska reaktionen följs normalt av måttliga C3- och starka C4-stegringar inom en vecka. Därför måste dessa komplementfaktors koncentration relateras till graden av inflammatorisk reaktion hos patienten och ej till värdet hos en frisk referenspopulation.

EXAMINATIONSGÅNG

- C** 2 Klassiska vägen och/eller
 3 Alternativa vägen
 Finns tecken på ökad komplementaktivering?

D Vid fynd av hypoproteinemi är alternativen:

D:1 Intercellulär volym resp plasmavolym abnorm?

D:2 Abnorma förluster

D:2a Normal fördelning?

D:2b Anrikning av högmolekylära proteiner?

KOMMENTARER

Huvudparten av C3 anses härstamma från hepatocyterna med bidrag från fagocyterna. För C4 har ännu ej fastställts om perifer syntes av fagocyter är väsentligare. C4-nivåerna visar större relativ ökning än C3 vid inflammation. Den perifera komplementaktiveringen vid utbredda inflammationer kan bli så påtaglig att plasmastegringen av C3 uteblir, exempelvis vid aktiv, kronisk reumatoid artrit. "Immunkomplexsjukdomar" av typen SLE eller proliferativ glomerulonefrit har vanligen sänkt C3 och C4 under aktiv fas. C4 kvarstår länge lågt, även då inflammationen avklingat, om patienten får kortikosteroidanaloger.

Heterozygoti för C4-brist kan vara anledning till att C4-värdena förblir subnormala i inaktiv sjukdomsfas. Immunhemolytiska anemier uppvisar ofta mycket låga C4-värden, även vid obetydlig C3-sänkning. Känsligaste indikatorn på "klassisk aktivering" utgör sänkt C1r och ökad koncentration C1-inaktivator komplex. Därefter ger analys av C4 eller C2 god information, då dessa förbrukas tidigt. Vid tecken på immundefekt med ökad komplementaktivering föranstaltas om detaljerad utredning av komplementfaktorer vid speciallaboratorium.

D

Låg totalkoncentration av p-proteiner kan bero på abnorm fördelningsvolym, abnorma förluster (ex interna) eller minskad syntes. Av detta framgår att

patientdata måste vara tillgängliga för att möjliggöra meningsfulla försök till patofysiologisk tolkning.

D:1

Extracellulär vätskevolym resp plasmavolym bestäms sällan kliniskt men förekomst av ödem resp ascites finns registrerat i journalen, liksom uppgift

om parenteral vätsketillförsel, vilken är viktig att känna till vid tolkningsförsök.

D:2

D:2 a) Plasmaproteinläckage av oselektiv typ (större huddefekter, intestinala mukosadefekter) är vanligen sekundär till inflammatoriska processer, vilket komplicerar tolkningen. Akutfas-proteinerna

kan bli falskt normala. Albumin, transferrin och i andra hand IgG återspeglar förluster, fördelnings- och hydreringsförändringar bäst.

D:2b) Lätta permeabilitetsrubbingar i glomeruli ger selektion av proteinförlusten, så att de mindre molekylerna förloras i störst utsträckning (selektiva förluster). Selektivitetsgraden uppfattas bäst genom studium av urinproteinerna, men redan re-

lativ stegring på elektroforesbildernas α_2 -makroglobulin, β -lipoproteiner och fibrinogen talar för selektivitet om proteinförlusten rör sig om flera gram per dag.

EXAMINATIONSGÅNG

D:3 Aminosyradeficit

E Vid känd eller misstänkt lever- eller gallvägssjukdom övervägs

E:1 Fungerande levercellmassas storlek

E:2 S k "leverlinje"

KOMMENTARER

D:3

Okomplicerad aminosyrabrist är kliniskt relativt ovanlig och orsaken vanligen anamnestiskt klar utom hos små barn och debila äldre. Den kan utgöra delfenomen vid svår malabsorption. Värden på prealbumin, retinolbindande protein och transferrin sjunker vanligen fortare än för albumin.

När undernutrition eller malabsorption ligger bakom låga plasmaproteiner syns på elektroforesbilden ofta HDL förskjutet anodalt och med ökad

infärgning, medan LD-lipoproteinerna är abnormt svagt infärgade. Detta kontrasterar mot uttunnningen i HDL- och intensitets-ökningen i LDL-proteinzonen hos patienter med proteinförluster kombinerade med inflammation. Patienter med utbredda tumörmetastaser utan inflammatoriskt svar kan visa upp elektroforesbilder som vid generell proteinbrist.

E:1

Vid minskande hepatocytmassa faller prealbumin- och protrombinkoncentrationen tidigare och mer uttalat än albumin, som ansetts vara den klassiska indikatorn på hepatocytmassa. Vid ascites återspeglar albuminnivån osäkert om albuminsyntesen är normal eller sänkt. Lågt prealbuminvärde talar

för minskad hepatocytmassa endast om inflammation saknas. P-protrombinets nivå bestämt immunkemiskt anses vara en säkrare indikator på leverns synteskapacitet än prealbuminets, då den inte påverkas i samma grad vid inflammation.

E:2

Under det akuta stadiet av särskilt A-hepatiter och vid kronisk aktiv hepatit uppvisar akutfasproteinerna en typisk konstellation av hög specificitet - s k "leverlinje" (jmf s 16). α_1 -antitrypsin > orosomukoid > haptoglobin om det normala medelvärdet för varje protein används som referens och om funna koncentrationer uttrycks i % av normalt medelvärde. Ju kraftigare graden av cellnekros och lymfocytinfiltrationen är desto mer förskjuts leverlinjen åt höger. Koncentrationen av HD-lipoprotein sjunker med graden av inflammation.

Vid levercirros i inaktivt skede sker förskjutning av leverlinjen åt vänster (mot subnormala värden). Subnormala värden på orosomukoid är

mycket ovanliga utom vid liten lever eller vid stora förluster av plasma (särskilt vid selektiv, glomerulär proteinuri).

Alkoholister har föga uttalad "levervinkling" av akut fasproteiner trots infiltrationen av inflammatoriska celler. Vid alkoholskador - steatos - utvecklas akut fasproteinerna mera som vid flertalet infektioner. Den kroniska biliära cirrosen åtföljs inte heller av en typisk leverlinje. Vid levermetastaser, gallstas resp kolangiter ses sällan leverlinjen, haptoglobinvärdena är mycket oregelbundna men värden på α_1 -antitrypsin och orosomukoid följer varandra som vid flertalet inflammationer.

EXAMINATIONSGÅNG

E:3 Gallflödeshinder

E:4 Hur passar Ig-mönstret in?

	IgG	IgA	IgM
Virushepatit (A)	(+)	(+)	+
Virushepatit (B) och (C)	(+)	N	+
Toxisk levercellskada	(-)	N	N
Laennecs alkoholcirros	(+)	++	N
Lupoid cirros	+++	N	N
Kronisk aktiv hepatit	++	N	(+)
Primär biliär cirros	(+)	N	+++
Benign obstruktion	N	N	N
Malign obstruktion	(+)	(+)	N

F Vid blodsjukdomar eller misstanke på benmärgsmetastaser granskas särskilt

F:1 haptoglobinnivån

KOMMENTARER

E:3

Okomplicerad gallvägsocklusion ger initialt inga påtagliga p-proteinförändringar, såvida inte kolangit utvecklas. Efter någon veckas avflödeshinder stiger koncentrationen av LD-lipoproteiner och dess

elektroforetiska β -band skärps och förskjuts mer katodalt. Detta är ett lika säkert tecken på gallstas som uppträdande av Lp X. Parallellt brukar HD-lipoproteinfraktionen tunnas ut.

E:4

Ig-mönstren varierar relativt regelbundet vid leveraffektioner enligt vidstående schema. Förändringens storlek är beroende av när i förloppet provet tas.

IgM- stegringarna vid de akuta hepatiterna är redan under avklingande då ikterusen debuterar. Lätta, Au-positiva hepatiter förlöper ofta utan påtagligt Ig-svar. Laennec-bilden ses vid etylism och vid metaboliska rubbningar åtföljda av cirros. Leversteatos ger ofta en solitär IgA-stegring ge-

nom reflux av sekretoriskt IgA då portatrycket stiger.

Sekundär biliär cirros åtföljs ej av IgM-stegring. Bilden blir beroende av primärsjukdomen och om portalt flödeshinder utvecklas med sekundär stegring av sekretoriskt IgA. Malign gallvägsobstruktion följs som andra tumörer av ett varierande Ig-mönster, beroende på infektioner och värdens ev reaktioner på tumörantigen.

F:1

Frisättning av hemoglobin till plasma vid den normala, ineffektiva erytropoesen leder till elimination av hälften av det dagligen syntetiserade haptoglobinet. S-Hp-koncentrationen sjunker därför både vid ökad ineffektiv erytropoes och vid ökad erytropoes. Fagocytos av åldrade eller lätt membranskadade erythrocyter ger ej upphov till ökad haptoglobinelimination. Förhöjd S-Hp-koncentration (minskad förbrukning) kan ses som solitärt förhöjt akutfas-protein vid okomplicerad benmärgshypoplasi. Omvänt leder minskad syntes (ex vid levercirros) till låga S-Hp-värden, om benmärgshemolysen är normal. Cirroser följs särskilt ofta av mycket låga värden, då ett hemolytiskt inslag hör till bilden vid portahypertension.

Interleukin 1 inducerar dels ökad Hp-syntes dels hämmad erytropoes (sekundäranemi), varför Hp-stegringen blir större än väntat i jämförelse med andra akutfas-proteiner. S-Hp skall alltså utvärderas med hänsyn tagen till grad av inflammation och till erytronets omsättning.

Låg S-Hp-koncentration är mycket vanlig före puberteten.

Sepsis åtföljs ofta av normala eller låga S-Hp-värden trots starkt ökad syntes och minskad erytropoes – anledningen är sannolikt ej att söka i benmärgen. Höggradigt ökad ineffektiv erytropoes (B_{12} - resp folsyrabrist) ger brunt färgat plasma (methemalbuminbildning) utan hemoglobinuri.

EXAMINATIONSGÅNG

F:2 Transferrinnivåer bedöms i relation till grad av inflammation hos patienten.

F:3 Plasmafärg och ev.förekomst av kryoprecipitat granska noga liksom Ig-nivåer och ev tecken på ökad komplementaktivering

G Vid njursjukdomar med proteinuri resp uremi observeras

G:1 Relation mellan p-proteinmönster och mängd U-protein

KOMMENTARER

F:2

Transferrinnivån återspeglas bra av β_1 -bandet på elektroforesbilden och skall vara förhöjd vid graviditet och okomplicerad järnbristanemi samt sänkt vid påtaglig inflammation. Vid kronisk alkoholism kan β_1 -bandet förefalla svagt genom att CD-transferrin ger ökad elektroforetisk heterogenitet.

De myeloiska leukemierna åtföljs av måttliga tecken på inflammation även i komplikationsfritt intervall men CRP brukar vara endast lätt förhöjt (<50 mg/L). Höga värden kan tyda på bakteriell komplikation.

F:3

Inga påtagliga Ig-förhöjningar hör till bilden vid flertalet blodsjukdomar men ceruloplasminnivån är ofta förhöjd. Sjukdomar i retikel- och lymfocellsystemet åtföljs ofta av hypogammaglobulinemi, särskilt vid kronisk lymfatisk leukemi. Andra typer av lymfom har ett oregelbundet varierande Ig-

mönster med t ex monoklonalt inslag. Systematiska analyser saknas över Ig:s relation till olika typer av lymfom. Hemolytiska anemier ses med både mono- och polyklonala Ig-ökningar av klass M och G. Vid immunohemolys klassiska vägen är C4-värdena låga.

G

Retentionen av lågmolekylära proteiner (10-45kDa) i plasma ökar med fallande glomerulär infiltration. Koncentrationen av var och en av dessa komponenter är dock ej så hög att nya band motsvarande komponenterna börjar uppträda på elektroforesbilden ens när kreatininvärdena har tiodubblats, men banden suddas ut i α - och β -zonerna. Endast om patienten har en stor överskottsproduktion av L-kedjor (Bence Jones proteiner) uppträder nya

band i atypisk position. Mikroproteinuri, som vid primär, proximal tubulär skada (reabsorptionsinsufficiens) ses vid uremi utan glomerulärt, akut proteinläckage.

Denna är sekundär till att ultrafiltratet i kvarvarande fungerande glomerula (och i plasma) håller så hög halt lågmolekylära proteiner, att proximala tubulis reabsorptiva kapacitet överlastas.

G:1

Det glomerulära filtrets förmåga att retinera proteiner kan minskas lätt då dess negativa laddningar neutraliseras eller svårt, så att alla typer av proteiner läcker ut. I förra fallet talar man om selektiv, glomerulär proteinuri och i senare fallet om oselektiv proteinuri, när proteiner i alla storleksklasser förloras med samma hastighet. Ortostatisk albuminuri brukar tillhöra gruppen selektiv glomerulär proteinuri. Graden av selektivitet, mängden förlorad ägg-

vita per dygn och fallet i plasmavolym avgör hur läckaget kommer att inverka på elektroforesbilden. Lymfläckage från njuren eller urinvägarna ger en bild som liknar selektiv glomerulär proteinuri utom i sällsynta fall med chyluri då kommunikation utvecklats till intestinala lymfkärl. För att kunna yttra sig säkert, om inslag av inflammation förekommer vid en uttalad proteinuri, måste man jämföra elektroforesbilderna av plasma och urin.

EXAMINATIONSÅNG

G:2 Inslag av komplementaktivering

G:3 Uremibildens typ

H Gastrointestinala frågeställningar

H:1 Aktivitet av inflammatoriska processer

H:2 Proteinförluster

H:3 Metastaser

KOMMENTARER

G:2

De akuta glomerulonefriterna åtföljs regelbundet av ökad komplementaktivering under debutfasen. C3- och C4-värdena skall följas upp under behandlingen och bör normaliseras inom 2-3 v. Kvarstående hypokomplementärt tillstånd skall anges i

svaret. IgG- och IgA-reaktioner är av underordnat kliniskt intresse. Vid pyelonefriterna dominerar det inflammatoriska svaret, som ej inducerar påtagliga tecken på ökad komplementaktivering. IgA-ökningar är vanliga.

G:3

Vid okomplicerade uremier ackumuleras lågmolekylära proteiner i plasma i proportion till halten av kreatinin. Detta ger inga nya band vid elektroforesen men tenderar att sudda ut skärpan hos fraktionerna i α - β -zonen. Akutfas-proteinerna brukar uppvisa värden inom det övre normala referensområdet med orosomukoid och fibrinogen-

värden ofta lätt förhöjda, medan CRP är mindre än 10 mg/L. Högre CRP-värden talar för komplikation eller exacerbation av grundsjukdomen. Ig-värdena varierar från lätt sänkta till lätt höjda. SR-förhöjning hos uremifall indikerar ej en komplikation vilket däremot förhöjda akuta fasproteiner gör.

H

De mycket varierande kliniska frågeställningarna vid gastrointestinala problem belyses ej nämnvärt

av plasmaproteinanalyser.

H:1

Aktivitet vid inflammatorisk processer (ex Crohn, ulcerös kolit) återspeglas relativt känsligt av akutfas-proteinerna med orosomukoid som den

tillförlitligaste indikatorn på grad av aktivitet och utbredning av processen.

H:2

Intestinala proteinförluster varierar delvis, oberoende av inflammationsgraden. Begreppet "essentiell hypoproteinemi" härstammar från den tid då den ockulta, intestinala förlustvägen inte var allmänt uppmärksammas. I motsats till de renala

proteinförlusterna är de intestinala alltid oselektiva beträffande proteinernas molekylvikt. Generell hypoproteinemi kan utvecklas snabbt vid intestinalt läckage utan lokalsymptom från buken.

H:3

Vid ulcus eller tumörer gäller, att ulcus i ventrikelduodenum vanligen ej leder till tecken på inflammation. Vid cancer i ventrikeln resp i kolon är klart

förhöjda akutfas-proteiner vanligen tecken på metastasutlöst inflammation varför analysen har preoperativt intresse.

EXAMINATIONSGÅNG

H:4 Malabsorptionsutredningar

I Skelett-, led- och bindvävssjukdomar ger upphov till frågeställningar angående:

I:1 Inflammatoriskt p-proteinsvar

I:2 Frakturers genes

J Vid kärlsjukdomar observeras

J:1 Typ av inflammatorisk reaktion

KOMMENTARER

H:4

Utredningar vid malabsorptionssyndrom innefattar ett proteinstatus men den specifika information som detta kan ge är ringa. Malabsorption (alt för-

lust) av aminosyror kan göras sannolik. IgA-brist kan uteslutas. Elektroforesbilden kan väcka misstanke på högt etanolintag och leveraffektioner.

I

Den lägre vaskulariseringsgraden i skelett, leder och bindväv än i mjukdelar leder till ett långsamare utbyte av celler, kataboliter och signal-

substanser mellan plasma och dessa vävnaders intercellulärvätska.

I:1

Vid högaktiv inflammation avviker akutfas-protein-svaret inte från bilden vid engagemang av andra organ. Vid subakuta till kroniska processer av typ reumatoid artrit vinklas stegringern av akutfas-proteiner, så att nivåerna stiger mest för fibrinogen och ökar i fallande ordning för haptoglobin, orosomukoid och minst för α_1 -antitrypsin (ökad perifer förbrukning?), s k *stödjevävnadskonstel-*

lation. CRP och fibrinogen visar högst känslighet. Haptoglobin faller inte sällan ur den reguljära bilden och ökar av okänd anledning mindre än väntat. Innebörden av de högst varierande Ig-värdena är okänd. Tecken på misstänkt ökad komplement-aktivering skall anges (normala C3- och C4-värden trots inflammation).

I:2

Frakturer efter trauma ger samma akutfas-mönster som kirurgiskt trauma. Mjukdelsblödningar ger ofta ökad Hp-elimination och sekundärt Hp-värden, som ej återspeglar den ökade Hp-syntesen (lätt hyperbilirubinemi är vanlig sekundärt till blödning i mjukdelar).

Spontanfrakturer ger anledning till beställning av p-proteiner analyser då myelomatos utgör ett av alternativen. Myelomatos med sekundär subakut skelettdestruktion utlöser vanligen lätta tecken på akutfas-reaktion med stödjevävnadskonstellation.

J:1

Temporaliserterit och höga SR-värden utan adress ger anledning till p-proteinanalyser. Utbredningen av kärlprocesserna återspeglas av akutfas-proteinernas nivå liksom vid hjärtmuskelfarkt.

Ändrad Ig-homeostas hör ej till okomplicerade bilder. Myokardinfarcering utgör ingen indikation till p-proteinanalys. Bland p-proteiner återspeglar CRP-värdena bäst progress och regress.

EXAMINATIONSGÅNG

J:2 P-proteinsvaret vid tromboser

J:3 Haptoglobinkatabolism vid sepsis

K Vid den vanliga frågeställningen "Malign process"? uppmärksammas att en serie alternativ förekommer beroende på värdorganismens reaktion på tumören:

K:1 Normalbild

K:2 Selektiv hypoalbuminemi

K:3 Inflammatorisk

- a) Harmonisk reaktion
- b) Disharmonisk för haptoglobin-orosomukoid

K:4 Ig-svar

- a) Normo-hypo-IgG samt hyper-IgA
- b) Oligoklonal IgG-teckning
- c) Polyklonal hyper-IgG

KOMMENTARER

J:2

Djupa ventromboser åtföljs regelbundet av en uttalad akutfas-reaktion, vilket kan överskugga de förändringar som lett till trombosbildningen. P-protein-

analyser är därför av ringa intresse de två närmaste veckorna efter en djup trombos.

J:3

Den uttalade akutfas-reaktionen vid septiska tillstånd är ofta förenad med ökad haptoglo-

binelimination. Ig-svaret är variabelt beroende på när i förloppet av infektionen som provet tas.

K

De mycket varierande plasmaproteinförändringarna vid maligna processer är högst ospecifika och beror på värdens reaktion mot tumören, d v s om den ger upphov till toxiska polypeptider, till inflam-

matoriska reaktioner, till immunologiska avvärjningsreaktioner eller till funktionsförändringar (flödes hinder) i lever och benmärg.

K:1

Normala p-proteiner är ett vanligt fynd vid maligna processer, som ej inducerat avvärjningsreaktioner

hos värdorganismen.

K:2

Selektiv hypoalbuminemi utan känd orsak är alltid en varningssignal och kan representera svar på en

utbredd malign process.

K:3 och K:4

Inflammatoriska reaktioner med reguljärt mönster av akutfasproteiner är vanliga. Bilden blir ofta disharmonisk beträffande orosomukoid-haptoglobin vid lever- och/eller benmärgsmetastaser. Kraftiga tecken på inflammation utan Ig-svar eller med selektivt IgA-svar är vanliga. Kvarstående 2-

3 små bandskärpningar (oligoklonal reaktion), utan annan IgG-abnormitet är ej sällsynt. Lätt hypo-IgG (7-5 g/L) är ej ovanligt och sannolikt uttryck för utbredda benmärgsmetastaser. I enstaka fall utvecklas mycket markerad polyklonal hyper-IgG (20-40 g/L).

SLUTKOMMENTARER

För att föra temat p-proteinanalyser framåt fordras

- 1) dels att screeningstekniken förbättras
- 2) dels att fler atypiska bilder utredes till sin natur.
- 3) dels att många fler plasmaproteiners patofysiologi utredes

ad 1

Någon enkel variant som ger djupare information har ännu inte lancerats. Tvådimensionell elektrofores (Andersson) ger mycket hög upplösning, men bilden som fås är svårtolkad då alla oligosackaridbärande komponenter ger en subfraktionering med hänsyn till antal och förgrening av oligosackariderna. Detta har mycket sällan kliniskt intresse då tekniken endast belyser kvalitativa skillnader för enskilda komponenter. Eventuellt kan en metodologisk variant med en initial desialidisering ge mer lättolkade bilder.

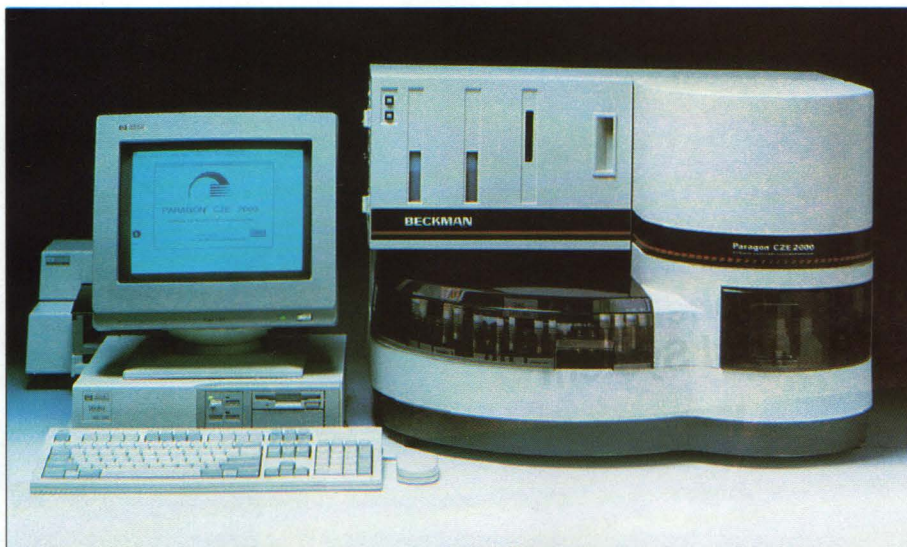
ad 2

Ovanliga bilder på grund av genetiska varianter för enskilda proteiner behöver bli föremål för noggranna studier då särskilt homozygoter för varianter kan utgöra nyckelfall då det gäller att

förstå metabola svagheter hos individerna. Plasma från homozygota varianter där fenotypen blir biologiskt suboptimal passera mycket sällan enskilda laboratorier vilket gör att dessa fall lätt förbises. Djupgående analyser faller utanför flertalets laboratoriers resursramar. Oförklarligt atypiska bilder gör därför att plasma bör sändas till specialiserade laboratorier för ställningstagande. Samarbete på denna punkt bör kunna bli unikt konstruktivt i Sverige då laboratoriecheferna gör sina ställningstagande som läkare med tillgång till den kliniska frågeställningen som gett anledning till begärd analys. Samarbete vid utredning av atypiska p-proteinvärden resp dito konstellationer ger förutsättningen för upprättandet av ett bildarkiv. Från utredningscentralen bör ett bildmaterial kunna ställas till alla intressenters förfogande.

ad 3

Tabell 3 återger 28 dominerande proteiner. Ytterligare ett 50-tal kan lätt bestämmas men ännu saknas systematiska kliniska studier över flertalets patofysiologi varför deras koncentration ännu ej efterfrågas inom sjukvården.



PARAGON CZE 2000

- * Kapillärzonelektrofores (CZE) för kliniska rutinseparationer
- * 60 Serumproteinseparationer eller 10 Immunofixationer per timme
- * Primärrörshantering med centrifugerbara Synchronsektorer

BECKMAN INSTRUMENTS AB

Stockholm

Malmö

Göteborg

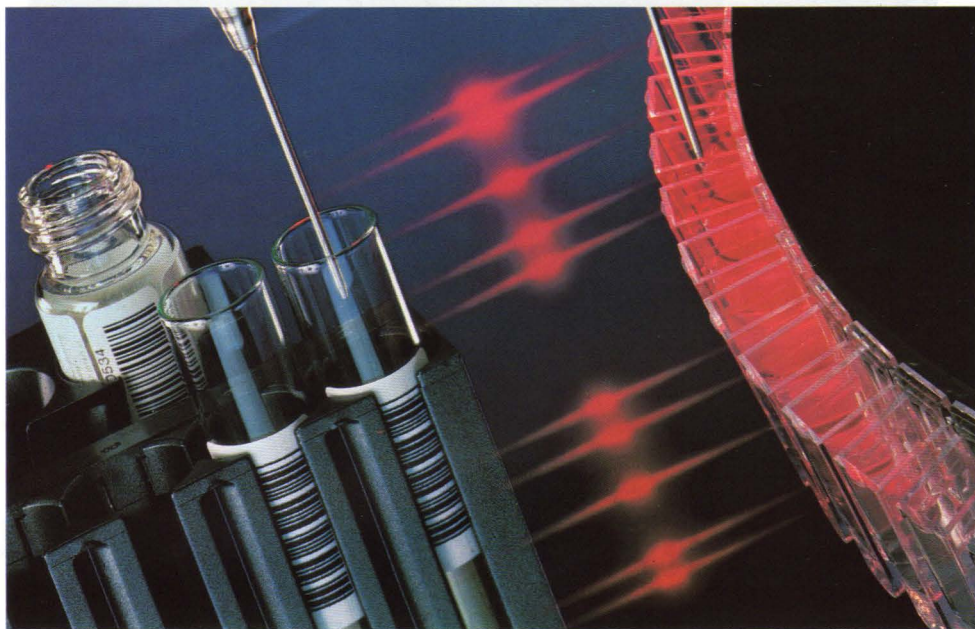
Umeå

Finland
Ordior OY

Norge
Dan Meszansky AS

Danmark
Ramcon A/S

Behring Nephelometer II - The Powerful System



The third generation system for protein analysis is coming up.

The Behring Nephelometer II is a fully automated system for the determination of a wide range of proteins and rheuma serology assays. Full automation makes it more efficient and powerful. Matched analyser, software and reagents provide you with many advantages.

The Behring Nephelometer II gives you

security

- ▶ simple handling of primary and secondary tubes
- ▶ positive sample and reagent identification

convenience

- ▶ continuous access of samples on to the system
- ▶ easy operation by advanced software

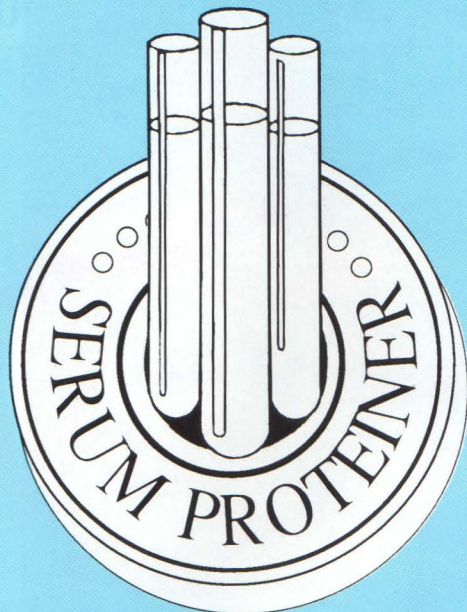
versatility

- ▶ comprehensive range of analytes with more than 50 assays



**The Behring Nephelometer II -
excellence in all disciplines**

NY GLOBAL STANDARDISERING



BOEHRINGER MANNHEIM

standardiserar nu serumproteinerna i

- Calibrator for automated systems Proteins
- Precinorm® Protein
- Precipath® Protein

mot den nya referenspreparationen

CRM 470

**BOEHRINGER
MANNHEIM**
SCANDINAVIA

Karlsbodavägen 30
Box 147
161 26 Bromma

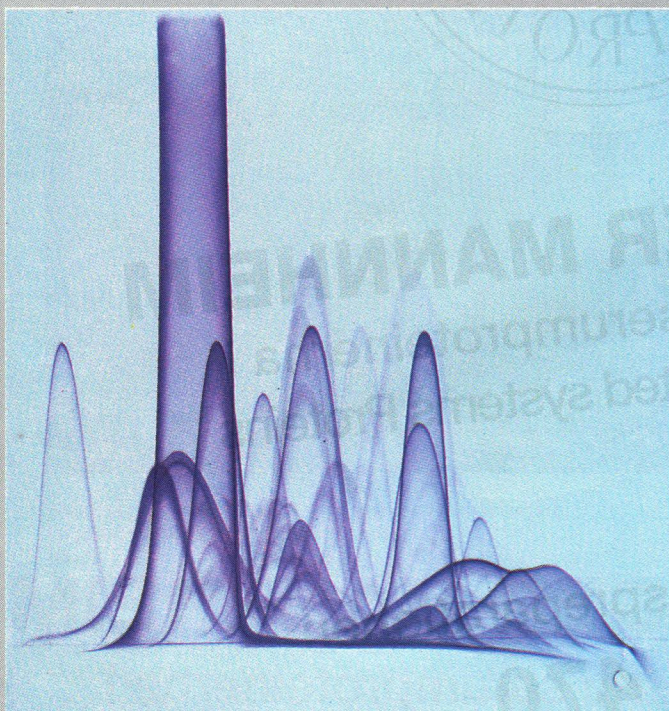
Telefon 08-98 81 50
Telefax 08-98 44 42





DAKO

DAKO - Din leverantör av antikroppar



Tack vare ett mångårigt interskandinaviskt samarbete kan DAKO idag erbjuda ett brett sortiment av antikroppar, kalibratorer och kontroller för kvantitering av specifika proteiner, applicerade på dagens automatiserade teknologier.

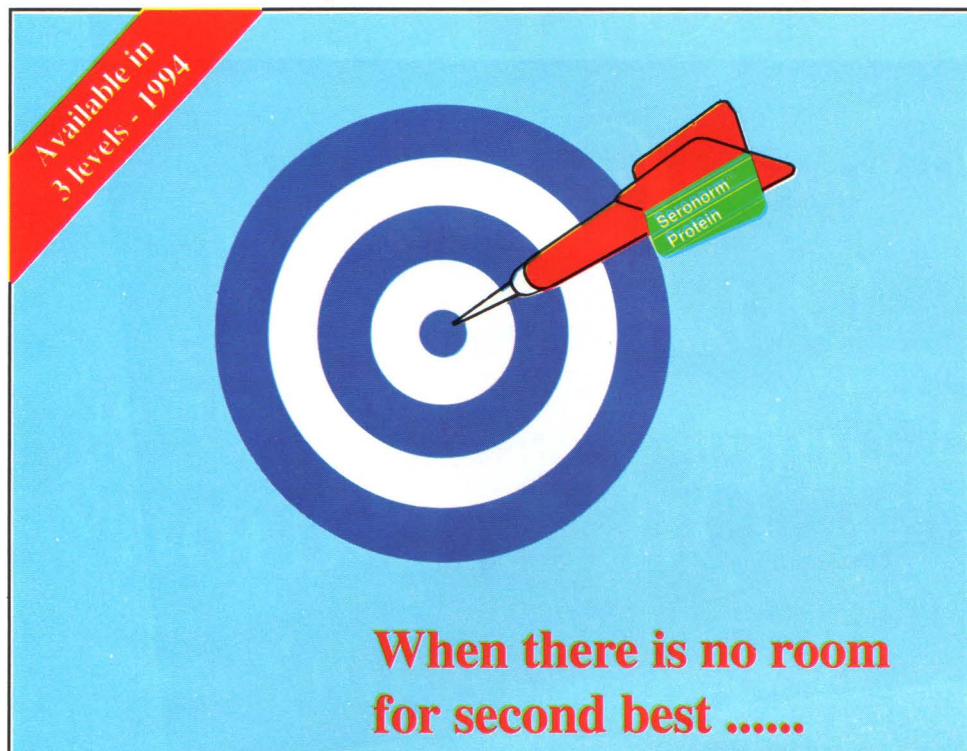
*"Jeg har altid været helt enig med
Robert Storm Petersen:
Hvad skal vi med en Storbæltsbro,
når det er i Malmø, det foregår".
Citat Niels Harboe*

DAKO A/S, Denmark
Tel. +45 44 92 00 44
DAKO Diagnostika GmbH, Germany
Tel. (040) 69 69 47-0
DAKO S.A., France
Tel. (1) 30 50 00 50
DAKO S.p.A., Italy
Tel. 02 50 60 211
DAKO Japan Co. Ltd., Japan
Tel. 75 211 3655
DAKOPATTS AB, Sweden
Tel. 08 99 60 00
DAKO Diagnostics AG, Switzerland
Tel. 042 32 11 66
DAKO Ltd., United Kingdom
Tel. 01494 452016

Distributors in more than 40 countries

Seronorm™ Protein

- to control your protein analyses



- Transferred values from
RPPHS/CRM 470

Development/Production

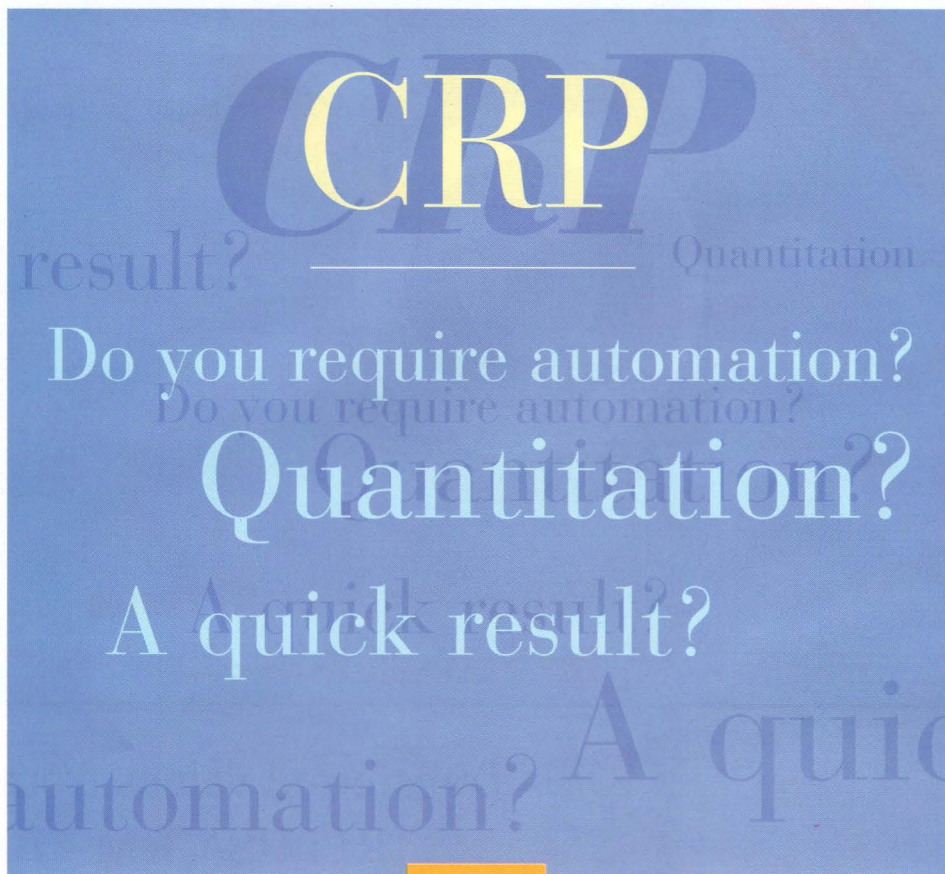


Production/Marketing



NYCOMED PHARMA AS
P.O.Box 5012 Majorstua
N-0301 Oslo, Norway
Telephone +47 22 96 36 36

Quantitative CRP Assays



Whatever your needs,
Orion Diagnostica's CRP assays
provide the answer.

Orion Diagnostica
P.O.Box 83
02101 Espoo, Finland

Orion Diagnostica AB
Industrigatan 8
619 00 Trosa, Sweden

Orion Diagnostica as
Postboks 321
1371 Asker, Norway

Orion Diagnostica Danmark A/S
Ndr. Strandvej 119
3150 Hellebæk, Denmark

