

# Krympt por-syndrom – ett nyupptäckt syndrom med hög prevalens och mortalitet

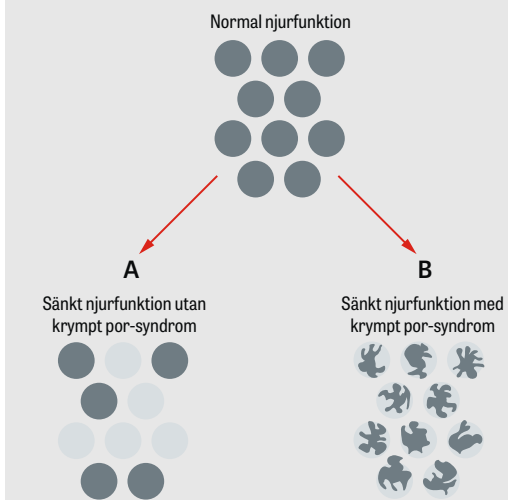
Det är ofta viktigt att känna till njurfunktionen hos en patient, inte bara för att bedöma patientens allmänna njurstatus, utan också för att kunna dosera njurutsöndrade läkemedel och kontrastmedel. Det mest generella testet för njurarnas funktion avser deras förmåga att filtrera bort småmolekyler från blodet och mäts som glomerulär filtrationshastighet, GFR [1-8]. Den internationella organisationen KDIGO (Kidney disease: improving global outcomes) rekommenderar sedan 2013 att cystatin C används parallellt eller tillsammans med kreatinin för att klassificera och följa njursjukdom [9, 10]. Samma rekommendation ger SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) år 2012 [2].

## Estimering av GFR med enbart cystatin C eller kreatinin

Cystatin C är en bättre markör för GFR än kreatinin [4, 8, 11] eftersom dess produktion varierar mindre med kroppskonstitutionen, framför allt muskelmassan, än produktionen av kreatinin och eftersom dess katabolism/utsöndring, i motsats till kreatinins, inte

**Anders Grubb,**  
professor, leg läkare,  
institutionen för  
laboratoriemedicin,  
Skånes universitets-  
sjukhus, Lund  
● anders.grubb@med.lu.se

FIGUR 1. Krympt por-syndrom



► Normala njurar har enligt pormodellen för glomerulär filtration ett stort antal välfungerande porer varigenom filtrationen sker. Filtrationen kan då påverkas negativt (A) genom att antalet porer minskar, trots att deras storlek förblir oförändrad eller (B) genom att porerna krymper. Båda processerna kan också äga rum samtidigt. B representerar krympt por-syndrom. Detta kan bara identifieras genom analys av relativt stora molekyler, till exempel cystatin C (13,3 kDa) som normalt till stor del kataboliseras genom filtration genom normalstora porer och där filtrationen minskar när porerna krymper. Analys av småmolekyler, till exempel kreatinin (0,118 kDa), kan inte identifiera syndromet eftersom de också kan filtreras genom krympta porer.

är beroende av en varierande tubulär sekretion. Om man emellertid kompenserar för kreatinins beroende av muskelmassa genom att använda en kreatininbaserad GFR-estimeringsekvation ( $eGFR_{\text{kreatinin}}$ ) med termer som uppskattar en persons muskelmassa, kan den diagnostiska säkerheten bli i klass med den hos cystatin C-baserade GFR-estimeringsekvationer ( $eGFR_{\text{cystatin C}}$ ) utan andra termer än cystatin C. Den diagnostiska säkerheten mäts genom att man beräknar hur många procent av de kreatinin- och cystatin C-baserade estimaten som hamnar inom  $\pm 30$  procent av invasivt uppmätt GFR [1]. För de bästa cystatin C- eller kreatininbaserade estimeringsekvationerna gäller att 80-85 procent av estimaten hamnar inom detta intervall [1, 12].

## Estimering av GFR med både cystatin C och kreatinin

Det har visat sig att den säkraste estimeringen av GFR erhålles om man använder medelvärdet av en cystatin C-baserad och en kreatininbaserad GFR-estimeringsekvation:  $(eGFR_{\text{cystatin C}} + eGFR_{\text{kreatinin}})/2 = eGFR_{\text{medel}}$ . En sådan estimering ligger med 90-95 procent sannolikhet inom  $\pm 30$  procent av invasivt uppmätt GFR [1, 12, 13]. En ytterligare fördel med detta sätt att estimerera GFR är att man genom att jämföra  $eGFR_{\text{cystatin C}}$  och  $eGFR_{\text{kreatinin}}$  kan göra en bedömning av hur säker estimeringen av GFR är [1, 12, 14]. Ju närmare  $eGFR_{\text{cystatin C}}$  och  $eGFR_{\text{kreatinin}}$  ligger varandra, det vill säga ju närmare 1 (ett)  $eGFR_{\text{cystatin C}}/eGFR_{\text{kreatinin}}$ -kvoten ligger, desto säkrare är medelvärdet som estimering av GFR [14]. Detta sätt att estimerera GFR har också angetts som säkrare än invasiva mätningar eftersom dessa, liksom alla la-

## HUVUDBUDSKAP

- Krympt por-syndrom innebär att den glomerulära filtrationen av 5-40 kDa stora molekyler, som till exempel cystatin C, är selektivt sänkt i förhållande till filtrationen av små molekyler (< 0,2 kDa), till exempel vatten och kreatinin.
- Kvoten  $eGFR_{\text{cystatin C}}/eGFR_{\text{kreatinin}} < 0,6$  har föreslagits som gränsvärde för krympt por-syndromet.
- Mortaliteten är kraftigt ökad i alla undersökta populationer och högre ju lägre den använda  $eGFR_{\text{cystatin C}}/eGFR_{\text{kreatinin}}$ -kvoten är. Mortalitetsoökningen föreligger både vid normal och sänkt GFR.
- Prevalensen  $eGFR_{\text{cystatin C}}/eGFR_{\text{kreatinin}}$ -kvot < 0,6 har angetts vara 2-8 procent.
- Patofysiologin bakom syndromet är okänd, men kan vara kopplad till en selektiv ansamling av aterosklerosframkallande proteiner i plasma.

laboratorieundersökningar, är behäftade med viss imprecision [1, 2, 12, 14, 15].

## Patofysiologisk bakgrund till syndromet

Epidemiologiska studier av 100 000-tals patienter visar tydligt att cystatin C och  $eGFR_{cystatin\ C}$  betydligt säkrare än kreatinin och  $eGFR_{kreatinin}$  identifierar de patienter som löper störst risk att drabbas av akut koronarsyndrom, sjukhusinläggning, hemodialysberoende och tidig död [16-20]. Dessa observationer har lett till en intensiv jakt på den patofysiologiska bakgrunden till dem. Det finns två huvudhypoteser. Den ena är att cystatin C och  $eGFR_{cystatin\ C}$  bättre än kreatinin och  $eGFR_{kreatinin}$  överensstämmer med »äkta«, det vill säga invasivt uppmätt, GFR. Noggranna, nyligen publicerade studier talar emot hypotesen [21].

Den andra huvudhypotesen har varit att plasmahalten av cystatin C ökar inte bara vid sänkt GFR utan också vid pågående inflammation, eftersom det finns en positiv korrelation mellan förhöjt CRP och cystatin C [22]. Studier av förhållandena vid elektiva operationer visar emellertid att varken cystatin C eller kreatinin ökar ens vid mycket kraftiga akuta inflammationstillstånd [23, 24]. Sambandet mellan förhöjt CRP och cystatin C är således inte kausalt. Korrelationen beror sannolikt på att förhöjt CRP innebär pågående inflammation med snabbare utveckling av ateroskleros, inklusive i njurartärerna, och åtföljande sänkt GFR [23].

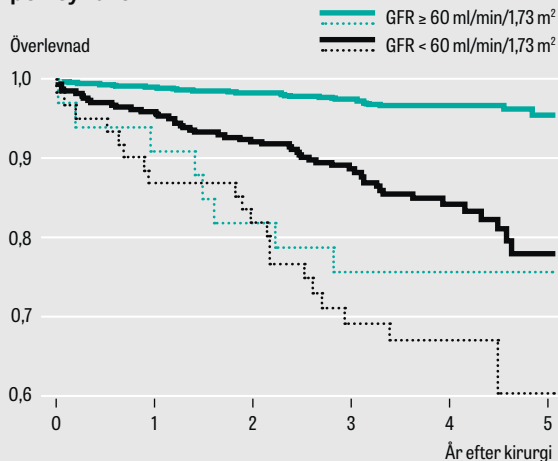
Sedan 2015 finns det dock en tredje hypotes som kan förklara varför cystatin C och  $eGFR_{cystatin\ C}$  betydligt säkrare än kreatinin och/eller  $eGFR_{kreatinin}$  identifierar de njursjuka patienter som har störst risk att råka ut för allvarliga komplikationer [25]. Hypotesen innebär att cystatin C bättre än kreatinin kan identifiera de störningar i filtrationsprocessen som innebär sämre filtration av proteiner och peptider i storleksintervallet 5-40 kDa [25]. För det syndrom som är förknippat med denna patofysiologiska mekanism har beteckningen krympt por-syndrom föreslagits (Figur 1) [25].

## Krympt por-syndrom

Relativt tidigt under processen då cystatin C introducerades som GFR-markör kunde man konstatera att den glomerulära filtrationen av cystatin C och kreatinin skilde sig åt under graviditet. Medan kreatininhalten i plasma förblev väsentligen konstant under hela graviditeten, ökade plasmahalten av cystatin C och nådde högst värden vid slutet av tredje trimestern [26-29]. Detta innebar också att kvoten  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ , som är omkring 1 hos friska icke-gravida, tydligt minskade i tredje trimestern under en normal graviditet och nådde värden på omkring 0,6 strax före partus [25-27]. Patienter som drabbats av preeklampsi uppvisade ofta ännu lägre  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ -kvot [26-29]. Eftersom det uppenbarligen skedde förändringar i filtratets sammansättning under graviditet, föreslog vi att man skulle karakterisera förändringar i glomerulusfiltrationen inte bara vad gäller filtratets totala volym utan också vad gäller dess sammansättning, det vill säga dess filtrationskvalitet [30].

Vi undersökte under 2015 om inte dessa skillnader i filtrationen av cystatin C och kreatinin, och därmed i  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ -kvoterna, också skulle kunna finnas i andra populationer än gravida kvinnor [25].

**FIGUR 2.** Långtidsmortalitet med och utan krympt por-syndrom



► Kaplan-Meier-överlevnadskurvor efter koronarkärlskirurgi hos patienter med (streckad linje) och utan (heldragen linje) krympt por-syndrom. Grönt visar överlevnadskurvorna för patienter med normalt GFR och svart visar patienter med sänkt GFR. Data från [34].

Detta visade sig vara fallet. I den först undersökta populationen, som bestod av 1 349 icke-gravida patienter mellan 3 och 95 år vars  $eGFR_{medel}$  efterfrågades, hade 8,2 procent av patienterna en  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ -kvot < 0,6 [25]. Inte bara filtrationen av cystatin C utan också filtrationen av andra småproteiner minskade jämfört med kreatininfiltrationen, och därför föreslog vi benämningen krympt por-syndrom för tillståndet [25], eftersom pormodellen för glomerulusfiltration framförd av Rippe et al [31-33] erbjuder en lättförståelig patofysiologisk tolkning av fynden.

Direkt efter det att krympt por-syndromet således påvisats också hos icke-gravida undersökte Dardashti och medarbetare dess förekomst hos 1 638 patienter som behandlats med koronarkärlskirurgi. Det visade sig därvid, om en  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ -kvot < 0,60 användes för att definiera syndromet, att 5,7 procent av patienterna i denna population hade syndromet vid operationstillfället [34]. Förekomsten av syndromet var förknippad med kraftigt förhöjd långtidsmortalitet (Figur 2) [34]. Femårsöverlevnaden var 65 procent hos patienter med krympt por-syndromet, medan den var 90 procent hos patienter utan syndromet. Således innebar förekomst av syndromet vid operationstillfället att femårsmortaliteten mer än tredubblades [34].

En intressant iakttagelse var att dödligheten vid krympt por-syndromet inte bara ökade signifikant hos patienter med sänkt GFR (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) utan också hos patienter med normalt GFR [34]. I alla populationer som undersökts efter publikationen av Dardashti et al har det visat sig att förekomsten av krympt por-syndrom hos patienterna signifikant ökar deras mortalitet och/eller morbiditet [35-40].

Det finns ännu inga publicerade data om förekomsten av syndromet hos barn under 18 år eller om det prediktiva värdet av en sänkt  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{kreatinin}$ -kvot vid olika tillstånd, men sådana studier pågår.

En stor del av den morbiditet och mortalitet som är förknippad med krympt por-syndrom gäller kardiovaskulära rubbningar, och vi undersökte därför om proteomet vid krympt por-syndrom avvek från det hos friska på ett sätt som skulle kunna förklara denna observation [35]. Det kunde då konstateras att proteomet vid krympt por-syndrom uppvisade ökning i halterna av många fler proteiner som visat samband med eller experimentellt kunnat framkalla ateroskleros än proteomet hos kontrollpatienter (Tabell 1) [35].

Det framkom också att det hos patienter med krympt por-syndrom, men inte hos patienter utan syndromet, fanns en negativ korrelation mellan koncentrationsstegringarna av proteinerna och deras storlek, så att proteiner mindre än 40 kDa ökade mer i halt än de över 40 kDa [35]. Detta stämmer med den hypotes vi föreslog [25, 30] för den patofysiologiska förändringen vid krympt por-syndrom, eftersom krympta porer kommer att filtrera mindre av de 5-40 kDa stora proteiner som normalt till mycket stor del kataboliserar genom filtration genom normalstora porer med efterföljande degradering i njurtubuli [41]. Proteiner större än 40 kDa kataboliserar till mycket liten del genom filtration genom normalstora porer, och deras halt påverkas därför inte lika mycket vid krympning av dessa porer. En intressant aspekt på den föreslagna patofysiologiska modellen är att den öppnar upp för möjligheter att behandla patienter med syndromet genom att minska halterna av de aterosklerosframkallande proteinerna, till exempel genom användning av monoklonala antikroppar.

## Slutsats

Krympt por-syndrom är ett nyligen beskrivet syndrom med hög prevalens och mortalitet. En hypotes om dess patofysiologi har framförts, och den ger utrymme för behandlingsförsök. Mycket återstår att undersöka beträffande syndromets epidemiologi och roll i praktisk medicin, men det är uppenbart att man inte längre kan beskriva nedsättningar i njurfunktion enbart som ett försvinnande av opåverkade porer. Man måste också räkna med att porers filtrerande

**TABELL 1.** Proteiner som selektivt ökar i halt vid krympt por-syndrom och som beskrivits framkalla eller vara associerade med ateroskleros. Data från [38].

Protein, förkortning	Oförkortat engelskt namn
MCP-3	Monocyte chemotactic protein-3
ADAMTS-13	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13
OPG	Osteoprotegerin
IL-1ra	Interleukin-1 receptor antagonist protein
IL-6	Interleukin-6
IL-17C	Interleukin-17C
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
CXCL11	C-X-C motif chemokine 11
IL-18	Interleukin-18
CCL19	C-C motif chemokine 19
IL-18R1	Interleukin-18 receptor 1
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
HGF	Hepatocyte growth factor
PTX3	Pentraxin 3
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10
4E-BP1	Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
CTSL1	Cathepsin L1
CCL20	C-C motif chemokine 20

funktion kan förändras på andra sätt, till exempel genom att de krymper (Figur 1). ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har publicerat ett stort antal artiklar om cystatin C och njurfunktion, men har inget ekonomiskt intresse av att cystatin C analyseras.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FLMT*

## REFERENSER

- Grubb A, Christensson A. Dags för nya mått för diagnos och uppföljning av njursjukdom. *Läkartidningen. 2013;110:CCIP.*
- Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2012. SBU-rapport nr 214.
- Rehberg P. Studies on kidney function: the rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J. 1926;20(3):447-60.*
- Grubb A. Cystatin C is indispensable for evaluation of kidney disease. *EJIFCC. 2017;28(4):269-76.*
- Löfberg H, Grubb A. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest. 1979;39(7):619-26.*
- Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand. 1985;218(5):499-503.*
- Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest. 1985;45(2):97-101.*
- Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem. 1994;40(10):1921-6.*
- Definition and classification of CKD. In: KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl. 2013;3(1):19-62.*
- Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis. 2013;62(3):595-603.*
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis. 2002;40(2):22-6.*
- Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. *Scand J Clin Lab Invest. 2010;70(2):65-70.*
- Inker L, Schmid CH, Tighiouart H, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med. 2012;367(1):20-9.*
- Grubb A, Nyman U, Björk, J. Improved estimation of glomerular filtration rate (GFR) by comparison of eGFRcystatin C and eGFRcreatinine. *Scand J Clin Lab Invest. 2012;72(1):73-7.*
- Krutzen E, Bäck SE, Nilsson-Ehle I, et al. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med. 1984;104(6):955-61.*
- Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation. 2004;110(16):2342-8.*
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med. 2005;352(20):2049-60.*
- Peralta C, Shlipak MG, Judd S, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA. 2011;305(15):1545-52.*
- Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al; CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med. 2013;369(10):932-43.*
- Canney M, Sexton E, Tobin K, et al. The relationship between kidney function and quality of life among

- community-dwelling adults varies by age and filtration marker. *Clin Kidney J.* 2018;11(2):259-64.
21. Sundin PO, Sjöström P, Jones I, et al. Measured GFR does not improve prediction of mortality by cystatin C and creatinine. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(4):663-70.
  22. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416-21.
  23. Grubb A, Björk J, Nyman U, et al. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(2):145-9.
  24. Åkerfeldt T, Helmersson J, Larsson A. Postsurgical inflammatory response is not associated with increased serum cystatin C values. *Clin Biochem.* 2010;43(13-14):1138-40.
  25. Grubb A, Lindström V, Jonsson M, et al. Reduction in glomerular pore size is not restricted to pregnant women. Evidence for a new syndrome: »shrunken pore syndrome«. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75:333-40.
  26. Strevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, et al. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002;62(2):141-7.
  27. Kristensen K, Lindström V, Schmidt C, et al. Temporal changes of the plasma levels of cystatin C, beta-trace protein, beta-2-microglobulin, urate and creatinine during pregnancy indicate continuous alterations in the renal filtration process. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(6):612-8.
  28. Strevens H, Wide-Swensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(7):575-80.
  29. Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, et al. Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(8):921-6.
  30. Grubb A, Lindström V, Kristensen K, et al. Filtration quality: a new measure of renal disease. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(Suppl):S273-4.
  31. Rippe B, Stelin G. Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two-pore formalism. *Kidney Int.* 1989;35(5):1234-44.
  32. Rippe B, Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *Physiol Rev.* 1994;74(1):163-219.
  33. Öberg CM, Rippe B. A distributed two-pore model: theoretical implications and practical application to the glomerular sieving of Ficoll. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306(8):F844-54.
  34. Dardashti A, Nozohoor S, Grubb A, et al. Shrunken pore syndrome is associated with a sharp rise in mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(1):74-81.
  35. Sällman Almén M, Björk J, Nyman U, et al. Shrunken pore syndrome is associated with increased levels of atherosclerosis-promoting proteins. *Kidney Int Rep.* 2018;4(1):67-79.
  36. Christensson A, Grubb A, Molvin J, et al. The shrunken pore syndrome is associated with declined right ventricular systolic function in a heart failure population – the HARVEST study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(7):568-74.
  37. Purde MT, Nock S, Risch L, et al. The cystatin C/creatinine ratio, a marker of glomerular filtration quality: associated factors, reference intervals, and prediction of morbidity and mortality in healthy seniors. *Transl Res.* 2016;169:80-90.e1-2.
  38. Purde MT, Nock S, Risch L, et al. Ratio of cystatin C and creatinine-based estimates of the glomerular filtration rate predicts mortality in healthy seniors independent of kidney function. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(4):341-3.
  39. Risch M, Purde MT, Baumann M, et al. High first-trimester maternal blood cystatin C levels despite normal serum creatinine predict pre-eclampsia in singleton pregnancies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017;77(8):634-43.
  40. Herou E, Dardashti A, Nozohoor S, et al. The mortality increase in cardiac surgery patients associated with shrunken pore syndrome correlates with the eGFR<sub>cystatin C</sub>/eGFR<sub>creatinine</sub>-ratio. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019;79(3):167-73.
  41. Norden AGW, Lapsley M, Lee PJ, et al. Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome. *Kidney Int.* 2001;60(5):1885-92.

## SUMMARY

Shrunken Pore Syndrome was defined in 2015 and is characterised by the glomerular filtration of 5-40 kDa molecules being selectively decreased compared to that of molecules <0.2 kDa, e.g. water and creatinine. The diagnose is based upon identification of a decreased  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{creatinine}$  ratio, and ratios < 0.6 or 0.7 have most often been used to identify the diagnose. The mortality is strongly increased in all investigated populations and increases progressively with a decrease in the  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{creatinine}$  ratio used to identify the syndrome. The prevalence of the syndrome varies with the  $eGFR_{cystatin\ C}/eGFR_{creatinine}$  ratio used for diagnosis, but when a ratio of 0.6 is used, the prevalence has varied between 2 and 8%. The pathophysiology might be the accumulation of atherosclerosis-promoting proteins occurring in patients with the syndrome. The syndrome might explain the superiority of  $eGFR_{cystatin\ C}$  over  $eGFR_{creatinine}$  in identifying high-risk kidney patients.