

**Anna Fagerström**, dr, specialistläkare, njursektionen, Universitetssjukhuset i Lund

**Per Hansson**, docent, överläkare vid klinisk kemiska laboratoriet, länssjukhuset, Halmstad

**Jan Tencer**, dr, biträdande överläkare, njursektionen, Universitetssjukhuset i Lund

## Falskt förhöjd kreatininnivå – något att beakta?

### Två fall med förhöjd kreatininnivå utan njurfunktionsnedsättning

■ Bestämning av kreatinin i serum eller plasma är en enkel och billig metod att skatta den glomerulära filtrationen (GFR). Substansen bildas kontinuerligt i kroppens muskelceller, och dess koncentration i serum är direkt proportionell till muskelmassan och omvänt proportionell till GFR.

Utöver individens muskelmassa kan en rad faktorer påverka S-kreatininnivån utan att det föreligger en nedsatt njurfunktion. Stora, köttrika måltider kan ge kreatininstegring på upp till 30 procent. Markant förhöjd blodglukos i kombination med ketonemi, liksom vissa läkemedel såsom cimetidin, salicylater, cefalosporiner, kortikosteroider och aktiva vitamin D-metaboliter, utgör andra påverkande faktorer [1-3].

Vid låggradigt nedsatt GFR anses S-kreatinin vara en relativt okänslig markör, och det krävs i princip en halvering av njurfunktionen innan en signifikant stegring av S-kreatinin sker. Däremot vid kreatininnivåer på flera hundra  $\mu\text{mol/l}$  föreligger det i allmänhet säkra tecken på grav njursvikt.

Av de analysmetoder som man använder idag är Jaffes metod billig och enkel att utföra, men kan under vissa betingelser ge felaktiga värden [4, 5]. Modernare analysmetoder, som till stor del korrigerar för de felkällor som man noterat vid Jaffes metod, finns. Nedanstående fallpresentationer illustrerar de sällsynta, men väl förekommande tillfällena då fynd av kraftigt förhöjt S-kreatinin inte åtföljs av en samtidig njurinsufficiens. (Fakta 1)

#### Fall 1

Första fallet är en 59-årig kvinna med Levaxinsubstituerad hypotyreoos samt lågmalignant non-Hodgkin-lymfom, känt sedan 1992. Vid insjuknandet förelåg en M-komponent av IgM-typ på 5 g/l utan Bence Jones' proteinuri. Behandling inleddes med upprepade CHOP(cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison)-kurer, Sterecyt samt splenektomi, varvid man uppnådde periodvisa remissioner.

S-kreatinin har under hela sjukdomstiden legat normalt, och senaste värdet, i mars 1999, var 65  $\mu\text{mol/l}$ . Vid en rutinkontroll den 31 augusti 1999 fann man överraskande ett S-kreatinin på 647  $\mu\text{mol/l}$  och vid omkontroll en vecka senare 714  $\mu\text{mol/l}$ .

Plasmaelfores visade sänkt bakgrundsgamma, förhöjda

#### SAMMANFATTAT

När finns det anledning att misstänka falskt förhöjda S-kreatininvärden, och med vilka metoder kan vi utskilja dessa?

Räcker rutindiagnostiken till för att säkerställa fall med åkta njurfunktionsnedsättning?

Artikelns två fallbeskrivningar med fynd av falskt förhöjt S-kreatinin poängterar vikten av eftertanke vid tolkning av oväntat höga S-kreatininkoncentrationer i specifika kliniska situationer.

akutfasproteiner samt en M-komponent som tidigare hade legat stabilt men nu stigit till 21 g/l. I urinen fann man ökad utsöndring av protein HC, som från en nivå på 25–30 mg/l under hösten 1998 hade stigit till 49 mg/l i september 1999. Också urinkoncentrationen av fria kappakedjor ökade nu till 123 mg/l jämfört med 32 mg/l i mars 1999.

Patienten remitterades till njurmedicinska sektionen, Universitetssjukhuset i Lund den 7 september 1999.

Det förelåg inga uremiska symtom, och medicineringen vid inläggningstillfället bestod av Kåvepenin som infektionsprofilax, Levaxin och östrogenplåster. Patienten intog dessutom E- och C-vitamin samt ett schweiziskt hälsokostpreparat baserat på alger.

Laboratoriemässigt verifierades de höga S-kreatininnivåerna vid tre konsekutiva tillfällena, då de uppmättes till 714, 644 respektive 608  $\mu\text{mol/l}$ . Dessa fynd stod i kontrast till de samtidigt, normala koncentrationerna av S-urea på 4,7, 3,0 respektive 3,7 mmol/l. Patienten hade ingen albuminuri, hematuri eller cylinduri. Ultraljudsundersökning av njurar och urinvägar visade normalstora njurar utan hållpunkter för avflödes hinder och med välbevarat parenkymiskt. Röntgen-

## II Fakta 1

### Laboratoriemetoder för njurfunktion (GFR)

#### 1. S-kreatinin

Kreatinin bildas från kreatin, huvudsakligen i muskulatur; kreatinin utgör en metabol slutprodukt, som utsöndras övervägande via glomerulär filtration. Kreatinin kan mätas på flera sätt. Vilken mätmetod som bör väljas beror på en sammanvägning av medicinska krav, kostnadskrav m fl. Den vanligaste metoden på våra kliniska kemiska laboratorier är fortfarande en variant av den som beskrevs av Jaffe för över hundra år sedan:

pH 11–12

Pikrinsyra (gul) + kreatinin → kromogen (orange)

Kromogenen mäts spektrofotometriskt.

Fördelarna med denna metod är framför allt att den är billig (15–20 öre/analys), ett inte oviktigt argument i dessa bistra tider. Metoden har dock ett antal nackdelar, framför allt falskt höga kreatininvärden på grund av interferens från ketonkroppar, glukos, aminosyror m m, s k pseudokreatininer. Ikterus kan å andra sidan ge falskt låga kreatininvärden, eftersom bilirubinet oxideras under mätningen, och bakgrundsabsorbansen i spektrofotometern därmed sjunker.

Enzymatiska metoder har också utvecklats. Roches metod har denna principiella uppbyggnad:

Kreatinin → kreatin (+H<sub>2</sub>O) → sarkosin (urea) → (glycin+formaldehyd+) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → kromogen (efter tillsats av 4-aminofenazon+kromofor). Genom de kopplade enzymreaktionerna erhålls en betydligt högre specificitet för kreatinin. Metoden blir dock något dyrare (ca 1 krona/analys), vilket har ekonomiskt genomslag på en så frekvent analys som kreatinin.

#### 2. S-Urea

Urea som njurmarkör har ett (kanske oförtjänt) dåligt rykte: visserligen påverkas ureanivån av flera andra faktorer såsom nutritionsstatus och leverfunktion, men vid kraftigt sänkt njurfunktion är urea alltid förhöjt. Urea fungerar enligt vår uppfattning bra som en accessorisk markör, inom sina begränsningar.

#### 3. S-Cystatin C

Cystatin C (CC) är en proteashämmare med en låg molekylvikt om ca 13 kDa. Vid sänkt njurfunktion retineras CC i plasma, och koncentrationen ökar. CCs stora fördel gentemot kreatinin är att CC-nivån inte påverkas av muskelmassan, och därför är lättare att tolka. Metoden är dock väsentligt dyrare (ca 20 kronor/analys), och för närvarande inte allmänt tillgänglig.

#### 4. Pt-Iohexol-clearance

Iohexol-clearance utvecklades av Bäck, Nilsson-Ehle och medarbetare i Lund under 1980-talet och har nu till största delen ersatt Krom-EDTA-clearance som »gyllene standard« för GFR-bestämning. En låg definierad dos av röntgenkontrastmedlet Iohexol (Omnipaque) tillförs intravenöst, och dess försvinnande ur blodet studeras 4–72 timmar efter injektionen (beroende på förväntad GFR).

Iohexolkoncentrationen i blodprov mäts med HPLC (high pressure liquid chromatography)-teknik; koncentrationen + antropometrisk data används för beräkning av GFR per m<sub>2</sub> kroppsyta. Denna beräkning fordrar datastöd. Noggrant utbildad personal fordras för att mätningen ska få tillräckligt stor precision.

undersökning av hjärta och lungor visade normala förhållanden.

Analys av Cystatin C visade sig omöjlig att genomföra på grund av interferens med patientens M-komponent. Man kompletterade med en 24-timmars Iohexol-clearance. Iohexol gick dock inte att uppmäta i 24-timmarsprovet, varför undersökningen upprepades med fyra timmars provtagning, som då visade en helt normal GFR på 104 ml/minut.

Uppföljande kontroll av S-kreatinin den 11 november 1999 var 902 µmol/l. Denna undersökning gjordes på patientens hemortssjukhus enligt Jaffes metod (se kommentar nedan).

Samma dag togs prov för analys på näraliggande länslasarett där bestämning av kreatinin gjordes enligt Roches enzymmetod (se kommentar nedan). Resultatet av den senare undersökningen visade S-kreatinin på 113 µmol/l, U-kreatinin på 8 mmol/l och kreatinin-clearance på 56 ml/min.

Den senaste kontrollen på detta laboratorium gjordes den 25 januari 2000 och visade S-kreatinin på 74 mmol/l.

#### Fall 2

Det andra fallet är en 34-årig kvinna med insulinbehandlad diabetes mellitus sedan 1993, med HbA<sub>1c</sub>-nivåer omkring 10 procent, svårbehandlad hyperlipidemi och pankreasinsufficiens efter akut pankreatit 1998. Medicinering bestående av insulin, Pancreon och Zocord.

Kvinnan remitterades våren 1999 till Ljungby lasarett av distriktsläkare på grund av stigande S-kreatinin. Hennes S-kreatinin, som i mars 1999 var 66 µmol/l, uppmättes den 15 april till 280 µmol/l. Denna stegring verifierades efter fyra dagar med ett värde på 290 µmol/l. Samtidigt noterades en normal ureanivå på 3,0 mmol/l. Det högsta kreatininvärdet uppmättes den 8 juni till 335 µmol/l. S-triglycerider var samtidigt markant förhöjda till 11–12 mmol/l.

Det förelåg även en oklar värkproblematik, och en SR på 50 mm noterades medan CRP var normal. Plasmaelfores visade måttlig inflammatorisk aktivitet, som dock var i sjunkande jämfört med i mars 1999. En signifikant albuminuri på 1,4 g/24 timmar uppvisades.

Ultraljudsundersökning av njurarna visade ordinär stora njurar med normal ekogenicitet och utan tecken på postrenalt hinder.

Iohexol-clearance den 24 juni visade en filtration på 148 ml/min, således närmast en hyperfiltration. På det stadiet skickades prov för analys till ett näraliggande länslasarett. Då man misstänkte en interferens mellan de höga triglyceriderna och analysen har provet ultracentrifugerats, och efter detta fick man ett S-kreatininvärde på 50 µmol/l, vilket väl svarade mot den normala serumureakoncentrationen och det normala resultatet av Iohexol-clearance.

#### Konklusion

Ett förhöjt S-kreatininvärde betraktas av de flesta kliniskt verksamma läkare som ett tämligen säkert mått på sänkt GFR. Vi har på relativt kort tid funnit två fall med påtagligt falskt förhöjda S-kreatininvärden utan korrelation till den faktiska njurfunktionen. Detta väcker några frågor:

Är detta en sällsynt anhopning, eller finns det ett mörkertal? Vilka patienter utgör riskgrupper, och finns det anledning att utöka rutinprovtagningen hos vissa patientgrupper?

Är det kostnadseffektivt att välja något dyrare analysmetoder men som minskar risken för markanta felvärden? Hur stor felmarginal skall vi acceptera från våra laboratorier?

Vi tror att detta fenomen är relativt sällsynt, och någon anledning till att ändra befintliga, väl fungerande laboratorierutiner torde inte finnas.

Emellertid bör man vara observant vid oväntat höga S-kre-

**Annons**

**Annons**

atininvärden hos patienter med förhöjda blodfetter, M-komponent i plasma samt hos patienter behandlade med farmaka såsom cimetidin, salicylater, cefalosporiner, kortikosteroider och sannolikt även vissa hälsokostpreparat.

En klar diskrepans mellan S-kreatinin och S-ureanivåer borde alltid föranleda vidare utredning av laboratoriefynd. S-urea bör alltid tas vid signifikant stegring av S-kreatinin.

Avseende våra patientbeskrivningar har vi bedömt det så att det i det första fallet var M-komponenten som har precipiterat och därmed skapat en fällning i provet, varvid en falsk absorbans detekterades vid den spektrofotometriska avläsningen. I det andra fallet floterade det rikliga lipid-skiktet på ytan och ledde på likartat sätt till en felaktig avläsning.

### Referenser

1. Ganrot PO, Grubb A, Stenflo J, red. Njurar och urin. Glomerulär funktion. I: Laurells klinisk kemi i praktisk medicin. Lund: Studentlitteratur, 1997:105-10.
2. Andreev E, Koopman M, Arisz L. A rise in plasmacreatinine that is not a sign of renal failure: Which drugs can be responsible? *J Intern Med* 1999;246:247-52.
3. Fellenzer MM, Timm EG, Briceland LL. TMP/SMX dosage adjustment in a renally impaired patient with presumed Trimethoprim-induced sCr elevations. *J Pharm Technol* 1999;15:135-8.
4. Bowers LD, Wong ET. Kinetic serum creatinine assays. A critical evaluation and review. *Clin Chem* 1980;26:555-61.
5. Husdan H, Rapoport A. Estimation of creatinine by the Jaffe reaction. *Clin Chem* 1968;14:222-38.

# Särtryck

## Läkartidningen

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–1995 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen.

De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 75 kronor.



## Missöden misstag missbruk

Beställer härmed.....ex  
av "Missöden, misstag, missbruk"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se  
under särtryck, böcker