

Dissociatie tussen procalcitonine en CRP in een patiënt met een POMC-deficiëntie en hoge doses corticosteroiden

B.E.P.B. BALLIEUX¹, N.A.M. van DAM², A. HAK¹, W. OOSTDIJK³, J.M. BOSMAN² en R.G.M. BREDIUS³

Patiënt casus

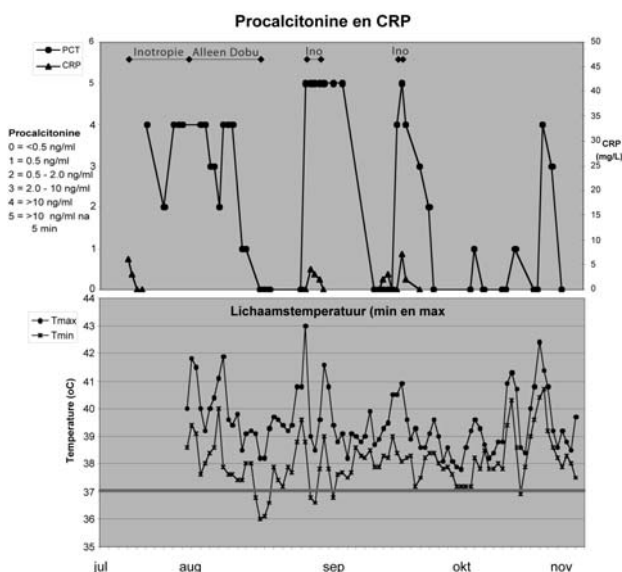
In augustus 2003 werd een 20 maanden oude jongen van consanguïene Turkse ouders met een gedocumenteerde deficiëntie van het pro-opiomelanocortine-prohormoon (POMC) wegens respiratoire insufficiëntie opgenomen op de kinder-IC. Er bestond reeds een langdurige voorgeschiedenis met bronchiale hyperreactiviteit. Een extreem overgewicht (Pickwick-syndroom, 30 kg bij 100 cm) met vervetting van de bronchiën speelde hierbij mogelijk een rol. Bij de respiratoire insufficiëntie met hoge koorts ontstond later tevens een instabiele bloeddruk. Uit de initiële bloedkweek werd eenmalig *Staphylococcus aureus* gekweekt, en uit de nasofarynx para-influenzavirus type 3. Bij herhaling werd een normaal C-reactief proteïne (CRP) gemeten. Vanwege de blijvende verdenking op sepsis werd ook het procalcitonine (PCT) geanalyseerd. PCT is een infectieparameter, die specifiek is voor bacteriële en schimmelinfecties en gevoeliger lijkt te zijn dan CRP (1). Vanaf opname op de PICU werden gedurende 4 weken hoge doses prednison (tot 4 mg/kg/dag) en vervolgens dexamethason (tot 1 mg/kg) gegeven. Deze werden vanaf 2 september 2003 geleidelijk afgebouwd tot zijn normale onderhoudsdosis hydrocortison. Figuur 1 geeft het temperatuurverloop, de inotropica-afhankelijkheid en het CRP/PCT-beloop weer. Het PCT werd gemeten met een PCT-quick-sneltest (BRAHMS diagnostica), en het CRP op een Hitachi 911 (Roche Diagnostics).

De start van de prednison aan het begin van de opname resulteerde in volledige onderdrukking van de CRP. Pas na afbouwen van de corticosteroiden is CRP weer meetbaar, echter nooit boven de 7 mg/l. Na ontslag werd eind november 2003 elders bij een nieuwe koortperiode een CRP van 60 mg/l gemeten (zelfde methode). Hoewel er na de initiële positieve bloedkweek nog slechts één bloedkweek positief werd (13 augustus, *Enterococcus*), was er toch voortdurend een sterke verdenking voor sepsis. Als mogelijke bron zou een echografisch aangetoonde hartklepvegetatie aangewezen kunnen worden.

POMC-deficiëntie, α MSH en immunactiviteit

De POMC-deficiëntie heeft een veelvoud aan gevolgen voor o.a. energiehuishouding, temperatuur-

regulatie en immuunsysteem (2, 3). De belangrijkste hormonen, die uit POMC worden geknipt, ACTH en α MSH, worden niet geproduceerd. ACTH-deficiëntie heeft een volledige aplasie van de zona fasciculata en de zona reticularis van de bijnier tot gevolg, waardoor er volledige afhankelijkheid is van suppletie met hydrocortison. α MSH heeft effect op de temperatuurregulatie. Het gebrek aan α MSH verklaart de extreem hoge koortspieken tot 43 °C. Daarnaast remt leptinegeïnduceerde- α MSH-productie in de hypothalamus de voedselinname en stimuleert het het energieverbruik via de hypothalamische MCR4-receptor. Het extreme overgewicht wordt hierdoor verklaard (3). α MSH heeft een immunregulerend effect. In-vitro experimenten laten een remmend effect van α MSH op ontstekingsreacties zien via de melanocortinereceptor-1 (MCR1) en daarop volgende remming van NF- κ B-expressie. Deficiëntie van α MSH zou dus tot overexpressie van NF- κ B moeten leiden en daarmee een versterkte immunactivatie (4). Onderzoek tijdens de ziekteperiode liet geen immunactivatie zien. Er was een B-cel-defect met lage serumconcentraties van alle immuunglobulinen. Ook waren gedurende de infectieperiodes de serumconcentraties van de NF- κ B-gereguleerde cytokines IL-1, IL-6 en TNF α niet meetbaar. In vitro lymfocyten- en monocytstimulaties



Figuur 1. Verloop van PCT, CRP, de lichaamstemperatuur en inotropica-afhankelijkheid gedurende de opname in het LUMC. (Dobu: Alleen dobutamine, Ino of Inotropie: volledige bloed-drukondersteuning met dobutamine, dopamine en adrenaline).

Leids Universitair Medisch Centrum, Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium¹, Intensive Care Centrum², Willem Alexander Kinder- en Jeugd-Centrum³

lieten sterk onderdrukte pro-inflammatoire cytokine-productie zien (niet gepubliceerde data). De hoge doses corticosteroiden lijken debet te zijn geweest aan de voortdurende infecties en de (secundaire) immuundeficiëntie. De invloed van de α MSH-deficiëntie naast de corticosteroiden op de onderdrukte CRP-productie moet verder uitgezocht worden.

Resultaten en discussie

PCT bleek het klinische beloop goed te volgen en fluctueerde mee met het infectiebeloop en antibioticagebruik. Diverse periodes met hoge koorts en intensivering van inotrope ondersteuning gingen gepaard met PCT-waarden $\gg 10$ ng/ml (zie figuur 1). Er is een grote discrepantie tussen de lage CRP- en de sterk verhoogde PCT-waarden gedurende periodes dat de patiënt klinisch een sterke verdenking had op sepsis. In de literatuur lijkt de PCT-expressie nauw gerelateerd aan die van CRP en de normale acutefaserespons bij een bacteriële of schimmelinfectie. PCT lijkt hierbij gevoeliger dan CRP. Een niet-bacteriële ontsteking (auto-immuun of viraal) veroorzaakt geen of slechts een zeer geringe stijging van PCT, maar kan een sterke CRP-respons geven (1). Over een dissociatie tussen CRP en PCT zoals in deze patiënt is niets in de literatuur beschreven. Ook een volledige onderdrukking van CRP als gevolg van corticosteroidtherapie is niet in de literatuur beschreven; dit laatste moet wellicht gezien worden in het licht van patiënt's POMC-deficiëntie. Ondanks de hoge doses corticosteroiden lijkt de PCT-expressie niet gestoord. Dit wordt ondersteund door beschrijving van patiënten met sterke immuunsuppressie na transplantatie, waarbij PCT een specifieke en gevoelige parameter blijkt

om bacteriële infectie van vroege afstoting te onderscheiden (5).

Conclusies

Deze casus demonstreert een nog niet eerder beschreven dissociatie van PCT en CRP bij een systemische bacteriële infectie. PCT lijkt (in tegenstelling tot CRP) niet beïnvloed te worden door corticosteroiden en volgt nauwkeurig het ziektebeloop in deze patiënt. De relatie tussen de hoge doses corticosteroiden, de POMC-deficiëntie en de onderdrukking van CRP dient verder onderzocht te worden.

Literatuur

1. Becker KL, Nysten ES, White JC, Muller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1512-1525.
2. Raffin-Sanson ML, Keyzer Y de, Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 79-90.
3. Luger TA, Scholzen TE, Brzoska T, Böhm M. New insights into the functions of α -MSH and related peptides in the immune system. *Ann NY Acad Sci* 2003; 994: 133-140.
4. Kleemann R, Gervois PP, Verschuren L, Staels B, Princen HM, Kooistra T. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NF κ B-C/EBP β complex formation. *Blood* 2003; 101: 545-551.
5. Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Hobel G, Fraunberger P, Meiser B, Reichardt B, Hammer C. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transpl Immunol* 1998; 6: 235-241.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 268-269

Vergelijking 'point of care'-INR-tests tussen eerste en tweede capillaire druppel

M.J. BEINEMA en H.J.M. SALDEN

Inleiding

De techniek van de capillaire bloedafname is van belang voor de kwaliteit van de 'point of care'-INR-bepaling. De tijd tussen het maken van de wond en het opbrengen van de druppel bloed mag niet te lang zijn; aanbevolen wordt binnen 15 seconden de druppel op te brengen. In de eerste druppel zit in theorie wondvocht dat de uitslag kan beïnvloeden. Door het afvegen van de eerste druppel en het gebruik van de tweede druppel zou hiervan minder hinder ondervonden worden. De tijd tussen de vingerprik en het opbrengen van de druppel op teststrip wordt dan

echter groter. De firma Roche adviseert de eerste capillaire druppel te gebruiken voor de INR-bepaling op de CoaguChek S. Bij de ProTime (IL) wordt juist geadviseerd de eerste druppel af te veegen.

Methode

Wij hebben aan veertien trombosedienstpatiënten die ervaren zijn in de omgang met de CoaguChek S gevraagd om twee maal de INR te bepalen, de eerste maal met de primaire druppel, de tweede maal met de secundaire druppel na afvegen. Het tijdsverschil tussen de beide INR-metingen werd zo kort mogelijk gehouden. Voor de INR-bepaling werd tweemaal geprikt in verschillende vingers. Er werd gebruik gemaakt van identieke lotnummers van teststrips bij

Klinisch Chemisch Laboratorium, Deventer Ziekenhuis