Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2026-09-10

P-Protein S fritt

Bakgrund

Protein S (75 kDa) är ett vitamin K-beroende glykoprotein i plasma som medverkar i regleringen av blodkoagulationen (1–3). Protein S fungerar som en kofaktor till aktiverat protein C (APC) i nedbrytningen av de prokoagulanta kofaktorerna faktor Va och faktor VIIIa. I normal plasma är ungefär 60 % av protein S i komplex med C4b-bindande protein (C4BP). Interaktionen mellan protein S och C4BP är av hög affinitet, KD ≈ 0,1 nM, karakteriserad av en snabb associationshastighet och en trög dissociationshastighet. Det finns flera olika molekylära former av C4BP i plasma. Det protein S-bindande stället på C4BP molekylen finns i ß-kedjan och nivån av fritt protein S i plasma regleras av koncentrationen av ß-kedje-innehållande C4BP. Endast den fria formen av protein S fungerar som en kofaktor till APC.

Den fysiologiska betydelsen av protein S är att brist på protein S medför ökad risk för venös trombossjukdom. Svår protein S-brist, beroende på homozygoti eller dubbelt heterozygota gendefekter, är ofta inte förenligt med liv och nyfödda utvecklar neonatal purpura fulminans med utbredda tromboser under första levnadsmånaden. Hos individer med heterozygot protein S-brist är nivån av fritt protein S låg, medan den totala protein S-koncentrationen kan vara inom det normala referensintervallet. Heterozygot protein S-brist upptäcks hos 2–5 % av trombospatienterna, men prevalensen i normalbefolkningen är okänd. Förvärvad brist på protein S ses vid behandling med vitamin K-antagonister (Warfarin), leversjukdom, nefrotiskt syndrom och disseminerad intravaskulär koagulation. Enstaka fall där barn har utvecklat antikroppar mot protein S efter

infektionssjukdomar (vattenkoppor, streptokocker) och livshotande purpura fulminans eller trombos förekommer.

Metoden används i trombosutredningen för att fastställa om en patient löper ökad risk att drabbas av venös tromboembolism.

Svar/Tolkning/Bedömning

Referensintervall: vuxna män; 0,70 – 1,30 kIE/L (9).
Referensintervall: vuxna kvinnor; 0,65 – 1,15 kIE/L (9).

För patienter med stabil waranbehandling (P-PK (INR) 2,1 – 4,2) har referensintervallet bestämts vid Koagulationslaboratoriet, Klinisk Kemi, 2020 (n=28).

Patienter stabilt inställda på kumarinderivat (P-PK (INR) 2,1 – 4,2): 0,20 – 0,60 kIE/L.

Vid graviditet sjunker nivån av fritt protein S till ca 40 – 50% av vuxenvärdet vid förlossning.

Nyfödda barn har rapporterats ha ca 60 % av vuxenvärdet av fritt protein S beroende på låga nivåer av C4BP hos nyfödda. Prematura barn har motsvarande ca 40 % av vuxenvärdet. (4 – 5).

Tolkningsstöd är kopplat till analysresultatet som bedöms som normalt, högt eller lågt i förhållande till referensvärdena:

Normalt/högt resultat: ”Utredning för protein S utföll normalt. Värden över referensvärdet saknar klinisk relevans.”

Lågt: ”Utredningen visar ett protein S värde under referensvärdet. Detta kan bero på medfödd eller förvärvat protein S brist, t.ex. leverpåverkan eller sepsis. Omtag av provet kan vara av värde. Vid konfirmerad protein S brist kan kontroll av kvinnliga förstagradssläktingar övervägas. Gravida och nyförlösta samt kvinnor som intar östrogenpreparat som t.ex. p-piller har ofta lägre värden. Vid gravida med värden under 0,40 kIU/L kan kontroll

övervägas. Barn, speciellt under första levnadsåret, har fysiologisk lägre värden än vuxna, som kan vara upp till 50% lägre än referensvärdet. Vid svårigheter att tolka resultatet rekommenderas remiss till koagulationsmottagningen med medicinsk bakgrund ifylld.”

Metodik/mätprincip

Metoden mäter fritt protein S genom att mäta ökningen i turbiditet då två latexreagens agglutinerar (3). Två olika monoklonala antikroppar som båda är specifika för fritt protein S är bundna på partiklarna. Det resulterande latexreagenset bildar aggregat när den blandas med fritt Protein S från patientprovet. Graden av agglutination är direkt proportionell mot koncentration av fritt Protein S i plasma.

Interferenser och felkällor

Inga interferenser av hemolys upp till 1000 mg/dL hemoglobin (H-index 5), icteri upp till 80 mg/dL okonjugerat och konjugerat bilirubin (I-index ej validerat av Siemens, motsvarar >3 enligt Sysmex) och lipemi upp till 961 mg/dL lipid (L-index 5) (7, 8).

Mätområde

Ca 0,1 – 1,5 kIE/L, beroende av kalibratorlot (7).

Detektionsgräns

Ca 0,1 kIE/L, beroende av kalibratorlot (7).

Spårbarhet

2nd International Standard for Protein C WHO 02/342.

Mätosäkerhet

Mellandag-imprecision uppmätt under inkörning i Malmö på Sysmex CS-5100 i september 2023 (9).

Kontrollnivå	Imprecision (CV) %	n
Normal (nivå 0,9)	1,0	25
Abnormal (nivå 0,3)	1,5	25

Ackrediteringens omfattning

Nivå/CV% 0,8/5

Nivå/CV% 0,3/5

Referenslitteratur

1. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin 11:e upplagan, Studentlitteratur red. 2018, Koagulationsrubbningar p.143-171.
2. García de Frutos P, Fuentes-Prios P, Hurtado B, Sala N. Molecular basis of protein S deficiency. Thromb Haemost 2007;98:543-56.
3. Marlar, RA, Gausman, JN, Tsuda, H, Rollins-Raval1, MA, Brinkman, HJM. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH. J Thromb Haemost 2021; 19:68-74.
4. Malm, J, Bennhagen, R, Holmberg, L and Dahlbäck, B. Plasma concentrations of C4b-binding protein and vitamin K-dependent protein S in term and preterm infants. Br. J. Haematol. 1988; 68: 445-449.
5. Malm, J, Laurell, M and Dahlbäck, B. Changes in plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. Br. J. Haematol. 1988; 68: 437-443.
6. Bipacksedel till INNOVANCE® Free PS Ag, 11531594 senaste revisionen (Siemens Healthineers)
7. Sysmex CS-5100 System Reference Guide senaste revisionen
8. Sysmex CS-5100 System Evaluation and Algorithm OUS senaste revisionen

9. Verifiering Sysmex CS-5100, Specialkoagulation, Malmö, DokumentID 13754902