

NYHETSAVIS NR. 1/2018

Februar 2018

INNHold:

Informasjon

- Informasjon til pasienter angående blodprøvetaking.
- PEG-felling av prolaktin prøver fra eksterne laboratorier.

Klinikk

- Hvordan settes referansegrenser og hvordan ser dette ut teknisk i forhold til visning for klinikker.
- Måling av DHEA-sulfat som et alternativ til DHEA.

Analysenytt

- Ny metode for bestemmelse av prolaktin fra 29.11.2017.
- Ny metode for bestemmelse av karbohydrat deficient transferrin (%CDT) i serum fra 09.01.2018.
- Analyse for Leptin er lagt ned, ved eventuelt behov for analysering av pasientprøver må laboratoriet kontaktes på forhånd.
- Behandling med Biotin kan gi falskt for lavt svar i Siemens Erythropoietin (EPO) analyse.

Nyheter fra forskningen

- Cecilie Aass Aasaaren med ny PhD fra Hormonlaboratoriet, «Påvisning av biomarkører i tårevæske ved Graves oftalmopati med proteomikk metode».

Oppdatert oversikt over akkrediterte analyser foreligger på:

<http://www.hormonlaboratoriet.no>

Hormonlaboratoriet

[Klinikk for laboratoriemedisin – MBK](#)

Oslo universitetssykehus, Aker



Informasjon til pasienter angående blodprøvetaking.

Hormonlaboratoriet tilbyr ikke blodprøvetaking. Kontakt nærmeste laboratorium. Eventuelt kan prøvetaking av pasienter fra primærhelsetjenesten utføres ved Sentrallaboratoriet/Driftsseksjon Aker ved Avdeling for medisinsk biokjemi. Prøvetakingsstasjonen for polikliniske pasienter ligger i 1. etg i bygg 11 like ved hovedinngangen på Aker sykehus. Åpningstiden er man-fre kl 07:30-14:30.

PEG-felling av prolaktin prøver fra eksterne laboratorier.

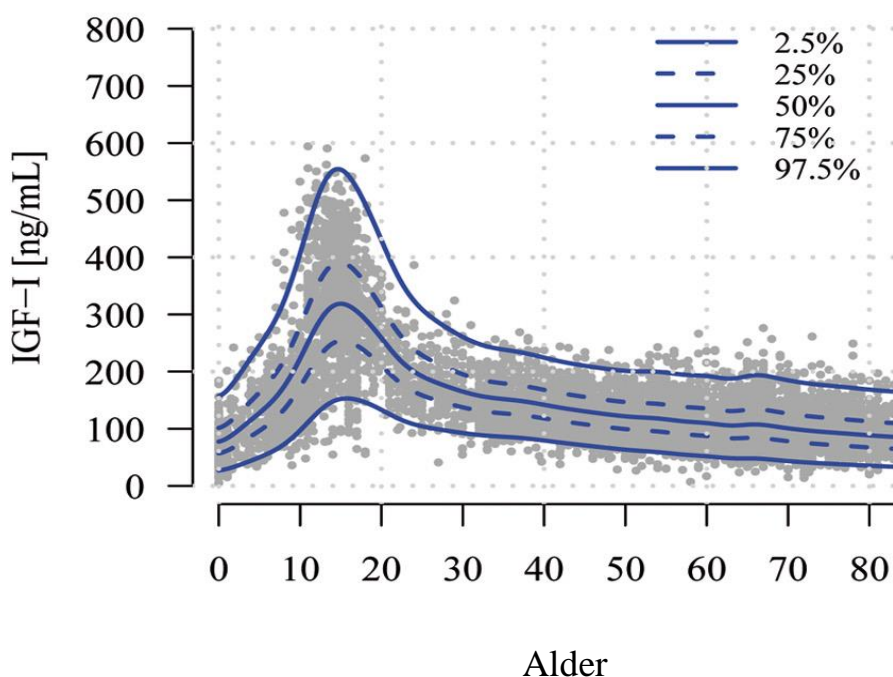
Ved ny metode (Roche) vil makroprolaktin i mye mindre grad medbestemmes enn med tidligere metode (DELFI A), så vi har ikke lenger den samme muligheten til å identifisere prøver positive for makroprolaktin. Dette samtidig som at vi nå benytter samme metode som de fleste andre laboratorier gjør det mindre aktuelt å sende prolaktinprøver til Hormonlaboratoriet for PEG-felling (se også prolaktin sak under analysenytt).

KLINIKK

Hvordan settes referansegrenser og hvordan ser dette ut teknisk i forhold til visning for klinikker.

En rekke analytter varierer i konsentrasjon med alder, særlig i løpet av de første 20 leveår kan det være store endringer. For å ta hensyn til dette må man ved etablering av referansegrenser passe på å inkludere et stort nok antall individer fra ulike aldersklasser. Eksempelvis for IGF-1 ser man svært lave verdier hos nyfødte, brått stigende nivåer med alder frem til puberteten, og deretter brått synkende igjen før man får en mer gradvis nedadgående trend med økende alder (se figur).

Endring i IGF-1 nivå med alder



Figur viser hvordan IGF-1 nivå endrer seg med alder. Heltrukne blå streker viser 2,5 / 50 / 97,5 % persentil som funksjon av alder.

Bidlingmaier et al. 2014

I et slikt tilfelle er det svært viktig å rekruttere mange individer frem til og med pubertets topp/peak for å få et godt bilde av de store aldersavhengige endringene som skjer i løpet av disse årene. Fra figur over er det åpenbart at man må etablere aldersbestemte referansegrenser, men det er ikke så åpenbart akkurat hvordan man deler inn aldersgruppene. Ideelt sett burde man ikke angi dem i brede aldersintervaller, men derimot hatt alderskontinuerlige referansegrenser, dvs. at referansegrensen er en kontinuerlig funksjon av alder hvor man kan lese av grensene for en eksakt alder. Men det å etablere kontinuerlige grenser krever en meget stor referansepopulasjon, og det er ikke så lett å rekruttere friske individer til dette (per dags dato har heller ikke våre laboratoriedatasystemer muligheten til å håndtere kontinuerlige referansegrenser). Spørsmålet blir da hvor store skal aldersintervallene være? I eksempelet over ser man at det er nødvendig med relativt fin-inndelte aldersintervaller de første 20 leveår for at referansegrensene skal gjenspeile de store endringene som skjer i dette tidsrommet. Hormonlaboratoriet har valgt følgende inndeling:

0-3 år:	< 25 nmol/L
4-6 år:	4 - 31 nmol/L
7-9 år:	6 - 42 nmol/L
10-12 år:	9 - 57 nmol/L
13-18 år:	13 - 61 nmol/L
19-24 år:	10 - 51 nmol/L
25-29 år:	9 - 34 nmol/L
30-39 år:	8 - 29 nmol/L
40-49 år:	6 - 25 nmol/L
> 50 år:	4 - 22 nmol/L

Som man ser fra dette eksempelet går vi fra 3 års intervaller til 10 års intervaller, og velger å sette alle > 50 år i en gruppe. **Men tross mange aldersgrupper ser man at det i flere tilfeller er relativt store forskjeller i referansegrenser mellom tilstøtende grupper. Ved vurdering av et pasientresultat er det derfor viktig å være klar over dette, og noen ganger «skjele» til referansegrensene også i tilstøtende aldersgrupper.**

Referansegrensene for de ulike aldersgruppene representerer litt forenklet sagt et gjennomsnitt \pm 2SD for aldersgruppen, dvs. grensene skal ta høyde for ca. 95 % av den biologiske variasjonen. Det betyr samtidig at ca. 5 % av normale tilfeller vil falle utenfor de fastsatte grenser. Har man en ung pasient hvor det er relativt stor diskrepans mellom biologisk og kronologisk alder, så er det ikke så usannsynlig at pasienten havner blant de 5 % på utsiden av referansegrensene, på tross av at det ikke er noe patologisk. Igjen vil det være hensiktsmessig å vurdere resultat opp mot grenser i tilstøtende aldersgruppe, - og i forhold til grenser for aktuelle tanner-stadier der det er tilgjengelig.

Måling av DHEA-sulfat som et alternativ til DHEA.

DHEA-sulfat (DHEA-S) kan benyttes som et alternativ til måling av DHEA, men har litt annen indikasjon. Måling av DHEA, et svakt androgen fra binyrebarken, sammen med 17-OH-pregnenolon, er aktuelt ved utredning av 3β -dehydrogenasesvikt, og da gjerne i forbindelse med ACTH (Synacthen) stimulasjonsprøve. Ved 3β -dehydrogenasesvikt

øker DHEA kraftig etter ACTH stimulering. Tilstanden mistenkes hos barn med binyrebarksvikt, 46XYDSD og manglende pubertetsutvikling hos gutter og jenter. Det er ikke funnet genetisk grunnlag for partiell 3 β -dehydrogenasesvikt. Det er derfor lite aktuelt å måle DHEA hos kvinner med et PCOS-liknende bilde. Analysen er også lite egnet til å diagnostisere mangel på DHEA.

DHEA-S er en metabolitt av DHEA. Den kan være forhøyet ved hyperkortisolisme (Cushings syndrom) og særlig ved binyrebarktumor. DHEA-S er aktuelt å måle ved spørsmål om hyperandrogenisme hos kvinner. Ved PCOS sees lett forhøyede DHEA-S konsentrasjoner hos 20-30 %. Analysen er lite egnet til å diagnostisere mangel på DHEA.

Ved vurdering av prøvesvar er det viktig å være klar over den store konsentrasjonsforskjellen i serum mellom DHEA og DHEA-S, og at DHEA har betydelig døgnvariasjon, ca. 50 % forskjell på morgen og kveldsprøve, med høyest konsentrasjon om morgenen. DHEA prøven bør derfor helst tas om morgenen, i motsetning til DHEA-S der tidspunkt for prøvetaking synes uvesentlig.

ANALYSENYTT

Ny metode for bestemmelse av prolaktin fra 29.11.2017.

Ny metode er en ikke kompetitiv elektrokjemiluminescensimmunassay (ECLIA) fra Roche Diagnostics. Ny metode vil i mye mindre grad enn gammel metode medbestemme makroprolaktin (big-big-prolaktin).

Referansegrensene endres også ved Rikshospitalet slik at både metode og referansegrenser for prolaktin nå er likt i OUS.

Nye referansegrenser (aldersuavhengige):

Menn: 90 – 325 mIU/l

Kvinner (ikke gravide): 100 – 500 mIU/l

Prøvemateriale: 0,5 ml serum

Måleområdet: 1 - 10000 mIU/l (prøver > 10000 mIU/l vil bli fortynnet)

Korrelasjon mot tidligere metode: $r = 0,99$

Samtidig endrer laboratoriene også rutinene for besvaring av prolaktin etter PEG-felling. PEG-felling vil bli utført ved prolaktinverdier mellom 800-10000 mIU/l. Laboratoriene vil ikke utgi et prolaktinresultat etter PEG-felling, men vil isteden gi ut om det er makroprolaktin til stede eller ikke, og ca. prosent makroprolaktin til stede. Kommentarene etter PEG-felling kommer i tekstet form og følger analysen.

Ny metode for bestemmelse av karbohydrat deficient transferrin (%CDT) i serum fra 09.01.2018.

Ny metode er væskechromatografi (HPLC) fra BioRad. De ulike isoformene av transferrin separeres på anion-bytter kolonne og detekteres med UV detektor.

Referansegrensen er den samme som for tidligere metode:

for begge kjønn: ≥ 11 år: $< 2,5$ %

Prøvemateriale: 0,5 ml serum

Måleområdet: 0,8 - 23,5 %

Korrelasjon mot tidligere metode: $r = 0,96$

Analyse for Leptin er lagt ned, ved eventuelt behov for analysering av pasientprøver må laboratoriet kontaktes på forhånd.

Hormonlaboratoriet har fjernet leptin fra rekvisisjonen og analysen ble lagt ned fra 01.01.2017. Grunnen er at vi ikke ser den kliniske nytten av analysen. Leptin reflekterer stort sett BMI og fettprosent som det finnes bedre kliniske metoder for å få målt (Tanita vekt etc.). Det vil fortsatt være mulig å analysere leptin til forskningsprosjekter og i forbindelse med utredning av små barn med mistanke om medfødt leptinmangel eller leptinreseptormutasjoner, samt hos pasienter med lipodystrofi (svært sjeldne tilstander).

Siden leptin ikke lenger er en rutineanalyse må analysering avtales på forhånd med laboratoriet. Ta kontakt med vakthavende lege ved laboratoriet på tlf 22 89 47 08.

Behandling med biotin kan gi falskt for lavt svar i Siemens erythropoietin (EPO) analyse.

Biotin er et vannløselig B-vitamin og brukes som reagens i mange immunologiske analyser. Biotin bundet anti-EPO antistoff reagerer med EPO i pasient-prøven. Dette komplekset festes via biotin til kuler dekket med streptavidin. Komplekset er enzymmerket og kan detekteres ved kjemiluminescens.

Behandling med biotin kan blokkere bindingen av biotin merket EPO-immunkompleks til de streptavidin dekkede kulene og gi falskt for lavt svar.

Biotin finnes i Berocca brusetabletter, i helsekostpreparater, i parenteral ernæring og til intravenøs bruk.

En tablett Berocca brusetablett inneholder 150 mikrogram biotin. I følge informasjon fra Siemens vil 70 mikrogram inntatt biotin gi en serum konsentrasjon på 0,54 ng/ml. To stk. Berocca brusetablett skulle ifølge dette gi en serum konsentrasjon på ca. 2 ng/ml som i liten grad vil påvirke EPO svaret selv om prøven er tatt i timene etter biotin inntak.

Helsekostpreparater inneholder 5-10 mg biotin pr tablett. 5 mg biotin vil gi serum konsentrasjoner på 19 til 38 nmol biotin/ml. Dette er nok til å interferere kraftig med EPO analysen (se tabell under). Biotin i svært høye doser (2-15 mg /kg kroppsvekt) gis til barn med medfødte metabolske sykdommer. Biotin i høye doser opp mot 300 mg daglig er forsøksvis gitt ved behandling av Multippel Sklerose. I slike tilfeller vil man kunne oppleve at EPO ikke er målbar.

Hvor lenge man må vente etter tablett-inntak med å ta prøven er avhengig av biotindosens størrelse da halveringstiden stiger med økende dose.

Biotin dose (mg)	0,07	0,3	0,6	5	100	300
Konsentrasjon i serum (ng/ml)	0,54	1 - 2	2 - 5	19-38	383-771	1160
Halveringstid (timer)	<2	<2	<2	<8	8	19
Negativ bias på Immulite 2000	Ikke testet, men antatt neglisjerbart	<7 %	5 -12 %	35-92 %	Ikke målbar EPO	Ikke målbar EPO

Nyheter fra forskningen

PhD

Cecilie Aass Aasaaren disputerte 20.11.17. Hennes doktorgrad var følgende:

Endokrin øyesykdom - Graves øyesykdom, er en sykdom i øyehulen, som en sjelden gang kan ramme pasienter med Graves sykdom (autoimmunt høyt stoffskifte). Sykdommen er svært belastende både fysisk og psykisk, med trykk og smerter i øynene og store forandringer i utseende—utstående øyne, store hevelser og dobbeltsyn. I verste fall kan sykdommen lede til nedsatt syn og bli synstruende, pga. stort trykk mot synsnerven i øyehulen.

Fra et medisinsk perspektiv ville biomarkører kunne bidra til å påvise risiko for øyesykdom på et tidlig stadium. Da ville pasienter med Graves sykdom og øyeplager, kunne få rask og tidlig behandling og følges ekstra tett gjennom sykdommen, og kanskje få mindre smerter og bedre livskvalitet.

I avhandlingen "Quantitative proteomic analyses of tear fluid in Graves' orbitopathy" har Cecilie Aass Aasaaren og medarbeidere analysert proteiner i tårevæske hos pasienter med Graves sykdom, med og uten øyesykdom. Man har søkt etter forskjell i proteinnivåer i tårer som skulle kunne brukes som markører for å vise risiko for utvikling av øyesykdommen.

Tidlige resultater viste at betingelser som løsemiddel, tid, volum og temperatur hadde stor betydning for utvinning av proteiner fra Schirmer filterpapir, som ble brukt til å samle tårevæske fra pasienter, og antall identifiserte proteiner i tårevæske.

Kvantitativ analyse av proteiner i tårevæske viste signifikante nivåforskjeller for 16 proteiner mellom pasientgruppene med og uten øyesykdom. Videre ble tre potensielle markørproteiner testet med annen metode, immunoassay (ELISA), på individuelle pasienter med og uten øyesykdom. Også her fant man at alle tre proteinene fortsatt viste signifikante forskjeller mellom pasientene med og uten øyesykdom.

Studien viser at det er forskjell i proteinsammensetningen i tårer hos pasienter med og uten Graves øyesykdom, og at disse kan fungere som markører for å påvise øyesykdom, si noe om risikoen for å få Graves øyesykdom, og eventuelt årsaken til øyesykdommen.

Publikasjoner siden sist

- Viste R, Soosai J, Vikin T, Thorsby PM, Nilsen KB, Knudsen S. Long-term improvement after combined immunomodulation in early post-H1N1 vaccination narcolepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Aug 7;4(5):e389.



Postadresse: Hormonlaboratoriet, Oslo universitetssykehus HF, Postboks 4959 Nydalen, 0424 Oslo.

Gateadresse: Bygg 23, Aker sykehus, Trondheimsveien 235.

Telefon: 22 89 47 08, *Telefaks:* 22 15 87 96

E-post: hormonlab@ous-hf.no *Internett:* <http://www.hormonlaboratoriet.no>

Hormonlaboratoriet - Facebook: www.facebook.com/hormonlaboratoriet

Klinikk for laboratoriemedisin – MBK

Oslo universitetssykehus, Aker

