

NYHETSAVIS NR. 1/2016

Mars 2016

INNHold:

Informasjon

- Nasjonal veileder i endokrinologi.
- Ny e-postadresse til Hormonlaboratoriet.

Klinikk

- Utredning av autoimmun årsak til prematur ovarial insuffisiens – mål anti-21-hydroksylase antistoff.
- Gentest for familiær hypokalsurisk hyperkalsemi (FHH).
- Hyperkortisolisme (Cushings syndrom) - fritt kortisol i spytt på kvelden, fritt kortisol i døgneturin og/eller kort Dexametason hemningstest.

Analysenytt

- Standardisering av 25-OH vitamin D analysen.
- Rekvirering av anti-GAD antistoff og anti-IA2 antistoff.
- Holdbarhetstest på Antimüllerhormon (AMH)- ikke lenger nødvendig med fryseprøve.
- Analyse for anti-ovarie antistoffer legges ned, anti-21-hydroksylase antistoff anbefales istedet.
- Løselig transferrinreseptor (LTFR) analysen legges ned ved Hormonlaboratoriet, analysen utføres ved MBK Rikshospitalet.

Nyheter fra forskningen

Hormonlaboratoriet

[Klinikk for laboratoriemedisin – MBK](#)

Oslo universitetssykehus, Aker

INFORMASJON

Nasjonal veileder i endokrinologi.

Mange norske endokrinologer mf. har bidratt i dugnadsarbeidet som har blitt den første Nasjonale veileder i endokrinologi. Målgruppen for veilederen er norske endokrinologer, leger under utdanning i endokrinologi og andre leger som behandler pasienter med endokrine sykdommer.

Også Hormonlaboratoriene i Oslo og Bergen har samarbeidet om å bidra i veilederen, da klinisk endokrinologi er svært avhengig av laboratoriesvar i diagnostikk og oppfølging av pasienter. Spesielt har vi understreket at laboratoriesvar varierer med metode som benyttes og hvilket laboratorium som utfører analysen. Cut-off verdier, behandlingsgrenser og referanseområder vil derfor variere en god del.

Rådet er derfor å kontakte «ditt» laboratorium dersom du er i tvil om prøvesvaret.

Den Nasjonale veileder i endokrinologi finner du enklest med et Google-søk. Men web adressen er:

<http://legeforeningen.no/PageFiles/234597/Nasjonal%20veileder%20i%20endokrinologi,%201.%20utgave%20-%20webversjon.pdf>

Redaktørene som har gjort den store jobben med å samle alt og lage Nasjonal veileder i endokrinologi er:

Anders P. Jørgensen, epost: andjoe@ous-hf.no

Kiarash Tazmini, epost: kiakol3@gmail.com

De tar gjerne imot innspill.

Ny e-postadresse til Hormonlaboratoriet.

Vår nåværende e-postadresse, H-lab@h-lab.no, fases ut, og vår nye adresse blir hormonlab@ous-hf.no

KLINIKK

Utredning av autoimmun årsak til prematur ovarial insuffisiens – mål anti-21-hydroksylase antistoff.

Hormonlaboratoriet nedlegger analysen anti-ovarie antistoffer. Analysen har vært aktuell for å diagnostisere om prematur ovarial insuffisiens (POI) har

autoimmun årsak. POI er ovarialsvikt før 40 års alder med lav S-østradiol og høy S-FSH, og man antar at ca. 5 % skyldes autoimmunitet. Ved POI anbefaler vi i stedet å måle anti-21-hydroksylase antistoffer som er en markør for autoimmun Addisons sykdom (primær binyrebarksvikt), da dette også er den beste markøren for autoimmun POI. Autoimmun POI og autoimmun Addisons sykdom er tett koblet og autoimmun POI forekommer som en del av de autoimmune polyendokrine syndromer (APS1 og APS2). Hos en pasient med POI er det viktig å klinisk vurdere om pasienten har andre autoimmune sykdommer, spesielt Addisons sykdom. Pasienter som har forhøyet titer av anti-21-hydroksylase antistoffer bør følges opp med tanke på om de utvikler primær binyrebarksvikt.

POI er ovarialsvikt oppstått før 40 års alder og defineres som amenoré eller uregelmessig menstruasjon i minst 4 måneder og biokjemisk lav S-østradiol og høy S-FSH (postmenopausale konsentrasjoner) i to prøver tatt med minst 1 måneds mellomrom. Insidensen er ca. 1 % ved 40 års alder. Den vanligste årsaken er Turners syndrom, men tilstanden kan også bl.a. skyldes cytostatika, strålebehandling eller autoimmun destruksjon (ca. 5 % av POI). Hos 75 – 90 % finner man ingen årsak.

POI og autoimmun Addisons sykdom er assosierte tilstander. 10 -20 % av pasienter med autoimmun Addisons sykdom utvikler POI. Autoimmun POI er assosiert med mange andre autoimmune sykdommer, men forekomst av en vanlig forekommende autoimmun sykdom, f. eks. autoimmun hypothyreose, betyr ikke nødvendigvis at en POI har autoimmun årsak. Autoimmun POI forekommer som en del av de autoimmune polyendokrine syndromer (APS1 og APS2). APS1 er en svært sjelden sykdom med binyrebarksvikt, hypoparathyroidisme og kroniske candidainfeksjoner på hud og slimhinner (2 av 3 for diagnose), men flere autoimmune sykdommer kan forekomme. Mange utvikler POI (opp mot 50 -70 % i enkelte materialer). Ved APS2 har pasienten primær binyrebarksvikt kombinert med autoimmun hypothyreose og eller diabetes type 1. Flere utvikler bl.a. POI.

Ved autoimmun POI sees histologisk lymfocytinfiltrasjon i voksende follikler, og man mener at særlig tecaceller rammes. Det har vært påvist høyere konsentrasjon av inhibin B og AMH ved diagnose hos pasienter med autoimmun POI sammenliknet med andre POI-pasienter, og man mener at de kan ha et større fertilitetspotensial tidlig i forløpet.

Måling av steroidcelle autoantistoffer (StCA) spiller en sentral rolle i diagnostikken av POI bl.a. fordi flere studier har vist at autoimmun POI diagnostisert ved biopsi kun finnes hos pasienter som har slike autoantistoffer. Det ble lenge benyttet antistoffer mot ovarievev fra ape målt med indirekte immunfluoresens for å diagnostisere autoimmun POI, men metodene var lite spesifikke. De senere år har vi benyttet en ELISA-metode med ulike ovarieproteiner for måling av anti- ovarie antistoffer. Metoden har imidlertid vist seg å være lite sensitiv og cut-off er dårlig definert. Anti- ovarie antistoffer kryssreagerer med antigener som uttrykkes i andre steroidproduserende vev (binyre, testis og placenta), og det er grunnen til at de

kalles steroidcelle autoantistoffer (StCA). Det benyttes fortsatt metoder med vev, særlig fra ape binyre og/eller ovarium for å detektere slike antistoffer. Det har vist seg at antistoffene hovedsakelig består av anti-17-OH-progesteron og anti-side chain cleavage enzyme (anti-SCC) antistoffer, og disse kan måles i egne assay. Imidlertid finnes anti-17-OH-progesteron og anti- SCC antistoffer nesten utelukkende hos pasienter som har forhøyet konsentrasjon av anti-21-hydroksylase antistoffer og anti-21-hydroksylase synes å være den markøren som har høyest diagnostisk sensitivitet ved autoimmun POI. La Marca et. al. rapporterer at < 0,5 % av pasienter med POI assosiert med andre autoimmune sykdommer enn Addisons sykdom slår ut på anti-steroidcelle, anti-17-OH-progesteron og/eller anti-SCC antistoffer. Enzymet 21-hydroksylase finnes i binyre og forhøyet nivå av anti-21-hydroksylase antistoffer i serum er en markør for autoimmun Addisons sykdom (primær binyrebarksvikt). Ved POI er det derfor viktig å vurdere klinisk om pasienten har andre autoimmune sykdommer, spesielt Addisons sykdom. Pasienter med høy titer av anti-21-hydroksylase antistoffer bør følges opp med tanke på om de utvikler primær binyrebarksvikt.

Referanser:

L M Nelson. Primary ovarian insufficiency. NEJM 2009; 360:606-614.

La Marca et. al. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. Obstet Gynecol 2010; 22:277-282.

Silva et. al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. Autoimmunity reviews 2014; 13:427-430.

Gentest for familiær hypokalsurisk hyperkalsemi.

Familiær hypokalsurisk hyperkalsemi (FHH) er en sjelden autosomal arvelig tilstand (1:78000), med høy penetrans.

FHH skyldes inaktiverende mutasjoner i genet for kalsiumsensing-reseptor. Exon 2-7 undersøkes. FHH karakteriseres av biokjemisk livslang forhøyet S-kalsium og S-magnesium, lav urin-kalsium utskillelse, samt normal eller lett økt Paratyreoideahormon (PTH) konsentrasjon. Individene er oftest asymptomatiske og tilstanden regnes som benign.

Ved mistanke (familieanamnese og lav kalsiumutskillelse) kan gentest vurderes.

For å vurdere om det er indikasjon for sekvensering av genet for kalsiumsensing reseptor (CASR) med tanke på FHH trenger Hormonlaboratoriet følgende opplysninger:

S-Kalsium (albumin korrigeret/fritt kalsium), S-PTH, S-25-OH-Vitamin D og kalsium-kreatinin clearance ratio (CCCR) i 24 timers urinsamling.

Pasienten må ha 25-OH-Vitamin D-konsentrasjon ≥ 50 nmol/l fordi D vitamin mangel gir lav kalsiumutskillelse i urin. En dunk tilsatt 100 ml saltsyre brukes til samling av døgnurin for måling av kalsium, magnesium og fosfat. Kreatinin måles i døgnurin uten tilsetning.

Beregning av CCCR : Urin Kalsium mmol/l x S-Kreatinin mmol/l

$$\frac{\text{Urin Kalsium mmol/l} \times \text{S-Kreatinin mmol/l}}{\text{S-Kalsium mmol/l} \times \text{Urin-Kreatinin mmol/l} \times 1000}$$

Link til Hammersmith CaCr-kalkulator:

www.imperialendo.co.uk/HammersmithCaCr-Calculator.xls

Tolkning: CCCR < 0,01 taler for FHH. 0,01 - 0,02 representerer en gråsoner mellom FHH og PHPT.

Hyperkortisolisme (Cushings syndrom) - fritt kortisol i spytt på kvelden, fritt kortisol i døgnurin og eller kort Dexametason hemningstest.

Ved klar klinisk mistanke om hyperkortisolisme (Cushings syndrom) er det aktuelt å måle fritt kortisol i spytt på kvelden, fritt kortisol i døgnurin og/eller utføre en kort Dexametason hemningstest. Tilførsel av glukokortikoider må være utelukket (salver, inhalasjoner, injeksjoner, tabletter).

Fritt kortisol i spytt: Klinisk erfaring viser at spyttprøve kl. 23 etter en times hvile er optimalt for identifisering av hyperkortisolisme. Undersøkelsen er enkel å gjennomføre og 2 spyttprøver kl. 23.00 anbefales som initial test.

Feilkilder: Ved unormal døgnrytme (f. eks. nattevakter) kan man forvente høye konsentrasjoner. Det bør gå minimum 60 min etter et måltid eller tannpuss før spyttprøven samles, for å unngå falsk forhøyet spyttkortisolkonsentrasjon på grunn av blodtilblanding. Sigarettøyking, snus, inntak av lakris eller grapefrukt, akutt sykdom, stress, depresjoner, betydelig overvekt, PCOS og kronisk alkoholisme kan gi falskt forhøyet spyttkortisol.

Fritt kortisol i døgnurin: Vurdering av fritt kortisol i døgnurin forutsetter riktig døgnurinsamling.

Feilkilder: Urinvolum over 6 liter kan påvirke resultatet (forhøyet konsentrasjon) og kreatinin clearance < 30 ml/minutt kan gi falskt for lave konsentrasjoner. Akutt sykdom, stress, depresjoner, betydelig overvekt, PCOS og kronisk alkoholisme kan gi lett forhøyede konsentrasjoner.

Enkel dexametason suppresjonstest: Pasienten tar 1 mg dexametason (uavhengig av vekt) peroralt kl. 23 og måler fastende kortisol i serum neste morgen kl. 08.00. S-kortisol < 50 nmol/l ansees som normal suppresjon av kortisol.

Feilkilder: Pasienten har ikke tatt tablettene. Østrogenbehandling (høy konsentrasjon av kortisolbindende globulin kan gi høy basalverdi og ufullstendig hemning). Legemidler som fører til rask omsetning av dexametason (fenytoin, fenemal, rifampicin). Kronisk alkoholisme, endogen depresjon, akutt syk pasient og kronisk nyresvikt kan gi forhøyede konsentrasjoner.

ANALYSENYTT

Standardisering av 25-OH vitamin D analysen.

I 2015 ble det publisert et arbeid som standardiserte 25-OH vitamin D data fra 4 tidligere utførte skandinaviske studier (K.D. Cashman et. al. (2015)). En av studiene var den norske Oslo Helseundersøkelsen (HUBRO) fra 2000-2001, som er grunnlaget for referansegrensene Hormonlaboratoriet bruker for 25-OH vitamin D. Standardiseringen ble utført i henhold til *Vitamin D Standardization Program (VDSP)* og til dette ble 105 prøver fra HUBRO studien re-analysert med en LC-MS/MS referansemetode i Cork/Irland.

Den beste tilpassingen for HUBRO studien var en delvis lineær regresjon av LC-MS/MS referanse metoden og Diasorin RIA metode brukt i HUBRO studien. Datasettet viste to lineære sammenhenger, en for prøver med konsentrasjon under 85,6 nmol/l og en for prøver med konsentrasjoner over 85,6 nmol/l. Metodeforskjellen mellom RIA metoden og LC-MS/MS metoden var minimal for konsentrasjoner under 100 nmol/l.

En alikvot av de samme HUBRO prøvene ble re-analysert ved Hormonlaboratoriet med dagens LC-MS/MS metode. Sammenligning av vår LC-MS/MS metode med LC-MS/MS metoden i Cork/Irland ga en regresjonsligning (Passing-Bablok) hvor $Y \text{ (Hlab)} = 0,93 X \text{ (Cork)} + 0,1$, og viste en gjennomsnittlig målt differanse (% differanseplottet (Bland-Altman)) på 3,2%.

Det publiserte arbeidet viser at serum 25-OH vitamin D konsentrasjonen fra HUBRO studien bare ble minimalt endret etter standardisering. Hormonlaboratoriets LC-MS/MS metode samsvarer godt med metoden som ble brukt i standardiseringen. Andre studier som bruker 25-OH vitamin D data målt med den tidligere RIA metoden eller dagens LC-MS/MS rutinemetode ved Hormonlaboratoriet vil derfor være minimalt avvikende fra standardiseringen. Dette gjør sammenligning med andre internasjonale studier som er standardisert etter VDSP lettere. Videre sikrer det at analyse av vitamin D ved Hormonlaboratoriet er korrelert til VDSP og at vårt referanseområde også er korrelert til denne.

Referanse:

K.D. Cashman et. al. (2015) Standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data from four Nordic population samples using the vitamin D Standardization program protocols: Shedding new light on vitamin D status in Nordic individuals, *Scand J Clin Lab Invest*, 75, 549-561.

Rekvirering av anti-GAD antistoff og anti-IA2 antistoff.

Islet Autoantibody Standardization Program (IASP) 2015 viste betydelig økt diagnostisk sensitivitet av autoimmun diabetes ved å måle både anti-GAD antistoff og anti-IA2 antistoff. Begge disse analysene vil derfor bli utført ved utredning av autoimmun diabetes. Dvs. ved rekvirering av en av disse auto-antistoffene ved Hormonlaboratoriet vil heretter begge bli analysert ved utredning av mistenkt type I diabetes / LADA. Se også Hormonlaboratoriets nyhetsavis nummer 3-2015 på www.hormonlaboratoriet.no

Holdbarhetstest på Antimüllerhormon (AMH).

Vi har utført en holdbarhetstest med dagens AMH metode. Til dette har vi analysert 10 serum prøver (kvinner < 40 og menn > 40) med ulike konsentrasjoner av AMH. Prøvene ble analysert både før og etter henstand ved romtemperatur. I tillegg ble 4 prøver brukt til å teste holdbarhet etter gjentatte frys/tin sykluser. Det var ingen indikasjon på nedbrytning av AMH i disse prøvene.

Konklusjon: Prøver til analysering av Antimüllerhormon (AMH) trenger ikke lengre sendes som fryseprøve til laboratoriet.

Analyse for anti-ovarie antistoffer legges ned, anti-21 hydroksylase antistoff anbefales istedet.

Analysen anti-ovarie antistoffer utføres ikke lenger. Dersom pasienten har prematur ovarial insuffisiens (høy FSH og lav østradiol før 40 års alder i minst 2 prøver) og man mistenker autoimmun årsak, anbefales i stedet analyse av anti -21-hydroksylase antistoff (se www.hormonlaboratoriet.no)

Løselig transferrinreseptor (LTFR) analysen ved Hormonlaboratoriet er avviklet.

Hormonlaboratoriet har besluttet å ikke lenger tilby analyse av løselig transferrin reseptor (LTFR). Analysen utføres ved Oslo Universitetssykehus, MBK, Rikshospitalet.

Prøver vi mottar til denne analysen vil bli videresendt frem til 01.06.16.

For ikke å forsinke analysesvaret må prøver sendes direkte til:
Oslo universitetssykehus HF Rikshospitalet
Prøvemottak - Avd. for medisinsk biokjemi
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Vi ber om at denne informasjonen viderefremmes til alle prøvetakere/sendere av disse prøver.

Nyheter fra forskningen

Publikasjoner siden sist

- Jørgenrud B, Stene LC, Tapia G, Bøås H, Pepaj M, Berg JP, Thorsby PM, Orešič M, Hyötyläinen T, Rønningen KS (2016). Longitudinal plasma metabolic profiles, infant feeding, and islet autoimmunity in the MIDIA study. *Pediatr Diabetes*. 2016 Jan 21. doi: 10.1111/pedi.12360. [Epub ahead of print]
- Pepaj M, Bredahl MK, Gjerlaugsen N, Thorsby PM (2016). Proteomic analysis of the INS-1E secretome identify novel vitamin D-regulated proteins. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan 20. doi: 10.1002/dmrr.2777. [Epub ahead of print]
- Sollid ST, Hutchinson MY, Berg V, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Thorsby PM, Jorde R (2016). Effects of Vitamin D Binding Protein Phenotypes and Vitamin D Supplementation on Serum Total 25(OH)D and Directly Measured Free 25(OH)D. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jan 5. pii: EJE-15-1089. [Epub ahead of print]
- Anonsen JH, Vik Å, Børud B, Viburiene R, Aas FE, Kidd SW, Aspholm M, Koomey M (2015). Characterization of a unique tetrasaccharide and distinct glycoproteome in the O-linked protein glycosylation system of *Neisseria elongata* subspecies *glycolytica*. *J Bacteriol*. 2015 Oct 19. pii: JB.00620-15. [Epub ahead of print]
- Aas FE, Li X, Edwards J, Hongrø Solbakken M, Deeudom M, Vik Å, Moir J, Koomey M, Aspholm M. (2015). Cytochrome c-based domain modularity governs genus-level diversification of electron transfer to dissimilatory nitrite reduction. *Environ Microbiol*. 2015 Jun;17(6):2114-32. doi: 10.1111/1462-2920.12661.



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

