

# NYHETSAVIS NR. 2/2018

September 2018

## INNHold:

### Informasjon

- Det anbefales å måle kveldsprøve kortisol i spytt fremfor i serum

### Klinikk

- Analyse av 21-deoksykortisol, fordeler med LC-MS
- Måling av DHEA-sulfat (DHEA-SO<sub>4</sub>) anbefales
- Karbohydrat deficient transferrin – CDT

### Analysenytt

- Ny metode for bestemmelse av metanefrin og normetanefrin i plasma fra 21.02.18
- Ny metode for bestemmelse av fritt kortisol i urin fra 30.04.18
- Ny metode for bestemmelse av Anti-TSH reseptor antistoff (TRAS) i serum fra 23.08.18
- Nye referansegrenser for Tyroksinbindende globulin (TBG) i serum fra 11.06.18
- Endring av referansegrenser for androstendion fra 17.09.18
- Endring av referansegrensen for deoksykortikosteron (DOC) fra 17.09.18
- Endring av referansegrenser for kortikosteron fra 17.09.18
- Endring av referansegrensen for 17-hydroksyprogesteron hos barn fra 17.09.18
- Endring av referansegrensen for 21-deoksykortisol fra 08.05.18

### Nyheter fra forskningen

Oppdatert oversikt over akkrediterte analyser foreligger på:

<http://www.hormonlaboratoriet.no>

# Hormonlaboratoriet

[Klinikk for laboratoriemedisin – MBK](#)

Oslo universitetssykehus, Aker

# INFORMASJON

## **Det anbefales å måle kveldsprøve kortisol i spytt fremfor i serum**

Spytt kortisol kveld (kl 21.00 - 23.00) er førstevalget ved utredning av / mistanke om hyperkortisolisme.

Studier har vist at analyse av kortisol i spytt er en sensitiv test på hyperkortisolisme (Cushings syndrom). Kortisol sirkulerer i blodet bundet til kortisolbindende globulin, CBG (ca 80 %), albumin (ca 14 %) og i fri form (ca 4-5 %). Kortisol i serum er et mål på den totale konsentrasjonen. Når konsentrasjonen av CBG øker (graviditet, østrogenbruk), øker også den totale konsentrasjonen av kortisol, mens den frie, biologisk aktive konsentrasjonen ikke endres. Det er derfor ønskelig med et godt mål på fritt kortisol. I spyttkjertlene utskilles kortisol, som er fettløselig, gjennom kjertelcellenes membran til spyttet i kjertelhulrommet. Derfor er konsentrasjonen av kortisol i spytt et indirekte mål på fritt kortisol i plasma.

Ved klar klinisk mistanke om hyperkortisolisme og forhøyet konsentrasjon av kortisol i spytt, i to uavhengige prøver, anbefales det videre analyse av kortisol i døgnurin og/eller enkel dexametason suppresjonstest (se endokrinologi.no).

## KLINIKK

### **Analyse av 21-deoksykortisol, fordeler med LC-MS**

En stor fordel med LC-MS analyse er at man kan se på flere analytter samtidig. De siste årene har vi fått mer erfaring med å tolke svar fra LC-MS steroidhormonpaneler.

21-deoksykortisol er et steroid som normalt finnes i meget lave eller ikke målbare konsentrasjoner hos friske personer. Steroidet produseres hovedsakelig i binyrer. Ved en svikt av 21-hydroksylase, enzymet som omdanner bl. a. 17-hydroksyprogesteron til 11-deoksykortisol, vil konsentrasjonen av 17-hydroksyprogesteron øke. 17-hydroksyprogesteron omdannes av 11 $\beta$ -hydroksylase til 21-deoksykortisol. Videre omdanning av 21-deoksykortisol går bare via enzymet 21-hydroksylase. Pasienter som har 21-hydroksylasesvikt, den vanligste formen for medfødt adrenal hyperplasi (CAH), har derfor ofte økt (målbare) konsentrasjon av 21-deoksykortisol. 21-deoksykortisol er en metabolitt som inngår i nyfødtscreening for å oppdage klassisk 21-hydroksylasesvikt tidlig.

Vi har inkludert metabolitten i vårt steroidpanel og ser forhøyet 21-deoksykortisol også ved ikke-klassisk (partiell) CAH.

## **Måling av DHEA-sulfat (DHEA-SO<sub>4</sub>) anbefales**

DHEA-SO<sub>4</sub> kan benyttes som et alternativ til måling av DHEA hos pasienter, særlig ved mistanke om hyperandrogenisme hos kvinner (PCOS).

DHEA er et androgen med svak androgen virkning som lages i binyrebarken. DHEA-SO<sub>4</sub> er en metabolitt av DHEA.

Ved PCOS sees lett forhøyede DHEA-SO<sub>4</sub> konsentrasjoner hos 20-30 % av pasientene.

DHEA-SO<sub>4</sub> kan også være forhøyet ved Cushings syndrom, og ved binyrebarktumor er det mulig å se meget forhøyede konsentrasjoner. Dette er imidlertid veldig sjeldne sykdommer som krever annen utredning.

Måling av DHEA er kun aktuelt ved utredning av 3β-dehydrogenasesvikt, som er en svært sjelden enzymsvikt i binyrene. DHEA bør da måles sammen med 17-OH-pregnenolon, gjerne som ledd i en synactentest. Tilstanden mistenkes ved en kombinasjon av binyrebarksvikt, intersextilstand og manglende pubertetsutvikling hos gutter og jenter. Gentest bør utføres ved klinisk mistanke.

Det er lite aktuelt å måle DHEA hos kvinner med et PCOS-liknende bilde. Den biologiske variasjonen er meget stor og resultatet gir kun et øyeblikksbilde av DHEA konsentrasjonen hos pasienten. Foreløpig er det heller ikke funnet genetisk grunnlag for partiell 3β-dehydrogenasesvikt.

Hverken analyse av DHEA eller DHEA-SO<sub>4</sub> er egnet til å diagnostisere mangel på DHEA.

## **Karbohydrat deficient transferrin - CDT**

Serum transferrin er et stort glykoprotein som består av en polypeptidkjede med to sukkerkjeder. Disse sukkerkjedene inneholder flere forgreninger som ender i hver sin sialinsyre. Det synes å være minst seks forskjellige isoformer av transferrin som inneholder henholdsvis 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 sialinsyrer. Hos friske personer dominerer 4-sialinsyre formen. Nivåene av isoformene med 0, 1 og 2 sialinsyrer er forhøyde hos personer med et høyt alkoholforbruk. Disse isoformene kalles karbohydrat deficient transferrin (CDT). Hovedsakelig er det isoformen med 2 sialinsyrer som er forhøyet, og det er konsentrasjonen av denne i forhold til den totale konsentrasjonen av transferrin som beregnes og gis ut som %CDT. Ved et daglig alkoholinntak på 50-60 g ren etanol (4-5 alkoholenheter/døgn) over en periode på 14 dager eller mer vil man kunne påvise forhøyet %CDT. Stoppes inntaket av alkohol vil CDT halveres i løpet av 1-2 uker.

Det er fortsatt noe usikkert hvordan alkohol gir økt %CDT, men man antar at det er etanol og/eller metabolitten acetaldehyde som påvirker N-glykan kjede syntese i Golgi apparatet.

Analysen har noe lav sensitivitet, slik at enkelte pasienter med normal CDT likevel kan ha et høyt alkoholinntak.

Falskt forhøyet %CDT sees hos noen få prosent av pasienter med langt kommen autoimmun leversykdom. En sjelden, såkalt D-variant, av transferrin kan også gi falskt forhøyet %CDT (< 0,5 % av befolkningen). Andre tilstander som kan medføre forhøyet %CDT er CDG (Congenital Disorder of Glycosylation), genetiske transferrin-varianter, levercirrhose, hemokromatose og katabolsk metabolisme hos kvinner med psykiatriske lidelser.

Phosphatidylethanol (PEth) er en alternativ analyse for %CDT. PEth representerer en unormal cellulær membranfosfolipid som bare dannes i nærvær av etanol. Denne analysen utføres ved avdeling for farmakologi på Ullevål sykehus.

## **ANALYSENYTT**

### **Ny metode for bestemmelse av metanefrin og normetanefrin i plasma fra 21.02.18**

Ny metode er væskechromatografi-tandem massespektrometri (LC-MS/MS). Metanefrin og normetanefrin blir ekstrahert fra plasma, separert fra interferenser ved hjelp av omvendt-fase LC og detektert med MS/MS. Metoden er utviklet ved Hormonlaboratoriet.

**Referansegrensene forblir de samme:**

**Metanefrin: <0,33 nmol/l**

**Normetanefrin: <1,1 nmol**

Konsentrasjoner 2-3 ganger over øvre referansegrense styrker mistanke om feokromocytom.

Lett forhøyede konsentrasjoner kan skyldes sympatomimetika (efedrin, amfetamin, kokain, kaffe, nikotin) og enkelte legemidler (SNRI, SSRI, TCA, alfablokkere, dihydropyridin og MAO-hemmere). Normalt vil en forvente høyere konsentrasjoner med økende alder og ved redusert nyrefunksjon.

**Prøvemateriale: frosset EDTA-plasma, 1 ml**

Måleområde:

Metanefrin: 0,1-100 nmol/l

Normetanefrin: 0,2-100 nmol/l

### **Ny metode for bestemmelse av fritt kortisol i urin fra 30.04.18**

Hormonlaboratoriet har tatt i bruk «state of the art» metode for bestemmelse av kortisol i urin. Det benyttes væskechromatografi-tandem massespektrometri (LC-MS/MS).

Fritt kortisol blir ekstrahert fra urin, separert fra andre steroidhormoner og interferenser ved hjelp av omvendt-fase LC og detektert med MS/MS. Metoden er utviklet ved Hormonlaboratoriet.

Metoden er mer spesifikk for steroidet kortisol enn immunoassay-basert metode og referanseområdet blir derfor noe lavere.

**Nye referansegrenser:**

**3-8 år: < 55 nmol/24 timer**

**9-12 år: < 102 nmol/24 timer**

**≥ 13 år: < 165 nmol/24 timer**

**Prøvemateriale: døgnurin, 10 ml**

Måleområde: 0,5-1000 nmol/l

(det er ikke utført korrelasjon mot tidligere metode)

**Ny metode for bestemmelse av Anti-TSH reseptor antistoff (TRAS) i serum fra 23.08.18**

Etter en samlet faglig vurdering velger Hormonlaboratoriet å bytte metode for bestemmelse av TRAS. Analysen brukes for å stille diagnosen autoimmun hypertyreose (Graves sykdom) og til oppfølging av slike pasienter.

Ny metode har ikke samme interferens problematikk som erfart med tidligere metode. Metoden er en konkurrerende to-trinns immunoassay fra Thermo scientific (BRAHMS TRAK human kryptor) som måler både stimulerende og blokkerende TRAS.

**Referansegrense for begge kjønn, aldersuavhengig: ≤1,8 IU/L**

*Prøvemateriale: 0,65 ml serum*

*Måleområdet: 0,9 – 2000 IU/L*

*Korrelasjon mot tidligere metode:  $r = 0,83$*

**Nye referansegrenser for Tyroksinbindende globulin (TBG) i serum fra 11.06.18**

**Nye referansegrenser (hentet fra kit produsent):**

**Voksne ≥ 15 år: 14 - 31 mg/l**

Kit produsent oppgir ikke egne grenser for barn, men barn < 15 år ligger omtrent som voksne (Elmlinger et al. *Clin Chem Lab Med* 2001).

Referansegrenser for gravide er som tidligere: 27 – 66 mg/l.

## Endring av referansegrenser for androstendion fra 17.09.18

Vi har gjennomgått aktuell litteratur, og endrer på grunnlag av dette våre referansegrenser:

Referanseområde for jenter/kvinner:

1-9 år:  $\leq 1,5$  nmol/l  
T II: 0,5-4,8 nmol/l  
T III: 1,3-7,8 nmol/l  
T IV/V: 1,2-7,2 nmol/l

18-49 år: 0,9-7,5 nmol/l  
 $\geq 50$  år: 0,5-2,9 nmol/l

Referanseområde for gutter/menn:

1-9 år:  $\leq 1,5$  nmol/l  
T II: 0,28-1,7 nmol/l  
T III: 0,49-3,0 nmol/l  
T IV/V: 0,94-3,7 nmol/l

18-40 år: 1,2-4,7 nmol/l  
40-67 år: 0,8-3,1 nmol/l

Barn < 1 år kan ha en konsentrasjon av androstendion opp mot 5,7 nmol/l. Høyere konsentrasjoner (opp mot 7,9 nmol/l) sees ved midtsyklisk topp.

## Endring av referansegrensen for deoksykortikosteron (DOC) fra 17.09.18

Vi har gjennomgått aktuell litteratur, og endrer på grunnlag av dette våre referansegrenser:

**Referansegrense for begge kjønn:**

**$\geq 1$  år:  $\leq 0,49$  nmol/l**

Barn < 1 år kan ha høyere DOC-konsentrasjon.

## Endring av referansegrenser for kortikosteron fra 17.09.18

Vi har gjennomgått aktuell litteratur, og endrer på grunnlag av dette våre referansegrenser:

**Referansegrenser for begge kjønn:**

**1-15 år:  $\leq 12$  nmol/l**  
 **$\geq 16$  år: 37 nmol/l**

Barn <1 år kan ha høyere kortikosteron konsentrasjon, opp mot 15 nmol/l.

## Endring av referansegrensen for 17-hydroksyprogesteron hos barn fra 17.09.18

Vi har gjennomgått aktuell litteratur, og endrer på grunnlag av dette vår referansegrense:

### Referansegrense for begge kjønn:

1-11 år:  $\leq 1,8$  nmol/l

## Endring av referansegrensen for 21-deoksykortisol fra 08.05.18

Vi har analysert prøver fra 139 friske kontroller, og endrer på grunnlag av dette vår referansegrense:

Referansegrensen for begge kjønn, aldersuavhengig:  $\leq 0,25$  nmol/l

## Nyheter fra forskningen

### Publikasjoner siden sist

- Berg AO, Jørgensen KN, Nerhus M, Athanasiu L, Popejoy AB, Bettella F, Norbom LCB, Gurholt TP, Dahl SR, Andreassen OA, Djurovic S, Agartz I, Melle I. Vitamin D levels, brain volume, and genetic architecture in patients with psychosis. PLoS One. 2018 Aug.
- Gustafsson MK, Romundstad PR, Stafne SN, Helvik AS, Stunes AK, Mørkved S, Salvesen KÅ, Thorsby PM, Syversen U. Alterations in the vitamin D endocrine system during pregnancy: A longitudinal study of 855 healthy Norwegian women. PLoS One. 2018 Apr.
- Juvodden HT, Alnæs D, Lund MJ, Agartz I, Andreassen OA, Dietrichs E, Thorsby PM, Westlye LT, Knudsen S. Widespread white matter changes in post-H1N1 narcolepsy type 1 patients and 1st degree relatives. Sleep. 2018 Jul.
- Kubiak JM, Thorsby PM, Kamycheva E, Jorde R. Vitamin D supplementation does not improve CVD risk factors in vitamin D insufficient subjects. Endocr Connect. 2018 May.
- Ueland GÅ, Methlie P, Øksnes M, Thordarson HB, Sagen J, Kellmann R, Mellgren G, Ræder M, Dahlqvist P, Dahl SR, Thorsby PM, Løvås K, Husebye ES. The short cosyntropintest revisited - new normal reference range using LCMSMS. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb.



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](mailto:hormonlab@ous-hf.no) Internett: <http://www.hormonlaboratoriet.no>  
Hormonlaboratoriet - Facebook: [www.facebook.com/hormonlaboratoriet](https://www.facebook.com/hormonlaboratoriet)

[Klinikk for laboratoriemedisin – MBK](#)

Oslo universitetssykehus, Aker

