

Analyser ved Cushings syndrom (CS) og binyrebarkinsufficiens hos voksne

Der findes ikke optimale klinisk biokemiske eller andre metoder til undersøgelse af binyrebarken. Kliniske informationer er derfor vigtigst som indgang til undersøgelse for sygdom relateret til binyrebarken. Dybden af de ordinerede undersøgelser er direkte afhængig af graden af klinisk mistanke om sygdom på dette område.

Som så ofte i medicinen er antallet af patologiske årsager til givne symptomer stort. Dette bør sammenholdes med, at såvel fysiologiske (fysisk og psykisk stress) som patofysiologiske (påvirkning fra ikke-binyrebark primærlidelse) forhold kan udløse afvigende glucocorticoidsekretion. Derfor er tolkningen af biokemiske og andre fund vanskelig især i tidlige endnu klinisk lidet udtalte tilfælde.

Endnu vanskeligere diagnostisk stillet er udredningen af binyrebarksygdomme, da normalbiokemien udviser pulserende hormonsekretion overlejret af døgnsvingninger i serums hormonkoncentrationer (cortisol og ACTH koncentration er højest om morgenen og lavest om aftenen). Disse fysiologiske koncentrationssvingninger er hos patienter med CS mindre udtalt, eventuelt ophørt. Til gengæld findes ikke sjældent hos CS patienter længerevarende cykliske koncentrationssvingninger.

Det kan derfor ved ikke-bekræftede fund være nødvendigt at følge patienten i et til flere år for eventuelt da at gentage binyrebarkundersøgelserne. Før en eventuel biokemisk undersøgelse bør al steroidbehandling (herunder P-piller) om muligt seponeres 6 uger tidligere. Steroidtabletter, injektioner, inhalationssteroid eller anden steroid tilførsel bør anamnetisk udelukkes før CS udredning.

Oversigt over Cushings syndrom m.m.

Tilstand	Pt(U)— Cortisol; stofhast.	P—Cortisol; stofk.	Plasma ACTH	Lavdosis dexametha- son	Højddosis dexametha- thason
Fysiologisk stress	evt. ↑	døgnsving- ninger	N el. ↑	+ suppression	+ suppr.
Patofysiologisk stress	evt. ↑	døgnsving- ninger	N el. ↑	+ suppression	+ suppr.
Pseudo-Cushing	ofte ↑	døgnsving- ninger	N el. ↑	+ suppression	+ suppr.
Hypofyseadenom m.m. (70 %)	↑	↓ døgnsving- ninger	N el. ↑	- suppression	+ suppr.
Ektopisk ACTH (10 %)	↑	↓ døgnsving- ninger	N el. ↑	- suppression	- suppr. (sjældent+)
Binyrebarkadenom (15 %)	↑	↓ døgnsving- ninger	N el. ↓	- suppression	- suppr.
Binyrebarkcarcinom (5 %)	↑	↓ døgnsving- ninger	N el. ↓	- suppression	- suppr.

Øget ACTH betyder ofte, at steroidforstadier (f.eks. Dehydroepiandrosteron sulfat, androstendion og 17-OH-Progesteron) også findes i øget koncentration, selvom der her ikke er tale om binyrebarkinsufficiens.

Ved den biokemiske diagnostik fastslås initialt, om der foreligger en hypercorticisme, dette undersøges vha. Pt(U)—Cortisol; stofhast. og P—ACTH, stofk. Foreligger der hypercorticisme differentieres ved yderligere undersøgelser, hvad årsagen er til de forhøjede værdier. I 1 % af tilfældene vil det være hypothalamus, i 70 % vil det være hypofysen, i 15-20 % vil det være binyrebarken og resten skyldes ektopiske sygdomsårsager.

Pseudo-Cushing syndromet er en tilstand med længerevarende hypercorticisme, hvor patienten ikke har Cushings syndrom, men andre Cushing-lignende kliniske symptomer f.eks. fedme, spiseforstyrrelse, depression, alkoholisme, polycystisk ovariesyndrom eller ovarietumorer. Endvidere ses en række tilstande hos syge, hvor cortisolproduktionen er øget, og et vist symptomfællesskab med Cushings syndrom påvises. Er Pt(U)—Cortisol; stofhast. kun lidt øget, P—Cortisol; stofk. supprimerbar af lavdosis dexamethason, og findes der døgnsvingninger af P—Cortisol;

stofk. taler dette for Pseudo-Cushing. Er behandling af den psykiske eller den ikke-binyrebark relaterede medicinske tilstand vellykket, vil hypercorticismen forsvinde ved Pseudo-Cushing syndromet. Dette vil ikke være tilfældet, hvis patienten har et eventuelt begyndende Cushing syndrom.

Ovenstående skemas \uparrow eller \downarrow for Pt(U)—Cortisol; stofhast. eller for P—ACTH; stofk. skal forstås i forhold til laboratoriets angivne referenceinterval. En værdi i øverste hhv. nederste del af referenceintervallet kan eventuelt pege i samme retning som egentlig forhøjet hhv. nedsat værdi. Klinisk Kemisk Afdelings referenceinterval for Pt(U)—Cortisol; stofhast. svarer til andre RIA metoder, mens chromatografiske og massespektrometriske urin-Cortisol metoder giver noget lavere talmæssige værdier. Dette skyldes bl.a., at RIA metoder delvist medbestemmer cortisolforstadier, hvilket kan være en diagnostisk fordel, hvis disses koncentration i urinen er relativt mere øget end cortisol's koncentration.

Klinisk Kemisk Afdelings RIA metode giver resultater, der svarer til de sidste ca. 10 års mest udbredte metoder som refereret i litteraturen og de fleste lærebøger.

Præ-, sub- og minikliniske CS tilstande afsløres ofte ikke af Pt(U)—Cortisol; stofhast. uanset den anvendte analysemetode.

Det skal bemærkes, at P-Cortisol metoderne, modsat Pt(U)-Cortisol metoderne, giver resultater, der i hvert fald siden ca. 1995 ligger i ens niveauer, hvilket letter litteraturstudier. Klinisk Kemisk Afdeling har siden 1986 anvendt samme dU-Cortisol RIA metode (FARMOS nu med navnet Spectria).

P-Cortisol eller P-ACTH døgnsvingninger findes ved at måle maksimalværdi straks patienten vågner om morgenen, og inden vedkommende er kommet ud af sengen og i gang med dagen, det kan f.eks. være kl. 6.30. Minimalværdien findes, lige før patienten falder i søvn om aftenen, det kan f.eks. være kl. 22. 4 timer forud skal patienten faste, idet vand dog kan indtages. Patienten skal forholde sig roligt den pågældende dag, og der må ikke være belastninger f.eks. stressende røntgenundersøgelser eller andre blodprøvetagninger end den, der foretages om morgenen.

Har patienten afvigende døgnrytme f.eks. pga. skifteholdsarbejde, tager det ca. 4-5 dage, før døgnsvingningerne bliver normale svarende til dagarbejds cortisolcyclus. Kl. 22 er P—Cortisol; stofk. hos Cushing syndrom patienter i reglen højere end 250 nmol/l og hos normale i reglen la-

vere. En normal døgnsvingning på P—Cortisol; stofk. er mindst 150-200 nmol/l (værdien er skønnet af Klinisk Kemisk Afdeling) eller et fald af klokken 22 S-Cortisol-værdien til under halvdelen af kl. 6.30-værdien.

Et optimalt forløb af en Cushing udredning må aftales med Klinisk Kemisk Afdeling, idet der bedst måles Pt(U)—Cortisol; stofhast. lige efter 2 eller 3 døgn urinopsamling, så resultatet kan foreligge samme eftermiddag, som urinopsamlingen afsluttes om morgenen.

Herved kan vurderes, om dexamethasontesten skal iværksættes samme aften.

Et normalt Cushing udredningsforløb kan være 2 dage med basal Pt(U)-Cortisol og P-Cortisol døgnsvingningsmåling efter behov fulgt op af 48 ti-mers lavdosis dexamethasol (0,5 mg hver 6. time) og P-Cortisol hver morgen kl. 8.00 evt. fortsættende med 48 timer højdosis dexamethasol (2,0 mg hver 6. time) og fortsat P-Cortisol hver morgen kl. 8.00.

På dag 1 eller 2 dvs. før dexamethasontesten, bestemmes om morgenen P-ACTH, K, Na, Creatinin, P-Hydrogencarbonat(standard), (f)P-Glucose, CRP, levertal, urinstix (albumin, glucose, blod) og almen kemi i øvrigt. Supplerende hypofysetests er ønskelige. dU-Cortisol suppression efter dexamethason indtræder, hvis dU-Cortisol falder til halvdelen eller derunder som følge af hhv. lavdosis eller højdosis dexamethasol (man kan fortsætte med urinopsamling under dexamethasontesten eller alene vurdere P-Cortisol faldet).

P-Cortisol suppression kræver koncentrationsfald til under 138 nmol/l.

De seneste år er nogle afdelinger begyndt at kræve P-Cortisol mindre end 55 nmol/l, før man taler om indtrådt suppression. Denne lave grænse anses især bedre hos mange patienter med mild hypercorticisme. Den lavere grænse giver meget få lette CS tilstande, hvor P-Cortisol suppression indtræder ved lavdosis dexamethasontesten og derved fremtræder som Pseudo-Cushing tilstande.

Til gengæld ses ved anvendelse af 55 nmol/l grænsen ikke lavdosis suppression ved nogle sværere Pseudo-Cushing patienter, der herved lettere misopfattes som CS patienter.

Dexamethasontesten kan svigte, hvis der er nedsat absorption af dexamethason, eller hvis patienten får antiepileptisk medicin eller anden medicin, der stimulerer leverens medicinomsætning. Endvidere ses svigt ved til-

stande med forhøjet corticoid-bindende protein i serum som ved f.eks. østrogenbehandling.

Der findes flere udmærkede udredningsprogrammer for binyrebark hyperfunktion af såvel kortere som længere varighed end ovenfor beskrevet. Resultaterne er meget stærkt overlappende med ovennævnte dexamethasontest. CRH (corticotropin release hormon) test og Desmopressintest er endnu næppe etableret til rutinebrug.

Billeddannende diagnostik vanskeliggøres ofte pga. hypofyse mikroadenom-dannelser, der ikke kan ses eller pga. fund af et såkaldt incidentalom, dvs en binyrebarkmasse, der for mere end halvdelen af tilfældenes vedkommende ikke har sygdomsmæssig betydning, hvilket er vanskeligt/umuligt at afgøre ud fra billedet. Billedmæssig undersøgelse af hypofyse- og binyrebark indgår dog i udredningen; i tilfælde af mulig ektopisk ACTH (meget sjældent er også set tumor produceret CRH) dannelse kommer røntgen/MR undersøgelse i bredere omfang på tale. En ektopisk ACTH producerende tumor er oftest af neuroendocrin type og findes ofte i bronchier, thyreoidea, thymus, pancreas eller binyremarven.

Binyrebarkinsufficiens

Den klinisk biokemiske udredning kan initialt f.eks. udgøres af 2 dU-Cortisol.

De samme 2 dage måles (f)S-Cortisol og (f)P-ACTH umiddelbart efter morgenvækning. En af de 2 morgener måles desuden K, Na, creatinin, Creatininium-clearance, P-Hydrogencarbonat(standard), (f)P-Glucose, thyreoideaperoxidase auto-antistof (TPO), P-Cobalamin, P-Binyrebarkautoantistoffer, CRP, BASP, ALAT, BILI, urinstix (albumin, glucose, blod) og evt. anden almen kemi. Supplerende hypofysetests og P-Dehydroepiandro-steronsulfat er ønskelige. Dag 3 måles 30 minutters ACTH-stimulationstest (250 µg eller 1-5 µg indgift). Sidstnævnte dosis er evt. en smule bedre diagnostisk end 250 µg og tolkes på samme måde som 250 µg testen; men fortyndingen af 250 µg til f.eks. 1 µg giver betydelig usikkerhed om given dosis bl.a. pga. ACTH adsorption til sprøjter, kanyler mm. En farmakologisk færdigfremstillet opløsning indeholdende 1-2 µg beregnet til injektion må forventes mere velegnet til en lavdosis ACTH-stimulationstest).

For evt. yderligere udredning af årsagen til en fundet binyrebarkinsufficiens henvises til medicinske og endokrinologiske opslagsbøger, men der skal erindres om de polyglandulære syndromer, hvori nedsat binyrebarkfunktion kan indgå samt lette tilfælde af congenit adrenal hyperplasi (steroid stofskifte enzymdefekter m.m.), der kan nå voksenalderen før opdagelse.

Tolkning

Morgen (fPt)P-Cortisol mindre end ca. 100 nmol/l eller 30 minutters P-Cortisol i ACTH-test mindre end 500 til 550 nmol/l tyder på binyrebarkinsufficiens.

En P-Cortisol større end 500 nmol/l (f.eks. målt ved patientindlæggelsen) taler imod insufficiens, mens en værdi mindre end 400 nmol/l kan ses ved insufficiens, og mellemområdet er uafklaret.

ACTH-stimulationstesten er ikke god til at skelne primær (nedsat testrespons) fra sekundær (også ofte nedsat testrespons) binyrebarkinsufficiens. Årsagen hertil er formentlig, at en sekundær insufficiens i løbet af måneder eller år giver anledning til binyrebarkatrofi, der ikke eller i ringe grad responderer på ACTH. Det betyder, at en sekundær barkinsufficiens (hypofyse-udløst m.m.), når tilstrækkelig tid er gået, så barkatrofi er indtruffet, også ofte opdages ved anvendelse af ACTH-stimulationstesten. Morgen (f)S-Cortisol større end 500 nmol/l taler stærkt mod insufficiens (udelukker praktisk taget primær binyrebarkinsufficiens).

Insulin-stimulationstesten kan evt. udføres, hvis ACTH-stimulationstesten er normal, og mistanken om binyrebarkinsufficiens stadig består. Ved insulin-stimulationstest findes normalt højeste P-Cortisol større end 550 nmol/l, idet P-Glucose skal have været trykket til under 2,2 mmol/l.

Nedsat respons tyder på nedsat hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksefunktion. Heller ikke insulin-stimulationstesten skelner sikkert mellem primær og sekundær binyrebarkinsufficiens af samme årsag som ovenfor, nemlig tilstedeværelse af en mulig binyrebarkatrofi udløst over måneder/år af manglende binyrebark ACTH-stimulation. Da der normalt er god overensstemmelse mellem S-Cortisol stigningen efter 30 minutters ACTH-stimulationstesten og stigningen efter insulin-stimulationstest, kan sidstnævnte oftest udelades.

Morgen (f)P-ACTH er ved primær binyrebarkinsufficiens sandsynligvis større end 22 pmol/l; P-ACTH referenceintervallet for voksne er 0 - 12 pmol/l. Ofte ses samtidigt P-Cortisol indenfor referenceintervallet.

Morgen (fPt)P-ACTH større end 12 pmol/l udelukker med stor sikkerhed sekundær binyrebarkinsufficiens.

En relativ lav (fPt)P-ACTH (mindre end ca. 6 pmol/l) og relativ lav dU-Cortisol (mindre end ca. 100 nmol/d) taler for sekundær (hypofyseudløst) binyrebarkinsufficiens.

Der kan ofte i klinikken findes god støtte for enten primær eller sekundær årsag til den enkelte patients binyrebarkinsufficiens (+/- pigmentering, +/- tegn på anden hypofyseinsufficiens, +/- tegn på aldosteronmangel, +/- tegn på anden autoimmun lidelse m.m.).

Det bemærkes, at en mild sekundær eller primær binyrebarkinsufficiens kan give normal 30 minutters ACTH-stimulationstesten og normal insulin-stimulationstest og derved undgå opdagelse. Selvom ACTH-stimulationstesten ikke egentlig graduerer binyrebarkinsufficiensen, så tyder intet eller næsten intet testrespons på næsten ingen binyrebarkfunktion, mens et sub normalt respons viser barkfunktion om end subnormal.

Omvendt kan en binyrebark normal person risikere at få målt nedsatte testværdier dvs blive mistænkt for binyrebarkinsufficiens. En samlet klinisk afvejning kan evt. sandsynliggøre diagnosen. Evt. må patienten observeres i ambulatoriet, hvilket ofte er tilfældet med marginale test og klinikfund.