

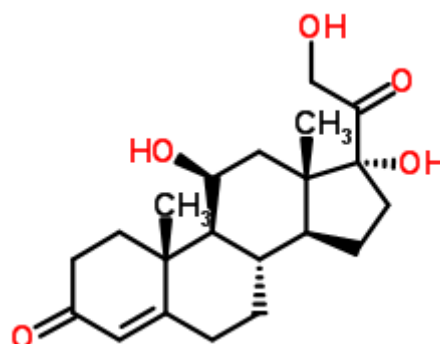
# Uitsluiten van Cushing syndroom door analyse van cortisol op speeksel

---

## Cortisol

Cortisol, een steroïdhormoon geproduceerd door de bijnierschors, wordt volgens een circadiaan ritme gesecreteerd waarbij 's ochtends de hoogste concentraties bereikt worden.

Cortisol is voor circa 10 % aanwezig in een vrije, ongebonden vorm, voor 75 % gebonden aan cortisol bindend globuline (CBG, ook wel transcortine genoemd) en voor circa 15 % gebonden aan albumine. De halfwaardetijd van cortisol in bloed bedraagt ongeveer 90 minuten. Omdat cortisol via de nier wordt geklaard en alleen het vrije hormoon de glomerulus kan passeren, wordt er dagelijks maar weinig cortisol uitgescheiden. (1)



Transcortine wordt geproduceerd in de lever. Oestrogenen (anticonceptie, zwangerschap, ...) verhogen de productie, andere glucocorticoïden verlagen deze. Een verhoogd transcortine resulteert in een verhoogd totaal cortisol. Omdat enkel het vrije cortisol zich in de weefsels verspreidt en bindt aan de targetreceptoren betekent dit daarom niet dat het vrije cortisol verhoogd is en er sprake is van hypercortisolemie.

## Hypercortisolemie & syndroom van Cushing

Het syndroom van Cushing is een verzameling van klinische tekens en symptomen veroorzaakt door een te hoog cortisolgehalte (hypercortisolemie). De symptomen zijn sterk gelijkend op een metabool syndroom (obesitas, hypertensie, diabetes mellitus), maar enkele additionele kenmerken zijn typerend: ontstaan van ecchymoses, dunne huid (aan proximale falanx < 2mm) en osteopenie (T-score < -2).<sup>1</sup>

De meest frequente oorzaak van hypercortisolemie is door het gebruik van exogene glucocorticoïden. Endogeen Cushing syndroom is zeldzaam met een geschatte incidentie van 2-3 gevallen per miljoen inwoners. De overmatige cortisolproductie wordt veroorzaakt door een te hoge ACTH secretie (door een hypofysaire of andere ectopisch tumor) of door onafhankelijke overproductie door de bijnier.

## Diagnostiek van Cushing syndroom

Centraal in de diagnostiek van Cushing syndroom staat het aantonen van een verhoogd (vrij) cortisol. U hoeft niet te testen bij patiënten waarbij kan aangetoond worden dat ze exogene steroïden nemen, zowel oraal maar ook iv, topisch, vaginaal of geïnhaleerd.<sup>2</sup>

De initiële screeningstest dient een hoge gevoeligheid te hebben. Dit kan op 3 verschillende manieren:

- Aantonen van verhoogde middernacht cortisol in speeksel. (minstens 2x)
- Aantonen van verhoogd 24u excretie van (vrij) cortisol (minstens 2x)
- Overnacht 1mg dexamethasone suppressie-test.

Bij patiënten met lage initiële verdenking wordt een van bovenstaande manieren gebruikt. Bij patiënten met hoge verdenking worden 2 manieren gecombineerd.

Omwille van de gemakkelijke pre-analytische fase is de analyse van cortisol op speeksel hiervoor zeer geschikt. Vrij cortisol verspreidt zich vanuit het bloed naar het speeksel, waardoor de speekselconcentraties een goede maat zijn voor het vrije cortisol. De concentratie van cortisol in speeksel is onafhankelijk van de speeksel productie snelheid. (7)

De speeksel (vrije) cortisol concentraties volgen uiteraard evenzeer het diurne ritme zoals dat wordt terug gevonden in het bloed. De referentiewaarden zijn dan ook tijdsgebonden. Aangezien we in speeksel enkel het vrije cortisol meten, ligt de gemeten concentratie steeds in het lage gebied van het meetbereik, of eronder. Cortisol in speeksel is dus niet geschikt voor het aantonen van een bijnierschorsinsufficiëntie.

Patiënten klinisch verdacht van Cushing syndroom kunnen aan de hand van een staal rond middernacht geïdentificeerd worden. We verwachten bij hen een verhoogde cortisolconcentratie. Opgelet: Bij patiënten met onregelmatige nachtrust of ploegenarbeid is een middernacht cortisol bepaling niet steeds betrouwbaar. Verder is het aan te raden om niet op één enkel resultaat te oordelen maar is het beter om op drie verschillende dagen een middernacht staalname te laten afnemen en aan de hand daarvan uw evaluatie te maken.

**Tabel 1: Tijdstip-gebonden referentiewaarden**

Tijdstip	Referentiewaarde (µg/dL)		% onder meetbereik
	P 95	P 97.5	
Ochtend (6-10 u)	< 0.736	< 0.874	1.7%
Avond (16-20 u)	< 0.252	< 0.350	25.2%
Middernacht (+/- 30')	< 0.274	< 0.410	61.5%

## Labo-analyse

### Staalname

De afname van speeksel is makkelijk en pijnloos. Het speeksel wordt bekomen door gedurende 30 à 45 seconden op een Salivette te kauwen. Een Salivette is een gepatenteerd wattenrolletje welke in een plastic buisje getransporteerd wordt (een hangbuisje in een buisje).



Figuur 1: Salivette

Voorwaarden:

- Zorg ervoor dat de tanden niet gepeetst worden 1 uur voor de afname om contaminatie met bloed (en serumcortisol) te vermijden.
- 30 minuten voorafgaand aan de staalname geen vast of vloeibaar voedsel innemen.

Procedure:

- Identificeer de afname. Noteer eveneens datum en tijdstip van de afname op de Salivette en op het aanvraagformulier.
- Open de stop bovenaan de Salivette en haal het wattenrolletje er uit.
- Kauw op het wattenrolletje en houd het zolang in de mond tot U het gevoel hebt, dat het verzamelde speeksel niet meer in de mond kan gehouden worden; normaal zijn 30 à 45 sec. voldoende
- Breng het wattenrolletje terug in het hangbuisje en sluit de Salivette af met de stop
- De afname is langdurig stabiel bij kamertemperatuur of koelkasttemperatuur.
- Hemolytische stalen mogen niet gebruikt worden (vals positief).

Salivettes kunnen op eenvoudig verzoek bekomen worden bij het laboratorium. Ze kunnen ook besteld worden via het Lab Online bestelformulier.

### Analyse

Cortisol bepaling op serum en speeksel gebeurt aan de hand van een chemiluminescente immunoassay van de 2e generatie. Er is een goede overeenstemming met de referentiemethode. Deze 2<sup>e</sup> generatie test heeft een hoge specificiteit waardoor er weinig kruisreactie is met verwante moleculen. Het meetbereik gaat van 0.054 µg/dL tot 63.4 µg/dL.

De test (code 4758) wordt toegevoegd aan het elektronisch aanvraagformulier. Op papier kan de test aangevraagd worden bij 'extra analyses'. De test wordt dagelijks uitgevoerd op weekdays.

Tabel 2: Kruisreactiviteit

Substantie	% kruisreactiviteit
11-Deoxycorticosterone	0.64
11-Deoxycortisol	4.9
17-a-Hydroxyprogesterone	0.08
21-Deoxycortisol	2.4
6-a-Methylprednisolone (Medrol®)	12
Corticosterone	2.48
Cortisone	6.58
Fludrocortisone	0.2
Prednisolone	7.98
Prednisone	2.23
Progesterone	0.035

## Interpretatie

We verwachten bij gezonde personen een middernachtcortisol dat zeer laag tot onmeetbaar is. (61.5% van de resultaten ligt lager dan het meetbereik.) In geval van Cushing syndroom zal de cortisolproductie verhoogd zijn.

Vals-positieve resultaten kunnen veroorzaakt worden door bloedcontaminatie, gebruik van drop of kauwtabak.

Het circadiane ritme is niet betrouwbaar bij patiënten die nachtwerk verrichten of die depressief zijn. In geval van kritisch zieken is het mogelijk zelfs volledig afwezig.

## Tarificatie

Cortisol op speeksel is niet voorzien in de nomenclatuur en wordt aan de patiënt aangerekend aan 12€ per analyse.

## Referenties

- 1 Nieman LK. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. In: Lacroix A, Martin KA (eds). *UpToDate*. UpToDate, 2018, pp 1-30.
- 2 Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM *et al*. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 1526-1540.

Christophe Indevuyst & Luc Van Campen, Klinisch biologen laboratorium MCH