

Falsk positiv dexamethasonsuppressionstest hos en patient i behandling med carbamazepin

Ane Bull Iversen, Christian Trolle & Per Løgstrup Poulsen

KASUISTIK

Medicinsk
Endokrinologisk Afdeling,
Aarhus Universitets-
hospital

Ugeskr Læger
2014;176:VO4130254

Cushings syndrom (CS) er en klinisk tilstand, forårsaget af hypersekretion af kortisol [1]. CS er karakteriseret ved tab af den normale feedbackregulation af hypothalamus-hypofyse-binyre-(HPA)-aksen samt udvikling af karakteristiske symptomer og fænotypiske træk.

Med en årlig incidens på 2-3/mio. og en prævalens på 40/mio. [2] er CS sjældent, men utvivlsomt underdiagnosticeret. Stigende anvendelse af billeddiagnostik med tilfældige fund af adenomer (incidentalomer) i såvel binyrer som hypofyse formodes at medføre hyppigere diagnostik af tilstanden.

Det kliniske billede afhænger af køn og alder samt sygdommens varighed og sværhedsgrad. Karakteristika er ændret fedtfordeling (*moon face*, *buffalo hump* og abdominalfedme), vægtøgning, proksimal muskelsvækkelse, tynd hud, hirsutisme, menstruationsforstyrrelser, nedsat libido, osteoporose, hypertension, depression og glukoseintolerans [1, 3]. CS deler symptomer med tilstande som diabetes mellitus -type 2 og polycystisk ovariesyndrom, hvilket nødvendiggør biokemisk testning [2].

Den første udredning kan bestå i måling af frit kortisol i døgnurin (UFC) eller dexamethason suppressionstest. Dexamethason er et syntetisk glukokortikoid, som ikke medbestemmes i målingen af P-kortisol. Manglende suppression af P-kortisol efter indgift af dexamethason er et stærkt indicium på defekt feedbackregulation af HPA-aksen. Testen laves enten som en *overnight*- eller en todøgnstest (lavdosisdexamethasonsuppressionstest (LDDST)). Et P-kortisolniveau > 50 nmol/l seks timer efter indgift af sidste dosis dexamethason tyder på manglende suppression og dermed CS [3]. Initialt vælges typisk en *overnight*-test. LDDST kan udføres, hvis der fortsat er tvivl om diagnosen. Kortisol secernerer pulsativt med stigende værdier i løbet af søvnperioden. Der opnås maksimumniveau omkring opvågningstidspunktet og ses et jævnt fald i vågenperioden. Tab af denne døgnrytme er typisk for CS. Et midnats P-kortisol < 50 nmol/l udelukker diagnosen [3, 4].

I udredningen af CS er der flere faldgruber, som ofte nødvendiggør flere og gentagne undersøgelser (Tabel 1) Denne kasuistik giver indblik i de diagnostiske udfordringer ved CS.

SYGEHISTORIE

En 45-årig kvinde blev udredt på mistanke om cancer occulta pga. vægttab og nattesved. Fraset trigeminusneuralgi var hun tidligere rask. Gennem halvandet år havde hun døjet med træthed, smerter, føleforstyrrelser, nedsat kraft og styringsbesvær af de proksimale overekstremiteter, tendens til acne, blå mærker og tynd hud. Den objektive undersøgelse viste normale forhold. CT viste et binyreadenom på 1,6 × 1 cm med normal udvaskningsratio. P-metanefriner- og P-adrenokortikotrop hormon (ACTH) var normale. Hverken *overnight*-test (167 nmol/l) eller LDDST (268

TABEL 1

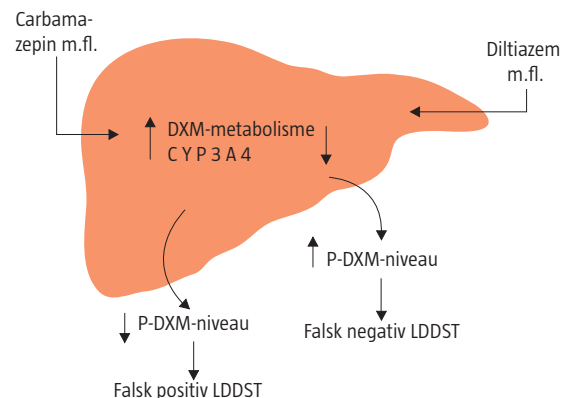
Fejlkilder ved biokemisk diagnostik af Cushings syndrom.

Frit kortisol i døgnurin	
Falsk positiv	Pseudo-Cushing (depression, adipositas, alkoholisme, stresstilstande) Graviditet Medicin: digoxin, fibrater, carbamazepin Højt urinoutput (> 5 l/døgn)
Falsk negativ	Nyreinsufficiens (GFR ≤ 60 ml/min)
Lavdosis-DXM-test/overnight-DXM-suppressionstest	
Falsk positiv (manglende suppression)	Pseudo-Cushing Tilstande med forhøjet CBG (østrogenindtag, graviditet, hypertyreose, behandling med mitotan) Medicin der øger metaboliseringen af DXM: carbamazepin, phenytoin, barbiturater, rifampicin
Falsk negativ	Kronisk nyreinsufficiens Kronisk leverinsufficiens Medicin der hæmmer metaboliseringen af DXM: itraconazol, fluoxetin, diltiazem, ritonavir
Midnats-P-kortisol	
Falsk positiv	Pseudo-Cushing Svære infektioner Stress (jetlag, skifteholdsarbejde) Hjerteinsufficiens
Midnats spytkortisol	
Falsk positiv	Som ved midnats-P-kortisol samt: Gingivitis/oral blødning Tyggetobak/lakridsindtag/rygning Høj alder

CBG = kortisolbindende globulin; DXM = dexamethason; GFR = glomerulær filtrationsrate.


FIGUR 1

Medikamenters påvirkning af dexamethasonmetabolisme og lavdosisdexamethasonsuppressionstest.



DXM = dexamethason; LDDST = lavdosisdexamethasonsuppressionstest.

nmol/l) supprimerede P-kortisol, og midnats-P-kortisol var forhøjet (271 nmol/l). Patienten blev herefter henvist til videre udredning for CS.

Grundet trigeminusneuralgien var patienten i behandling med 200-400 mg carbamazepin dagligt. Efter pausering af carbamazepin gennem 14 dage normaliseredes UFC, ligesom der var fuld suppression ved LDDST (P-kortisol på 22 nmol/l). Diagnosen CS kunne afkræftes.

DISKUSSION

CS deler kliniske træk med flere særdeles hyppigt forekommende tilstande. Ydermere påvises der et stort – og stigende – antal incidentalomer i såvel binyrer som hypofyse. Begge disse forhold stiller store krav til den biokemiske diagnostik af CS, herunder kendskab til diagnostiske faldgruber. Sygehistorien illustrerer, hvordan carbamazepininduceret øget dexamethasonmetabolisme kan medføre manglende suppression ved LDDST. (Figur 1) Flere lægemidler har samme virkning. Carbamazepin øger desuden kortisolsekretionen og bindingskapaciteten af kortisolbindende globulin (CBG) [5]. Andre præparater kan derimod hæmme omsætningen af dexamethason og dermed medføre en falsk negativ test [1]. I begge tilfælde bør UFC eller midnats- spyt cortisol anvendes.

Østrogener øger koncentrationen af CBG, og østrogenholdige præparater bør pauseres seks uger forud for LDDST [1]. Omvendt er CBG nedsat hos kritisk syge samt svært nyre- eller leversyge.

En glomerulær filtrationsrate < 60 ml/min kan påvirke målingen af UFC [1, 3], og LDDST må anbefales.

Ved udredning for CS må valget mellem LDDST og UFC bero på, om der hos patienten er faktorer, som kan påvirke testresultatet. Anvender patienten lægemidler, der kan påvirke målingerne, bør disse pauseres. Der findes dog ingen data over, hvor lang pause man bør holde før dexamethasonmetabolismen er normaliseret, og det er ikke altid, at en pause fra medicinen er mulig [1].

Ved lægemidler eller tilstande, der påvirker både LDDST og UFC kan midnats-spytkortisol, målt to gange, være et alternativ.

SUMMARY

Ane Bull Iversen, Christian Trolle, Per Løgstrop Poulsen:

False positive dexamethasone suppression test in a patient being treated with carbamazepine
Ugeskr Læger 2014;176:VO4130254

We present a case story of a patient suspected having Cushing's syndrome (CS), with spuriously elevated P-cortisol level diagnosed by overnight and two days dexamethasone suppression test (DST). The patient was being treated with carbamazepine, and after two weeks withdrawal from this drug, both two-day DST and urinary free cortisol showed normal results. There are many pitfalls in the process of diagnosing CS. Several conditions mimic the disease and others cause hypercortisolism. Liver and kidney failure as well as several drugs can influence the test results. It is important to bare this in mind during the diagnostic work-up of suspected CS.

KORRESPONDANCE: Ane Bull Iversen, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: anebull@postboks100@gmail.com

ANTAGET: 11. september 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. januar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-40.
- Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ et al. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92(suppl 1):1-5.
- Pivonello R, de Martino MC, de Leo M. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:135-49.
- Vilar L, Freitas Mda C, Faria M et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:1207-16.
- Findling JW, Pinkstaff SM, Shaker JL et al. Pseudohypercortisoluria: spurious elevation of urinary cortisol due to carbamazepine. *Endocrinologist* 1998;8:51-4.