

fP-Metoxikatekolaminer på LCMSMS Lund

fP-Metoxiadrenalin NPU 19577

fP-Metoxinoradrenalin NPU 19578

fP-Metoxityramin NPU 29737

Bakgrund, indikation och tolkning

I binjuremärgen och i sympatiska nervceller bildas katekolaminerna adrenalin och noradrenalin från sin prekursor dopamin. Dessa fungerar sedan som transmittorsubstanser och hormoner och har en kort halveringstid i plasma. Nedbrytning av de aktiva katekolaminerna sker på flera sätt, bland annat genom metylering av en hydroxylgrupp med hjälp av enzymet katekol-O-metyltransferas (COMT) varvid metoxikatekolaminer (metoxiadrenalin och metoxinoradrenalin) bildas. Vid inaktivering av Dopamin via COMT bildas metoxityramin. Metoxikatekolaminerna, även kallat metanefriner, har en betydligt längre halveringstid och bättre stabilitet än de fria katekolaminerna i plasma och avspeglar därför bättre den genomsnittliga produktionen av katekolaminer [1].

Indikation: Misstanke på feokromocytom, paragangliom och besläktade tumörer. Vid normala nivåer av metoxikatekolaminer i plasma kan en katekolaminproducerande tumör med stor sannolikhet uteslutas. Förhöjda värden indikerar en tumör men vissa läkemedel såsom antidepressiva, blodtrycksmediciner etc ger också förhöjda nivåer. Förhöjda halter av metoxiadrenalin ger misstanke om tumör utgående från binjuren medan förhöjda nivåer metoxinoradrenalin ger misstanke om extrarenalt belägen tumör.

Analysprincip

Patientprovet renas med SPE teknik i en μ Elution platta, under hela reningsprocessen har man med en känd mängd av intern standard som är deutererad. De renade metoxikatekolaminerna analyseras sedan med masspektrometri (LC-MS/MS). Masspektrometern QTrap 5500 är en trippel quadropol som består av joniseringskälla och 4 quadropoler, Q 0- Q 3, samt en detektor som reagerar på joner (positiva eller negativa). Till masspektrometern är ett HPLC-system kopplat och här utförs separation av analyterna på en Hilic analyskolonn.

Provet kommer i vätskefas från HPLC-systemet till masspektrometers joniseringskälla (ESI, elektropray) där vätskan sprayas in. Hög spänning över spraynålen bidrar till en jonisering av provmolekylen (positiv) och med varm kvävgas tas vätskan bort och jonerna blir fria. Jonerna kommer att passera 4 quadropoler, Q 0-Q 3. Quadropol 1 (Q1) är ett massfilter som sorterar ut analytens moderjon. I Q 2 som är en kollisionscell, slås moderjonen sönder i mindre fragment, s.k dotterjoner. Dessa fragment går vidare till Q3, som liksom Q1 är ett massfilter, där en specifik dotterjon (positiv) sorteras ut. I detektorn, en elektronmultiplikator, mäts det specifika masstalet/laddningen (m/z) på analyterna.

Koncentrationen baseras på att respektive uppmätta dotterjonerna relateras till sin specifika intern standard.

Referensintervall

fP-Metoxinoradrenalin

| | |
|----------|-------------|
| < 18 år | <0,5 nmol/L |
| 18-29 år | <0,6 nmol/L |
| 29-39 år | <0,7 nmol/L |
| 39-49 år | <0,8 nmol/L |
| 49-60 år | <0,9 nmol/L |
| > 60- år | <1,1 nmol/L |

fP-Metoxiadrenalin

<0,3 nmol/L

fP-Metoxityramin

<0,2 nmol/L

Källa Karolinska Universitetslaboratoriet [4], Stockholm och [5]

Metodkaraktistika

Interferenser och felkällor

Vissa farmaka påverkar nivåerna av metoxikatekolaminer, särskilt tricykliska antidepressiva (exempelvis tryptizol), monoaminoxidashämmare, och vissa narkotika som amfetamin och kokain. Nivåerna av både metoxinoradrenalin och -adrenalin höjs, utom vid tricykliska antidepressiva, där endast metoxinoradrenalin ökar. Stegringarna kan bli upp till 2-3 nmol/L, men det är svårt att i det enskilda fallet avgöra graden av påverkan. Även andra sympatikomimetika som efedrin ger lättare påverkan. Beta-blockare som metoprolol (Seloken) uppges ge smärre höjningar, men saknar klinisk betydelse. L-DOPA och MAO hämmare samt tyraminrik kost ger stegrade nivåer av metoxityramin.

Mätområde

| | |
|-----------------------|---------------|
| fP-Metoxinoradrenalin | 0,1-80 nmol/L |
| fP-Metoxiadrenalin | 0,1-80 nmol/L |
| fP-Metoxityramin | 0,1-40 nmol/L |

Detektionsgräns

0,025 nmol/L

Mätosäkerhet

| <u>Nivå</u> | <u>nmol/L</u> | <u>CV%</u> | <u>nmol/L</u> | <u>CV%</u> |
|-------------|---------------|------------|---------------|------------|
| P-MNA | 0,28 | 4,2 | 3,8 | 1,6 |
| P-MA | 0,59 | 4,5 | 4,9 | 2,7 |
| P-3MT | 0,16 | 6,2 | 4,1 | 2,8 |

Spårbarhet

Egentillverkade kalibratorer

Ackreditering

Metoden är inte ackrediterad.

Referenser

1. Laurells Klinisk Kemi I Praktisk medicin 10:e upplagan, ahead of print
2. Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography–tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma, Robert T. Peaston, Kendon S. Graham, Erin Chambers, Jan C. van der Molen, Stephen Ball , *Clinica Chimica Acta* 411 (2010) 546–552
3. Interference from 3-*O*-Methyldopa with Ultra–High Performance LC-MS/MS Measurements of Plasma Metanephrines: Chromatographic Separation Remains Important, Mirko Peitzsch, Joanne E. Adaway, Graeme Eisenhofer DOI: 10.1373/clinchem.2015.239962 Published June 2015
4. Källa: Karolinska Universitetslaboratoriet 2017
5. Eisenhofer et al. Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of phaeochromocytoma . *Ann Clin Biochem* 2012 : 1-8