

Pt-Svett-test (NPU17183)

Bakgrund, indikation och tolkning

Cystisk fibros (CF) är den vanligaste livshotande ärftliga sjukdomen i västvärlden. Prevalensen är lägst i Asien och högst bland kaukasier. Enligt Socialstyrelsen (2023-06-15) föds det i Sverige 15-20 barn per år med CF, och det finns för närvarande drygt 700 svenska patienter med sjukdomen. Förr överlevde ett fåtal barndomen men idag ökar medellivslängden stadigt och ligger i Sverige kring 50 år. Enstaka personer med CF får tydliga symtom först i vuxen ålder. CF nedärvs autosomt recessivt vilket innebär att båda föräldrarna till ett drabbat barn måste vara bärare av sjukdomsanlaget. Om oro föreligger inför graviditet att det finns CF inom familjen bör man erbjuda genetisk rådgivning och eventuell test för anlagsbärande [19].

Patienterna har en dysfunktion i epitelcellerna som leder till att mukösa körtlar utsöndrar ett abnormt segt sekret, som pluggar igen körtlarnas utförgångar och ger sekundära förändringar bland annat bronker, gallvägar och pankreas. Vid typisk CF föreligger oftast kronisk lungsjukdom, malabsorption och pankreasinsufficiens samt ökad risk för diabetes [1,2].

På 1980-talet kunde man i parallella studier [3-5] visa att sjukdomen orsakas av mutationer i genen för CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). CFTR är ett membranprotein som bland annat transporterar klorid över cellmembran. Genen som kodar för CFTR är stor (ca 189 000 baspar) och ligger på den långa armen av kromosom 7 (7q31.2) där den spänner över 27 exon vilket ger ett protein med 1480 aminosyror. CFTR uttrycks bland annat i pankreas, lever, svettkörtlar, parotis, colon och placenta men inte i hjärna, binjuror, fibroblaster och lymfoblaster [1].

Man känner till över 2000 mutationer i CFTR-genen [19]. Dessa är av olika klinisk betydelse och långtifrån alla ger upphov till CFTR med defekt funktion [6]. Den vanligaste mutationen, p.Phe508del (F508del), består av en deletion av aminosyran fenylalanin i position 508 och förekommer, beroende på etnicitet, hos omkring 30-80% av patienterna med CF. Av det höga antalet punktmutationer och deletioner i CFTR-genen täcker den gängse DNA-baserade diagnostiken uppemot ett 40-tal [6]. De kända mutationerna kan delas in i olika grupper beroende på typ av mutation, lokalisering i genen samt konsekvens för funktionen av CFTR. Vissa mutationer anses ge svårare sjukdom, men det finns inget absolut samband mellan mutationen i CFTR och sjukdomens svårighetsgrad.

Trots utveckling av DNA-diagnostiken utgör den endast ett komplement till det traditionella svett-testet som fortfarande är "gold standard" i diagnostiken av CF [7-10]. Vid svettning sker i svettkörtlarnas utförgång normalt en reabsorption av mer än hälften av primärsvettens natrium- och kloridjoner. En defekt i denna reabsorption hos CF-patienter leder till förhöjda halter av framför allt kloridjoner i svetten jämfört med svett hos friska individer.

Vid en standardiserad undersökning på patient induceras lokal svettning genom att pilokarpin, som fått vandra in i huden med hjälp av en svag ström, stimulerar svettkörtlarna. Svett uppsamlas under 30 min i en plastkapillär (Macroduct svettuppsamlare [11,12]) och koncentrationen av kloridjoner bestäms på ett för ändamålet dedicerat instrument.

Utförliga internationella och nationella guidelines kring svett-test, kloridmätning och tolkning finns publicerat [9,10,13]. Allmän screening av alla nyfödda med avseende på CF har införts i ett flertal länder (ex. Frankrike, England, USA, Norge) men ännu inte i Sverige. Denna screening bygger sedan 1980-talet på bestämning av IRT (immunreaktivt trypsinogen) med immunoassay under de första dagarna i livet [14,15]. Beroende på utfall följs olika algoritmer baserade på återtestning av IRT, svett-test eller mutationsanalys av CFTR-genen.

Metodbeskrivning

Pt-Svett-test (NPU17183)Gäller för
Klinisk kemi

SKÅNE

En koncentration av kloridjoner ≥ 60 mmol/L i svett ger stöd för diagnosen CF hos både barn och vuxna. Nivåer ≤ 29 mmol/L anses normala såvida inte klara kliniska fynd föranleder vidare utredning. Värden däremellan utesluter inte CF och fortsatt utredning rekommenderas.

I nedanstående tabeller samt Bilaga 1 framgår de nationella och internationella riktlinjer som gäller vid tolkning av svar på klorid-joner i svett [9,10,13].

Tabell 1 Riktlinjer för diagnostik av CF med svett-klorid (mmol/L)

	Normalt	Gråzon	Diagnostiskt
Alla åldrar	≤ 29	30-59	≥ 60
Åtgärd	I regel utan åtgärd	Nytt svett-test	Konfirmera

Analysprincip

Svettproduktion i huden induceras med hjälp av pilokarpin och en svag ström (sk jontofores) varefter uppsamlat svett med Macroduct-systemet bestäms på innehåll av kloridjoner med en coulometrisk metod (titrering). Denna teknik används på provtagningen, Laboratoriemedicin bas i Lund.

Referensintervall**Tabell 3** Referensintervall för svett-klorid.

Ålder (inga könsskillnader)	Normala kloridnivåer (mmol/L)
Alla åldrar	≤ 29

Medelvärdet av svett-klorid är hos individer utan cystisk fibros ca 10 mmol/L och hos CF-patienter ca 100 mmol/L [9,10, 13, 16, 17].

Metodkaraktistika**Interferenser och felkällor**

Bristande svett-produktion förekommer vid ca 10 % av undersökningarna.

Ökad elektrolytkoncentration i svett kan förutom vid cystisk fibros även i undantagsfall vid exempel anorexia nervosa, atopisk dermatit, celiaki, med flera sjukdomar [10].

Mätosäkerhet

Reproducerbarheten hos själva svettproduktionen på en och samma patient kan variera betydligt. Därtill kommer bland annat mätosäkerheten för metoden att mäta svett-klorid som ligger på 2-7 % beroende på nivå. Total mätosäkerhet har uppskattats ligga uppemot 30 % hos friska individer [18].

Övrig information

Svett-test är inte en ackrediterad undersökning.

Kontraindikationer

Vid feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) skall ingen undersökning göras.

Svett-test kan göras på symtomatiska barn redan vid 48 timmars ålder ifall tillräcklig svett-mängd kan induceras. På grund av svårigheter att få ett adekvat svett-prov görs i regel inget svett-test för barn under 2 veckors ålder eller om de väger < 2 kg.

Personer som har inopererad defibrillator (ICD), implanterad neurostimulator, pacemaker eller implanterbar EKG-monitor (ILR) ska inte genomgå undersökningen.

Gravida kvinnor, personer med hjärtsjukdom eller epilepsi samt personer med överkänslighet mot pilocarpin ska inte genomgå undersökningen.

Inga specifika biverkningar förväntas förutom i enstaka fall då en svidande till brännande känsla kan förnimmas.

Svett-test med jontofores utförs inte på patient som har syrgasbehandling. Explosionsrisk!

Referenser

1. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Crit Care Med.* 2006; 173:475-482.
2. Zirbes J, Milla CE. Cystic fibrosis related diabetes. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10(3):118-123.
3. Rommens JM et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
4. Riordan JR et al. Identification of the cystic fibrosis gene:cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.
5. Kerem BS et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
6. Paranjape SM, Zeitlin PL. Atypical cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Clinic Rev Allergy* 2008; 35:116-123.
7. Sant'Agnes di, PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat i cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953; 12:549-563.
8. Gibson L E, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas, utilising pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-549.
9. Farrell PM, et al.Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatrics* 2017; 181S:S4-S15.
10. CLSI. Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; approved guideline. 4th edition. CLSI guideline C34. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
11. Cole DEC, Boucher MJ. Use of a new sample-collection device (Macroduct™) in anion analysis of human sweat. *Clin Chem* 1986; 32(7): 1375-1378.
12. Macroduct Advanced Sweat Collection System Model 3710 SYS. User´s Manual. 2021.
13. Dokument från Arbetsgruppen för Cystisk fibros upplaga [190707](#). Svetttest. Rekommendationer avseende utförande och tolkning. 2019.
14. Kloosterboer M et al. Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics* 2009; 123:e338-e346
15. Sharp JK, Rock MJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 35:107-115.
16. Sands D et al. Bilateral sweat tests with two different methods as a part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control. *Folia Histochemica cytobiologica* 2010; 48(3):358-365.
17. Hammond KB et al. Clinical evaluation of the macroduct collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124(2):255-260.
18. Koerbin G et al. Total intra-individual variation in sweat sodium and chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Chim Acta* 2008; 393:128-129.
19. [Cystisk fibros - Socialstyrelsen \(2023-06-15\)](#)