

Titlar:

- Ny analys: FUT2 genotyp, test av resistens mot vinterkräksjukan
- Nya provtagningsrör med lägre citratkoncentration till koagulationsanalyser
- Ny koagulationsremiss vid frågeställningen Heparininducerad trombocytopeni
- Nytt Glukosrör

FUT2-genotyp

Resistent mot vinterkräksjukan? Cirka 20% av befolkningen är naturligt resistent mot de vanligaste varianterna av vinterkräksjukan. Denna resistens nedärvs recessivt och är orsakad av punktmutationer i båda anlagen av den s.k. sekretorgen (FUT2). Vi erbjuder nu ett genetiskt test som bestämmer din FUT2 genotyp och därmed din mottaglighet för detta mycket smittsamma virus.

Bakgrund

En individs sekretorstatus definieras i klassisk transfusionsmedicinsk litteratur utifrån förmågan att utsöndra vävnadsblodgruppsantigenerna ABO(H) i saliv. Människor världen över kan således klassificeras som sekretorpositiva (sekreter; Se), sekretornegativa (icke sekretorer; se) eller svaga sekretorer (weak secretors; Se^w).

När sekretorgen, *FUT2*, klonades [1] visade sig den koda för ett enzym, ett alfa1,2-fukosyltransferase, vilket katalyserar det första steget i biosyntesen av ABO(H)-antigenerna i saliv [2]. Ett annat vävnadsblodgruppsystem, Lewis systemet (LE), innehåller antigener som också är beroende av sekretorgen, *FUT2*, men framförallt av Lewisgenen, *FUT3*. Dessa antigener används ibland som ett indirekt sätt att definiera sekretorstatus. Denna klassning förutsätter emellertid en fungerande Lewisgen [2].

Redan i samband med kloningen av *FUT2* identifierades en mutation (G428A), som ger ett prematurt stopp i translationen, ett inaktivt enzym och avsaknad av ABO(H) antigener i saliv, och således en fullgod genetiska förklaring till sekretornegativitet [1]. Anlaget är recessivt och kräver

homozygoti för genomslag. Ibland de kaukasiska folkgrupperna är ca 20% av individerna sekretornegativa och denna mutation är den enskilt klart dominerande (>99%). Ibland alla folkgrupper är prevalensen av sekretornegativitet relativt konstant (ca 20-25%) trots att det genetiska underlaget (genotypen) varierar påtagligt. För de asiatiska och polynesiska folkgrupperna måste tex. G428A, C571T och A385T alltid medbestämmas. Den senare punktmutationen orsakar en partiell inaktivering av enzymet vilket ger upphov till den s.k svaga sekretortypen [3, 4].

Det har visat sig att mottagligheten för Norovirus, det Calicivirus som orsakar vinterkräksjukan, är starkt beroende av individens sekretortyp. Eftersom viruset binder sig till ABO(H) antigenerna i saliv och på cellernas ytor, är icke sekretorer (de 20% av befolkningen som alltså saknar dessa antigener) genetiskt skyddade mot infektion av Norovirus [5, 6]. Detta gäller för de allra flesta Norovirus och framförallt för de s.k. GI.4 stammar som spridit sig över världen som stora epidemier ungefär med vartannat års intervall. För majoriteten av befolkning, som är sekretorer, är smittsamheten mycket hög. Efter en genomgången



FUT2-genotyp forts.

norovirusinfektion utvecklas antikroppar, som skyddar mot den aktuella virusstammen, men som inte ger immunitet mot en ny och ofta muterad virusstam [7]. Hos de allra flesta är symptomen i form av kaskadkräkningar, diarrer, illamående, magsmärter och inte sällan feber, över inom 2-3 dygn men hos immunsupprimerade patienter kan infektionen kvarstå månader och t.o.m. år [8]. Aktivt virus utsöndras i avföringen så länge symptom kvarstår och kan påvisas upp till 3-4 veckor därefter. Påvisande av virus görs med realtids-PCR på avföringsprover som skickas till Laboratoriet för klinisk virologi.

Sekretornegativitet har sedan länge varit en känd riskfaktor för utveckling av urinvägsinfektioner med *E. coli*, vilka också utnyttjar cellernas ytkolhydrater som adhesions molekyler [9]. Nyligen har, i två stora GWAS studier (Genome Wide Association Studies) sekretorgen *FUT2*, specifikt sekretornegativitet, identifierats som en stark riskfaktor för utveckling av Crohns sjukdom [10, 11]. De funktionella sambanden mellan *FUT2* och denna svårbehandlade kroniska inflammatoriska tarmsjukdom återstår ännu att klargöra.

Vid laboratoriet för klinisk kemi, sektionen för genanalys erbjuds nu rutinmässig genotypning av sekretorgen *FUT2* avseende följande punktmutationer G428A, C571T och A385T. EDTA-blod kan sändas in för genetisk analys och remissord är *FUT2*-genotyp.

Användning/Indikation

Medicinska indikationer för analysen är; utredning av sekretorstatus hos Lewis negativa individer, utredning av patienter och personal avseende känslighet/resistens mot Norovirus (GII.4 stammar). *FUT2* genotypning som del i riskbedömning för utveckling av Mb Crohn är idag en analys på forskningsstadiet.

Provinformation

Konsultremiss
Vakuumrör 5 mL EDTA-rör (drar 3 mL)
Pris: 250p

Kontaktpersoner vid laboratoriet:

Enhetsöverläkare Lars Palmqvist
tel. 031-3427829

Sektionsansvarig Fredrik Enlund
tel. 031-3422498
Sektionen för Genanalys tel. 031-3427891

Författare:

Göran Larson, Professor och överläkare
tel. 031-3421330

Referenser:

1. Kelly RJ et al. Sequence and expression of a candidate for the human Secretor blood group alpha(1,2)fucosyltransferase gene (FUT2). Homozygosity for an enzyme-inactivating nonsense mutation commonly correlates with the non-secretor phenotype. *J Biol Chem.* 1995 Mar 3;270(9):4640-9
2. Henry S et al. Lewis histo-blood group system and associated secretory phenotypes. *Vox Sang.* 1995;69(3):166-82.
3. Henry S et al. Molecular basis for erythrocyte Le(a+ b+) and salivary ABH partial-secretor phenotypes: expression of a FUT2 secretor allele with an A->T mutation at nucleotide 385 correlates with reduced alpha(1,2) fucosyltransferase activity. *Glycoconj J.* 1996 Dec;13(6):985-93
4. Oriol R et al. Molecular genetics of H. *Vox Sang.* 2000;78 Suppl 2:105-8.
5. Le Pendu J et al. Mendelian resistance to human norovirus infections. *Semin Immunol.* 2006 Dec;18(6):375-86.
6. Lindesmith LC et al. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. *PLoS Med.* 2008 Feb;5(2):e31
7. Reeck A et al. Serological correlate of protection against norovirus-induced gastroenteritis. *J Infect Dis.* 2010 Oct 15;202(8):1212-8
8. Nilsson M et al. Evolution of human calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype. *J Virol.* 2003 Dec;77(24):13117-24
9. Stapleton A et al. Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *J Clin Invest.* 1992 Sep;90(3):965-72.
10. McGovern DP et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease. *Hum Mol Genet.* 2010 Sep 1;19(17):3468-76.
11. Franke A et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010 Dec;42(12):1118-25.

(Kemi-Nytt nr 2 år 2011)

Nya provtagningsrör med lägre citratkoncentration till koagulationsanalyser

Upphandlingen av de nya provtagningsrören med lägre citrat-koncentration till koagulationsanalyser är klar. RegionService/Inköp börjar leverera de nya vakuurrören från och med 1 maj. Vid studier och kliniska prövningar bör man fortsätta med samma citratkoncentration tills studien har avslutats.

Bakgrund

I Kemi-Nytt nr 1/2011 informerade Klinisk kemiska laboriet om att citratkoncentrationen för provtagningsrör till koagulationsanalyser kommer att ändras från 3,8 % (0,129 M) till 3,2 % (0,109 M). Världshälsoorganisationen och Clinical Laboratory Standards Institute som arbetar med standardisering av laboratorieanalyser och det svenska kvalitetsorganet EQUALIS, rekommenderar att Sverige skall övergå till 3,2 % citratkoncentration för harmonisering med internationell praxis. Den lägre citratkoncentrationen har metodologiska fördelar.

Upphandlingen är nu klar och rörleverantör är Becton-Dickinson (BD) som även levererade citratrören med 3,8 %. De nya provtagningsrören med 3,2 % citrat har genomskinlig etikett med märkningen 0,109 M. Vakuurrören med 3,8 % citrat har en vit pappersetikett med märkningen 0,129 M (se bilder).



Gamla koagulationsrör 3,8 %

Laboriet informerade, i Kemi-Nytt nr 1/2011, om att jämförelser av koagulationsanalyser för båda citratkoncentrationerna har utförts i EQUALIS regi. För de utvärderade analyserna förekommer mindre statistiskt signifikanta skillnader mellan citratkoncentrationerna. Dessa skillnader har ingen klinisk betydelse, utom för analysen trombintid som har något lägre värden vid 3,2 % citratkoncentration.



Nya koagulationsrör 3,2 % (0,109 M)
3 mL respektive 2 mL

Referensintervallet för trombintid vid 3,2 % citratkoncentration är 15-19 sek. Resultaten av utvärderingarna finns i artikel i Klinisk Biokemi i Norden (www.kkno.org/hefter2010/kkn2010-4.pdf). För vissa analyser föreligger mindre statistiskt signifikanta skillnader mellan de båda citratkoncentrationerna och därför rekommenderas att fortsätta med samma citratkoncentration vid provtagning till **studier och kliniska prövningar** tills dessa har avslutats. Vid fortsatt behov av vakuurrör med 3,8 % citratkoncentration för att slutföra studier får beställaren kontakta RegionService/Kundservice för beställning av provtagningsrör med 3,8 % citratkoncentration. De nya 3,2 % citratrören kommer att ha samma artikelnummer som 3,8 %-rören. ►

Nya koagulationsrör forts.

Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus kommer att få särskild information angående övergången till de nya citratrören.

Kontaktpersoner

Medicinskt ansvarig: Marianne Dahlberg, överläkare, tfn 031-342 62 72, e-post: marianne.dahlberg@vgregion.se
Sektionsledare för koagulationsanalyser: Susanne Samuelsson, biomedicinsk analytiker, tfn 031-342 95 22, e-post: susanne.e.samuelsson@vgregion.se
Informatör: Birgitta Gren, biomedicinsk analytiker, tfn 031-342 40 20, e-post: birgitta.gren@vgregion.se

Författare

Marianne Dahlberg

Referenser

Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) H21-A5, Vol 28, No 5. Collection, transport and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays; approved guideline – fifth edition, 2008.

Fagerberg Blixter I, Egberg N, Hillarp A, Sten-Linder M, Stigendal L, Strandberg K, Lindahl T, Baghaei F. Citratkoncentrationer och koagulationsanalyser: Dags att harmonisera till 3,2 %. Klinisk Biokemi i Norden 2010; 4: 30-5, www.kkno.org/hefter2010/kkn2010-4.pdf

3,2 eller 3,8 % citratkoncentration i provtagningsrör: Rekommendation från EQUALIS. EQUALIS AB hemsida, www.equalis.se

Ny koagulationsremiss

Laboratoriet har infört en ny remiss, **Remiss 3b Klinisk kemi, Koagulationsanalyser, HIT**, med 4T-poäng för analyser vid frågeställningen heparininducerad trombocytopeni.

Bakgrund

Remitterande läkare bör fylla i poängtalet för 4 T poäng för bedömning av den kliniska sannolikheten för HIT, aktuell antikoagulationsbehandling och om patienten har någon systemisk autoimmun sjukdom, då antikroppar vid dessa sjukdomar kan interferera med ELISA metoder för HIT. Den nya remissen finns för utskrift från Klinisk kemis hemsida www.kliniskkemi.se

Provinformation

Se aktuell information på remissen.

Kontaktpersoner vid laboratoriet

Medicinskt ansvarig: Marianne Dahlberg, överläkare, tfn 031-342 62 72, e-post: marianne.dahlberg@vgregion.se

sektionsledare för koagulationsanalyser: Susanne Samuelsson, biomedicinsk analytiker, tfn 031-342 95 22, e-post: susanne.e.samuelsson@vgregion.se

Författare

Marianne Dahlberg

Nytt glukosrör

Nytt glukosrör med ljusrosa kork (FC mixture) som hämmar glykolysen direkt och ersätter det nuvarande med grå kork (NaFlourid/NaHep). Glukosnivån är stabil upp till 24 timmar efter provtagning.

Bakgrund

I glukosrör med grå kork (NaFlourid/NaHep) sjunker nivån med ca 8 % de första 2 timmarna efter provtagning innan stabilitet uppnås.

Användning

Det nya glukosröret med ljusrosa kork används endast till glukosanalys. Det måste blandas/vaggas 8-10 ggr direkt vid provtagningen för att undvika hemolys. Till standardbikarbonat och laktat används som tidigare provröret med grå kork.

Det nya glukosröret fungerar ej för analys i patientnära analysinstrument såsom HemoCue.

Det finns ännu inget nytt motsvarande rör för kapillärprovtagning, utan där gäller som tidigare mikro-rör med grå kork (NaFlourid/EDTA), artikelnr Inköp VG-region: 414 135.

Provinformation

Venprovtagningsrör med ljusrosa kork (NaFlourid/EDTA/Citrat)
artikelnr Inköp VG-region: 416 347

Kontaktpersoner vid laboratoriet:

sektionsledare Carina M Gustafsson
tel 031/343 49 59
carina.m.gustafsson@vgregion.se

informatör Birgitta Gren tel 031/342 40 20
birgitta.gren@vgregion.se

Författare

Carina M Gustafsson, Birgitta Gren,
Medicinskt ansvarig:
Henrik Zetterberg, överläkare

