

## Examens

### Endocrinologie 1996

#### Vraag 1

Bij de partners van een echtpaar van ongeveer 30 jaren wordt onderzoek verricht naar de achtergronden van infertiliteitsklachten.

- Welk onderzoek adviseert U ter controle van de regelmatige cyclus bij de vrouw?
- Bij de normaal ontwikkelde, gezond uitziende man wordt een testosteron van 6 nmol/l (refw. 10-30 nmol/l) en een prolactine van 0,8 E/l (refw. < 0,4 E/l) gevonden. Welke oorzaken van een hyperprolactinemie kent U?
- Welk(e) aanvullende hormonale onderzoek(en) adviseert U bij deze man?
- Welk aanvullend hormonaal onderzoek is van belang ter interpretatie van een testosteron van 8 nmol/l bij een man van dertig jaar, die opvallend zwaar is namelijk 140 kg.
- Welke bepalingen en/of welk onderzoek wordt gebruikt ter aantoning van of ter uitsluiting van een acromegalie?

#### Antwoorden vraag 1

- In eerste instantie uitsluitend progesteron (eenmaal of enkele malen) midluteaal meten, pas na afwijkende (< 30 nmol/l) resultaten verder gedetailleerd onderzoek. Dat bestaat uit echografisch volgen van de follikelgroei in de folliculaire fase van de cyclus, bij grotere follikel ook meten van oestradiol en LH, na ovulatie ook progesteron.
- Fysiologisch bij de man: stress, inspanning en 's nachts. Farmacologisch: dopamine-antagonisten (o.a. bepaalde psychofarmaca), oestrogenen. Pathologisch: hypofyse-adenoom, hypothyreoïdie.
- Eerst bevestigen van mogelijke pathologie door aanvullend hypofyse-onderzoek, ook voor andere assen d.w.z. herhaling prolactine plus TSH, LH, FSH, IGF-1 en cortisol. Eventueel GH m.b.v. functie-onderzoek hypofyse d.w.z. tijdens GTT.
- Obesitas geeft daling SHBG.
- Glucose belastingstest met groeihormoonbepalingen en IGF-1.

#### Vraag 2

Bij een 70-jarige vrouw met diffuse pijnklachten laag in de rug wordt calcium, fosfaat, alkalische fosfatase, 25-OH-vitamine-D, 1,25-di-OH-vitamine-D, PTH en PTH-related peptide en kreatinine aangevraagd.

- Welke van deze bepalingen zijn zinvol. Verwacht U daarbij verhoogde of verlaagde waarden voor deze patiënte. Motiveer het antwoord.
- Indien deze aanvragen betrekking zouden hebben op een 60-jarige man met pijn laag in de rugwervels, welke van bovengenoemde bepalingen zou U dan doen en met welke argumenten.
- Welke bepalingen zou U adviseren bij een jongere vrouw van 40 jaren, die gedurende 5 jaren steroïden gebruikt heeft wegens CARA. Graag met motivering.
- Indien U bij een man van 50 jaren een licht verhoogde alkalische fosfatase zou meten, welke additionele bepalingen zou U aanvragen.
- Welke organen in het lichaam zijn betrokken bij de aanmaak van de actieve metabooliet van vitamine D en welke rol spelen zij daarbij.

#### Antwoorden vraag 2

- Bij de meest waarschijnlijke oorzaak, postmenopausale osteoporose, zullen vrijwel zeker alle parameters normaal zijn. Calcium, fosfaat, alkalische fosfatase en kreatinine zijn meest reëel om eventuele botmetastasen te vinden.
- In principe zelfde benadering, calcium, fosfaat, AF en kreatinine plus röntgenonderzoek. Potentiële botmetastasen zoeken (PSA, PTH-rP) en onderzoek naar paraproteïnen.
- Afhankelijk van dosering en wijze van toediening (inhalatie of oraal) kan gekeken worden naar het voorkomen van corticosteroid geïnduceerde osteoporose: botdichtheidsmeting ter objectivering van eventuele osteoporose, daarna gericht naar botafbraak- resp. botopbouwparameters kijken.
- Aannemen dat calcium e.d. normaal zijn, andere leverenzymen controleren, na uitsluiten van leverpathologie gericht naar botmetastasen zoeken d.w.z. calcium, PSA, PTH-rP.
- De huid voor het omzetten van de precursor naar vitamine D, de lever voor 25-hydroxylering en nier voor 1-hydroxylering.

#### Vraag 3

Bij een 33-jarige man worden bij lichamelijk onderzoek eruptieve xanthomen op de achillespezen geconstateerd. Het laboratoriumonderzoek geeft de volgende bevindingen:

Bloed			ref.waarden
Kreatinine	80	µmol/l	70-110
Eiwitspectrum	g.b.		
ALAT	7	U/l	< 30
γ-GT	12	U/l	10-45
CK	37	U/l	< 130
TSH	3,2	mU/l	0,1-5,0
Triglyceriden	2,2	mmol/l	< 2,0
HDL-cholesterol	1,2	mmol/l	0,8-1,9
LDL-cholesterol	6,7	mmol/l	< 4,9
Cholesterol	8,9	mmol/l	< 6,5
Hb	10,0	mmol/l	8,6-10,9
Ht	0,49	l/l	0,41-0,51
Leukocyten	4,0	10 <sup>9</sup> /l	< 10
BSE	2	mm/uur	< 7
Urine			
Albumine	neg		neg

- Welke oorzaken van secundaire hyperlipoproteïnemie kunt U op basis van deze uitslagen wel en welke kunt U niet uitsluiten. Motiveer het antwoord.
- Bij de patiënt worden secundaire hyperlipoproteïnen uitgesloten. Welke primaire hyperlipoproteïnen kent U. Wat is, gezien de uitslagen, de meest voor de hand liggende diagnose bij deze patiënt. Motiveer het antwoord.
- Beschrijf de methode die in Uw ziekenhuis gebruikt wordt ter bepaling van een LDL-cholesterol en noem de beperkingen van die techniek.
- Geef twee mogelijke pathofysiologische mechanismen die ten grondslag zouden kunnen liggen aan de verhoogde LDL-cholesterol waarde bij deze patiënt.
- Bij de patiënt blijkt een gelokaliseerde puntmutatie de oorzaak van de aandoening te zijn. Beschrijf twee moleculair biologische analysetechnieken waarmee U een dergelijke mutatie kunt aantonen. Noem ook mogelijke "pitfalls" van deze technieken.

#### Antwoorden vraag 3

- Uit te sluiten zijn: hypothyreoïdie, nierfunctiestoornissen en leverziekten. Niet uit te sluiten zijn diabetes mellitus en gebruik geneesmiddelen (corticosteroiden).
- Primaire hyperlipoproteïnemie: familiale hypercholesterolemie; familiale defecte apo-B-100 receptor; familiale dysbetalipoproteïnemie; familiair gecombineerde hyperlipidemie; polygenetisch bepaalde hypercholesterolemie; familiale hypertriglyceridemie; familiale lipoproteïnelypase-deficiëntie en apo-C2-deficiëntie. De meest waarschijnlijke oorzaak in dit geval is familiale hypercholesterolemie, gezien de prevalentie en de gegeven waarden.
- Via de Friedewaldformule, beperking triglyceriden < 4,5 mmol/l; via directe LDL-cholesterolmeting.
- LDL-receptor defect en Apo-B100 defect.

- Analysetechnieken zijn: allel specifieke hybridisatie, restrictie fragment lengte polymorfisme, "sequencing" en allel specifieke PCR. In het algemeen kan men stellen dat sluitende positieve en negatieve controles moeilijk uit te voeren zijn.

#### Vraag 4

Bij de kinderarts wordt een meisje van 3 jaren gezien in verband met een psychomotore retardatie, een knik in de ontwikkeling, achteruitgang in spraak en gedragsproblemen. Bovendien heeft het patiëntje enigszins grove gelaatstreken. Differentiaal diagnostisch wordt onder andere gedacht aan een mucopolysaccharidose.

- Wat is een mucopolysaccharidose?
- Kan het vooronderzoek een aanwijzing geven omtrent deze groep van ziekten?
- Welk basisdiagnostisch onderzoek laat U uitvoeren om de diagnose te kunnen stellen?
- Dient dit onderzoek te geschieden op een 24-uurs urine of kan met een portie volstaan worden?
- Bij een afwijkende uitslag van de basisdiagnostiek wordt enzymonderzoek verricht. Welk weefsel kan gebruikt worden om de diagnose te stellen, licht dit toe.

#### Antwoorden vraag 4

- Lysosomale enzymdeficiëntie (meerdere mogelijkheden) in afbraak glucosaminoglycanen waardoor mucopolysaccharide stapeling.
- Neen.
- Mogelijkheden zijn: 1: kwantitatieve bepaling mucopolysacchariden (glucosaminoglycanen) in urine; 2: kwalitatief elektroforetisch onderzoek; 3: oligosaccharidebepaling plus eventueel vrij sialzuur in urine.
- Onderzoek op een portie in principe voldoende (uitdrukken per mmol kreatinine).
- Leukocyten of fibroblasten (gekweekt).

#### Vraag 5

- Binnenkort zal een zg. vierde generatie TSH assay, functionele gevoeligheid 0,001 mE/l, op de markt komen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van chemiluminescentie. Ziet U voordelen voor deze assay t.b.v. de patiëntendiagnostiek? Voor de bedrijfsvoering van het laboratorium?
- Bij een euthyreote patiënt met een groot multinodulair struma wordt thyreoglobuline bepaald in het bloed. In tegenstelling tot de verwachting is de concentratie, gemeten met een RIA, lager dan de detectielimiet. Kunt U dit verklaren? Verwacht U een andere uitslag met een immunometrische assay?
- Een patiënt wordt opgenomen onder verdenking van een ernstige hypothyreoïdie. De diagnose wordt bevestigd middels een FT4 van 2 pmol/l en een TSH van 150 mE/l. De patiënt wordt behandeld met thyroxine (25 µg/dag) en na twee weken worden de schildklierparameters opnieuw gemeten. De FT4 is nu 4,5 pmol/l en de TSH 180 mE/l. Geef een verklaring voor de stijging van FT4 en TSH.

- d. Bij een patiënt van de polikliniek cardiologie worden de volgende schildklierhormoon parameters gemeten: TSH 2,5 mE/l, FT4 60 pmol/l en T3 0,85 nmol/l. Laboratoriumfouten worden uitgesloten. Kunt U een verklaring geven voor de waargenomen getallen.
- e. Een patiënt met de ziekte van Wegener wordt behandeld met zg. stootkuren methylprednisolon (1000 mg). Er wordt ook een nodus in de schildklier gezien en gevoeld en er wordt een TSH bepaling verricht, die als resultaat 0,22 mE/l geeft. Kan op grond van deze uitslag een hyperfunctie worden vastgesteld? Verklaar uw antwoord.

Ref.waarden TSH: 0,4-4,0 mE/l; T3: 1,5-2,8 nmol/l; FT4: 10-23 pmol/l; Tg: < 60 pmol/l

#### Antwoorden vraag 5

- a. Geen grote voordelen t.o.v. zg. derde generatie, mogelijk enig voordeel bij suppressietherapie schildkliercarcinoompatiënten. Effect op bedrijfsvoering afhankelijk van huidige techniek (automatisering), betrouwbaarheid van de resultaten van de bepaling rond de belangrijke grens van 0,01 mE/l wordt beter.
- b. Aanwezigheid van antilichamen. Immunometrische (sandwich) assay ook gestoord.
- c. De nog zeer lage thyroxinedosering geeft enige toename FT4. Suppressie van de hypofysaire TSH-secretie is waarschijnlijk bij ernstige hypothyreoïdie en daardoor toename secretie bij minder ernstige hypo t.g.v. substitutie.
- d. Basis is een verstoring van de T4 naar T3 conversie. Gezien de herkomst van de patiënt mogelijk passend bij gebruik amiodarone (cordarone).
- e. Neen, vanwege de suppressie van TSH o.i.v. corticosteroiden.

#### Vraag 6

Geef aan of U de volgende uitspraken juist of onjuist vindt en motiveer het antwoord met een zeer korte toelichting (een regel):

1. Een cortisol van 0,45  $\mu\text{mol/l}$  is een bewijs voor het ontbreken van een enzymdeficiëntie in de biosynthese van cortisol bij een ziek kind van 7 dagen met een natrium van 130 mmol/l en een kalium van 6,2 mmol/l. Waarom?

2. Een totaal thyroxine van 40 nmol/l (ref. 130-280 nmol/l) en een TSH van 5 mE/l (refw.: 1,7-9,1 mE/l) is onvoldoende bewijs voor een hypothyreoïdie bij een kind van een week. Waarom?
3. De uitscheiding van de pyridinoline-crosslinks is een maat voor de afbraak van bot. Waarom?
4. Een PSA waarde van 5,6  $\mu\text{g/l}$  (ref. < 4  $\mu\text{g/l}$ ) is een sterk argument voor prostaatpathologie bij een man van 83 jaren. Waarom?
5. Misbruik van insuline door een 15-jarig zusje van een patiëntje met een insuline afhankelijke diabetes mellitus wordt bewezen door het meten van bloedsuikers. Waarom?
6. Een TSH van 0,2 mE/l bij een patiënte met een molazwangerschap sluit schildklier-pathologie uit (refw.: 0,4-4 mE/l) Waarom?
7. Bij een homogene eenstaps immunometrische techniek is sprake van een zg. high-dose hook effect. Waarom?
8. De volgorde van nucleotiden in cDNA is niet identiek aan de volgorde in genomisch DNA. Waarom?
9. Een prolactine van 0,9 E/l (ref. < 0,4 E/l), gemeten in een 's nachts op de EHBO afgenomen bloedmonster bij een jonge volwassen vrouw moet nogmaals bepaald worden op een ander tijdstip. Waarom?
10. Bij het optimaliseren van een RIA wilt U de bepaling gevoeliger maken en daartoe verlaagt U de gebruikte hoeveelheid antiserum. Waarom?

#### Antwoorden vraag 6

1. Onjuist: partiële deficiëntie mogelijk en onbekende kruisreactie metabolieten.
2. Juist: TBG-deficiëntie onderzoeken.
3. Juist: zijn deel van collageen in botmatrix die vrijkomt bij afbraak.
4. Onjuist: invloed leeftijd op PSA.
5. Onjuist: C-peptide meting nodig.
6. Onjuist: effect zeer hoog HCG op gebruikte "capture"-antilichamen.
7. Juist: oververzadiging antilichamen.
8. Juist: intronen ontbreken in cDNA.
9. Juist: nieuw monster, ander tijdstip.
10. Juist: antilichaambezetting wordt lager waardoor minder nodig voor competitie.