

Endocrinologie, Metabolisme en Diversen

Vraag 1

Om u wat ervaring te laten opdoen in de interpretatie van schildklierhormoonuitslagen, stelt uw opleider voor om eens een weekje te autoriseren en zelf een verklaring te vinden voor afwijkende uitslagen. U begint hier enthousiast aan, u bent immers klaar voor het examen.

Op maandag krijgt u de volgende uitslag van patiënt A (vrouw, 60 jaar) onder ogen: TSH = 1,1 mE/l met een FT4 van > 70 pmol/l. De aanvragende afdeling blijkt de hartkatheterisatie te zijn en na telefonisch contact met de aanvragende cardioloog meldt hij dat hij het monster heeft afgenomen omdat het ritselt van de schildklierziekten in de familie van patiënt A en hij nu toch een open lijn had. Tevens vraagt hij naar de exacte waarde van het FT4.

a. Kunt u een verklaring geven voor deze discrepante waarden en honoreert u de vraag voor de exacte waarde van het FT4?

Op dinsdag alweer een aparte uitslag. Patiënt B (man, 43 jaar): TSH = 130 mE/l met een FT4 van 28,3 pmol/l en een thyreoglobuline-uitslag van < 1 pmol/l. De historie van de patiënt levert een uitslag van een jaar geleden: TSH = 65 mE/l en een FT4 van 2,6 pmol/l met ook een onmeetbaar thyreoglobuline. Navraag leert dat de patiënt morgen bij de nucleaire geneeskunde moet zijn voor een scan.

b. Kunt u een verklaring geven voor deze discrepante uitslagen en hoe zat het dan met de uitslagen van een jaar geleden?

Op woensdag is het minder extreem. Patiënt C (man, 70 jaar, met boezemfibrilleren) van de poli hart- en vaatziekten laat een TSH zien van 2,2 mE/l met een FT4 van 28 pmol/l.

c. Kunt u drie mogelijke verklaringen voor deze discrepante uitslagen geven?

Op donderdag is het alweer raak. Patiënt D (vrouw, 30 jaar), al jaren bekend met een auto-immuun hypothyreoïdie heeft een TSH < 0.01 mE/l met een FT4 van < 2. Navraag leert dat ze wat is gaan experimenteren met haar medicijnen n.a.v. een bezoek aan de website: 'hypomaarniethappy'.

d. Kunt u een verklaring geven voor deze discrepante uitslagen?

Op vrijdagochtend krijgt u van de kinderarts het verzoek om van patiënt E (jongetje, 10 dagen oud) nog voor het weekend TSH, FT4 en T3 (totaal) te produceren. Patiënt is n.l. 's ochtends uit de neonatale screening gekomen met een T4 van - 4.0 s.d.. U honoreert zijn verzoek en om 14:00 uur krijgt u de volgende uitslagen onder ogen: TSH = 5 mE/l, FT4 = 24 pmol/l, T3 < 0,3 nmol/l.

e. Kunt u een verklaring geven voor deze discrepante uitslagen? Uw uitslagen zijn analytisch ge-

valideerd, dus interferenties in uw bepalingen kunnen nagenoeg worden uitgesloten.

Referentiewaarden:

TSH: 0,4 – 4 mE/l en voor pasgeborenen: 0,4 – 10 mE/l

FT4: 10 – 23 pmol/l en voor pasgeborenen: 15 – 28 pmol/l

T3: 1,7 – 2,8 nmol/l

Antwoorden vraag 1

- Tijdens de hartkatheterisatie zal ongetwijfeld in hoge mate ontstold worden. Heparine maakt via LPL vrije vetzuren vrij en deze verdringen T4 van de bindingsplaatsen, zodat de vrije fractie toeneemt. Een exacte waarde van FT4 is niet te geven. In een goede assay hoort bij verdunning hetzelfde gevonden worden; immers het evenwicht tussen T4 en de bindende eiwitten herstelt zich weer na verdunning.
- Ongetwijfeld lijdt deze patiënt aan (papillair, folliculair) schildklierkanker. Hierbij wordt thyreoglobuline gebruikt als tumormarker. TSH is een groeifactor voor de schildklier of overgebleven metastases. Vandaar dat de behandeling bestaat uit het chirurgisch verwijderen van de schildklier, gevolgd door radioactief jodium om restanten kapot te stralen. Daarna krijgt patiënt een zodanige behandeling met T4, dat het TSH onderdrukt wordt, dit betekent automatisch dat het FT4 verhoogd is. Op geregelde tijden wordt patiënt gescand met radioactief jodium om te kijken of metastasen aanwezig zijn; dit gebeurt onder TSH-druk, zodat maximale opname wordt bereikt. In het huidige geval is het TSH verhoogd door het geven van recombinant TSH, terwijl de T4-behandeling is voortgezet. Een jaar geleden werd de patiënt onttrokken aan T4-substitutie, waardoor een primaire hypothyreoïdie ontstaat met een verhoogd TSH en een verlaagd FT4.
- Ontstopping met heparine zoals in a; lasix, verdringt ook T4 van de bindende eiwitten; bètablokkers remmen de omzetting van T4 in T3, evenals amiodarone.
- Patiënt neemt T3 als medicatie; T3 remt hypofysair de vorming van TSH en bij de hypothyreoïdie maakt patiënt geen (F)T4 aan.
- Het kind komt met een verlaagd T4 uit de screening. Dit kan betekenen een primaire of een centrale hypothyreoïdie of een TBG-deficiëntie (immers bij de screening wordt het totaal T4 bepaald). Een primaire hypothyreoïdie is het niet, gezien het normale TSH, een centrale hypothyreoïdie is het niet gezien het normale FT4. Blijft over een TBG-deficiëntie, hetgeen blijkt uit het verlaagde totaal T3.

Vraag 2

John is een jongen die vanaf zijn 15e jaar last kreeg van transpireren en hartkloppingen en hij viel af en toe flauw. Er waren verder geen bijzonderheden.

Zijn vader was op 38-jarige leeftijd overleden aan de complicaties van een bilaterale adrenalectomie wegens een Cushing-syndroom en hij bleek ook een pancreascarcinoom te hebben met multiple haarden en diepe ulcera in de maag en duodenum. De broer van John werd eerder geopereerd aan een glucagon-producerend adenoom in de pancreas.

Uit onderzoek bij John bleek er sprake te zijn van een insulinoom.

a. Hoe kan een insulinoom (biochemisch) worden aangetoond?

Bij John werd een distale pancreatectomie verricht en hij was vervolgens 4 jaar vrij van klachten. Hij meldde zich met hematurie op de poli en er werd een niersteen ontdekt, die hij echter een half jaar later kon uitplassen. Het volgende labonderzoek werd gedaan (nuchter afgenomen):

| | Resultaat | Referentiewaarden |
|-----------------------------|-----------|--------------------|
| Calcium | 2,73 | 2,20 - 2,60 mmol/l |
| Fosfaat | 0,58 | 0,80 - 1,50 mmol/l |
| Calciumexcretie in de urine | 8 | 2,5 - 7,5 mmol/dag |
| Albumine | 43 | 34 - 50 g/l |
| Glucose | 4,5 | 3,6 - 5,6 mmol/l |
| Insuline | < 5 | < 10 mE/l |
| PTH | 6,6 | 1 - 7 pmol/l |
| Gastrine | 52 | <100 ng/l |
| Cortisol | 0,3 | 0,2 - 0,6 µmol/l |
| Prolactine | 0,22 | < 0,6 E/l |

Na operatie was de patiënt weer klachtenvrij

b. Welk probleem kreeg de patiënt en welke operatie zal zijn uitgevoerd?

c. Geef aan bij welke familiale aandoening het beeld past dat u tot nu toe heeft gekregen uit alle bovenstaande gegevens en beschrijf de belangrijkste afwijkingen die voor kunnen komen bij elk van de twee typen?

Een aantal jaren later, op 21-jarige leeftijd krijgt John steeds meer last van zijn maag. Hij heeft steeds meer last van zuurbranden en diarree. Hij is 112 kg bij een lengte van 178 cm. Bloeddruk is 140/85. Zijn schildklier is normaal van grootte en consistentie.

Het lab laat de volgende waarden zien (nuchter afgenomen): geïoniseerd calcium 1,24 (1,15-1,32 mmol/l), fosfaat 0,96 (0,80-1,50 mmol/l), PTH 4 (1-7 pmol/l), de enzymen ALAT, ASAT, GGT en alkalische fosfatase, evenals TSH, prolactine, IGF-1 en cortisol in speeksel zijn niet afwijkend.

| | Resultaat | Referentiewaarden |
|---------------------------|-----------|-------------------------------------------|
| Geïoniseerd calcium | 1,24 | 1,15 - 1,32 mmol/l |
| Fosfaat | 0,96 | 0,80 - 1,50 mmol/l |
| PTH | 4 | 1 - 7 pmol/l |
| Glucagon | 215 | 14 - 40 pmol/l |
| Gastrine | 205 | <100 ng/l |
| Pancreaspolypeptide | 1000 | <100 pmol/l |
| Serotonine in trombocyten | 250 | 200 - 600 nmol/ 10 ¹¹ plaatjes |
| Chromogranine A | 118 | 10-100 ng/ml |

Er wordt een MRI van de bovenbuik en van de hypofyse gemaakt: bijnieren lijken niet afwijkend, in het pancreascorpus wordt een afwijking gezien.

d. Welke aandoening is het meest waarschijnlijk gezien de klachten waarmee de patiënt zich nu presenteert op de poli en wat is de directe oorzaak van de klachten?

e. Er worden hierboven diverse bepalingen genoemd die zijn aangevraagd om te kijken of er sprake is van een bepaalde tumor. Bespreek (in een paar zinnen) de volgende merkers en geef aan of u het aanvragen hiervan zinvol vindt in het licht van de problematiek van de patiënt:

- chromogranine A,
- gastrine,
- pancreaspolypeptide,
- glucagon,
- prolactine,
- serotonine in trombocyten.

Antwoorden vraag 2

- a. Bij een insulinoom is vaak het trias van Whipple aanwezig: 1) er zijn symptomen bij vasten, 2) die ontstaan door hypoglykemie en 3) die verdwijnen door toediening van glucose. Kenmerkend is hier dus een 'inappropriate' hoge insuline- en C-peptideconcentratie bij een lage glucosespiegel. Indien dit geen uitsluitel geeft kan een vastenproef van 72 uur worden overwogen, waarbij tijdens klachten een plasmagluucose < 3 mmol/l en aantoonbare insulineconcentraties worden gemeten. (Voor de lokalisatie is de endoscopische echo en de intraarteriële Ca-gestimuleerde sampling gevoelig.)
- b. Hier was sprake van een primaire hyperparathyreoïdie. Het PTH is in relatie tot het calcium te hoog. Drie van de vier bijnieren zijn verwijderd en een deel van een kliertje is teruggeplaatst in de onderarm.
- c. Bij een multipole endocriene neoplasie type 1 (minimaal 2-3 tumoren aanwezig: hyperparathyreoïdie, pancreaseilandjestumoren (gastrinoom, insulinoom, niet-functionerend en rest (VIPoom, glucagonoom), hypofyseadenomen (prolactinoom, niet functionerend, ACTH- en GH-producerende adenomen) en verder nog de bijnierenadenomen en carcinoïden (maag, thymus en long); ook frequent gevonden: huidtumoren (bij 80% van de MEN1) als angiofibroom, lipoom, collagenoom). Het andere type, MEN 2A: medullair schildklier-carcinoom, feochromocytoom, hyperparathyreoïdie en MEN 2B: medullair schildklier-carcinoom, feochromocytoom en slijmvlies- en maag-darm-neuroma's, marfanoïde habitus.
- d. Gezien zijn MEN-1-syndroom en de klachten van zuurbranden, in combinatie met een verhoogde gastrine (en pancreaspolypeptide) is het meest waarschijnlijke een pancreaseilandjesadenoom. Directe oorzaak is de verhoogde gastrineproductie. Het gastrine stimuleert de pariëtale cellen van de maag (via histaminesecretie van enterochromaffine-achtige cellen) en veroorzaakt hierdoor ulcera in het duodenum (90%) en jejunum (10%). Diarree is het gevolg van: 1) forse zuurproductie

(volume), 2) inactivering pancreasenzymen door zuur en 3) beschadiging darmwand en geremde opname Na en water

- e. Chromogranine A: algemene merker van neuro-endocriene tumoren: bij 80% van de feochromocytomen verhoogd; bij carcinoïden vaak hoog. Chromogranine is wel sensitief, niet specifiek
 Gastrine: tumormerker voor gastrinoom. Alleen zeer sterk verhoogde waarden (>1000 ng/l) zijn direct bewijzend voor een gastrinoom. Matig verhoogde concentraties kunnen ook voorkomen na eten, bij achloorhydrie bij atrofische gastritis, nierinsufficiëntie, dunnedarm- of maagresectie, obstructie maaguitgang, gebruik laxantia.
 Prolactine: 15-20% van de MEN-1-patiënten hebben een hypofyseadenoom. Meest komt een prolactinoom voor, maar ook een GH-, of ACTH-producerend adenoom kan. Goed medicamenteus te behandelen met dopamineagonisten.
 Pancreaspolypeptide: algemene tumormerker voor neuro-endocriene tumoren van de pancreas; lage specificiteit. Hoge waarden geven geen klinisch beeld.
 Glucagon: sommige gastrinomen kunnen naast gastrine ook VIP en glucagon secretieren. Daarnaast komen er ook glucagonomen voor bij MEN-1-syndromen: broer van patiënt had glucagonoom: vaak kenmerkende huiduitslag en diabetes mellitus. Matig verhoogd glucagon komt voor in diverse situaties als lever- en nierinsufficiëntie, hypoglykemie, vasten, trauma sepsis acute pancreatitis, syndroom van Cushing.

Vraag 3

Een jongetje van 3 maanden dat veel huilt wordt bij een kinderarts gepresenteerd. Naar het gevoel van de moeder gaat het niet lekker met het kind, drinkt en plast het weinig en heeft het obstipatie. Het kind is achter in de groei. De kinderarts die het kind in de status omschrijft met 'failure to thrive', constateert dat het kind op een wat vreemde manier hypertoon is en onwillekeurige trekkingen van de spieren heeft. Bij navraag over de familie blijkt dat er een broertje is geweest, dat op 4-jarige leeftijd na een slepend ziekteproces van jaren overleed. Er is geen diagnose bekend vanuit die tijd, maar wel dat het jongetje merkwaardige verschijnselen vertoonde (spasticiteit, gekke geluiden makend, neiging tot zelfbeschadiging). Routine klinisch-chemisch onderzoek wordt ingezet (alle in serum):

| | Resultaat | Referentiewaarden |
|---------------------|-----------|---------------------------------|
| Ureum | 3,4 | 2,1 - 7,0 mmol/l |
| Creatinine | 35 | 30 - 60 mmol/l |
| Bilirubine totaal | 5 | < 17 mmol/l |
| Urinezuur | 0,90 | < 0,40 mmol/l |
| Alkalisch fosfatase | 140 | 50 - 140 U/l |
| GGT | 12 | < 50 U/l |
| AST | 44 | < 40 U/l |
| ALT | 53 | < 50 U/l |
| LDH | 658 | < 900 U/l |
| Creatine kinase | 265 | < 295 U/l |
| Hb | 7,9 | 6,0 - 7,9 mmol/l |
| MCV | 79 | 81 - 121 fl |
| Leukocyten | 4,8 | 6,0 - 17,5 x 10 ⁹ /l |

- a. Aan welke diagnose denk je (noem een groep stofwisselingsziekten en zo mogelijk concreet een ziekte)?
- b. Bij vervolgonderzoek blijkt het kind inderdaad een erfelijke stofwisselingsziekte te hebben, wat wordt bevestigd door enzym- en DNA-onderzoek. Mutatieonderzoek bij de familieleden (7 personen) laat zien dat de moeder, het zusje van de patiënt, grootmoeder van moederskant en een zwangere zus van moeder drager zijn van de afwijking die bij de patiënt is vastgesteld. Noch de vader, noch beide grootvaders zijn drager. Hoe zou het kunnen komen dat geen van de volwassen mannen in het voorgeslacht de mutatie heeft? Hoe groot is de kans dat het verwachte kind van de zwangere zus de ziekte heeft?
- c. Verschillende stofwisselingsziekten kunnen nierstenen veroorzaken. Noem er drie op (uit verschillende metabole paden) en verklaar kort de wijze waarop de nierstenen bij elk type ontstaan.
- d. Bepaalde kankerpatiënten, behandeld met nucleotideanalogen als cytostaticum, krijgen ernstige intoxicatie van deze middelen. Hoe is dit te verklaren en welk onderzoek is raadzaam om dit uit te zoeken c.q. te voorkomen?
- e. Voor prenatale diagnostiek komen in het algemeen gesproken metabolietonderzoek in vruchtwater, enzymmetingen en mutatieonderzoek in aanmerking. Noem van elk van deze benaderingen primaire voorwaarden en (on)mogelijkheden om ze te kunnen verrichten. Wat zou het nut van een snelle geslachtsbepaling van de foetus kunnen zijn, zoals die bij sommige erfelijke afwijkingen wordt verricht?

Antwoorden vraag 3

- a. De klinische verschijnselen en het hoge urinezuurgehalte in bloed suggereren een afwijking in de purinestofwisseling. Gezien het geslacht van het kind, zou het kunnen gaan om een geslachtsgebonden purinestofwisselingsziekte. Te denken valt dan aan de ziekte van Lesch-Nyhan.
- b. De ziekte erft geslachtsgebonden over, oftewel het defect (het deficiënte enzym) wordt gecodeerd door het X-chromosoom. Wanneer het defect recessief en lethaal op jonge leeftijd is, kunnen vrouwen drager zijn zonder klinische verschijnselen (ze hebben dan een X-chromosoom met een normaal gen en een met een defect gen). Jongens met het defecte gen overlijden voordat ze de vruchtbare leeftijd bereiken zodat vaders met de mutatie niet voorkomen. Kinderen van draagsters hebben 50% kans het defecte gen van hun moeder te krijgen. De helft van de meisjes is dan weer drager en dus niet ziek (ze krijgen altijd een normaal gen via het X-chromosoom van hun vader). De helft van de jongens is ziek, namelijk degenen die het X-chromosoom met het defecte gen van hun moeder krijgen (van hun vader het Y-chromosoom). Willekeurige kinderen hebben dus 25% kans de ziekte te hebben.
- c. Purinestofwisselingsziekten. Door overproductie of door een defect in de hergebruikroute van de

purinestofwisseling wordt een overmaat van purine (m.n. urinezuur) uitgescheiden. De nierstenen ontstaan hier doordat purines (w.o. urinezuur en xanthine) slecht oplosbaar zijn.

Oxalurie (meerdere typen, primaire en secondaire; de primaire zijn verschillende vormen van stofwisselingsziekten). Primaire hyperoxalurie: verhoogde endogene productie van oxaalzuur (als overflow-metabooliet) als gevolg van een defect in een metabool pad. De nierstenen ontstaan doordat oxaalzuur slecht oplosbaar is (slaat neer als calciumoxalaat).

Cystinurie. Door een defect in de tubulaire terugabsorptie van cystine (en lysine, arginine en ornithine) in de proximale tubuli van de nier, komt er overmatig veel van het slecht oplosbare cystine in de urine, dat neerslaat en stenen vormt.

d. Deze personen hebben een partieel defect in de purine- of pyrimidinstofwisseling waardoor ze purine- of pyrimidineanalogen zoals thiopurines en 5-fluoruracil, in hoge doses aangeboden vanwege therapie, slecht kunnen metaboliseren. Om dit uit te zoeken meet men de betreffende enzymen (afhankelijk van de beoogde purine- of pyrimidine-chemostatica thiopurinemethyltransferase, TPMT, of dihydropyrimidinase, DPD) bij de patiënt in cellen, bijv. witte bloedcellen.

e. Mogelijk zijn, theoretisch, met de volgende voorwaarden en beperkingen:

Metaboliëtonderzoek. Het moet zijn bewezen dat een aangedane foetus met de ziekte ook inderdaad de bij deze ziekte horende specifieke metaboliëten stapelt in het vruchtwater.

Enzymmeting: de specifieke enzymassay dient voorhanden te zijn. Men moet zeker weten dat het te onderzoeken enzym tot expressie komt in foetale cellen (amniocyten, of chorionvilli/-vlokken). Het defect dient geen duidelijke groeiachterstand op te leveren voor bij vlokkentest, of met vruchtwaterpunctie, afgenomen embryonale cellen, anders vindt er bij de celkweek die nodig is om voldoende materiaal te krijgen voor de enzymmeting selectie plaats van normale cellen, leidend tot overschatting van de enzymactiviteit bij het embryo.

Mutatieonderzoek: kan goed als eerste benadering wanneer reeds bekend is welke mutatie in de familie voorkomt, zodat gericht kan worden onderzocht. Is ook een goede benadering wanneer bij een bepaalde ziekte één of een klein aantal mutaties op de voorgrond staan (prevalent zijn). Is relatief snel uit te voeren want er is geen langdurige celkweek vereist (met risico's van selectie).

Een snelle geslachtsbepaling van de foetus is nuttig bij geslachtsgebonden recessieve erfelijke afwijkingen. Indien de foetus vrouwelijk blijkt, is verder onderzoek niet nodig.

Vraag 4

Mevrouw S. 45 jaar, wordt naar de internist verwezen met als vraagstelling: acromegalie. De internist denkt eerst wat oriënterend onderzoek te doen en vraagt bij u aan: groeihormoon (GH) en insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1) in plasma en GH in een 24-uurs urineverzameling.

- Zijn alle drie de aanvragen zinvol? Geef een korte uitleg.
- Als u referentiewaarden zou moeten bepalen voor IGF-1 bij volwassenen, kunt u dan volstaan met een willekeurige populatie (50% man, 50% vrouw) van 300 personen tussen de 20 en 70 jaar?

Er wordt besloten een OGTT (orale glucosetolerantietest) met 100 gram glucose te verrichten bij patiënte. Hierbij worden de volgende uitslagen verkregen:

| | Glucose (mmol/l) | GH (mE/l) | IGF-1 (nmol/l) |
|-------------------|------------------|-----------|----------------|
| -15 min (nuchter) | 6,5 | 20 | 75 (verhoogd) |
| 0 min (nuchter) | 6,3 | 21 | 70 (verhoogd) |
| + 30 min | 10,0 | 18 | |
| + 60 min | 13,2 | 17 | |
| + 90 min | 11,1 | 18 | |
| + 120 min | 7,8 | 16 | |

c. Interpreteer de glucose-, GH- en IGF-1-uitslagen. De uitslagen zijn bevestigend voor de diagnose acromegalie en patiënte wordt transfenoïdaal geopereerd. Drie maanden na de operatie blijkt patiënte niet gecureerd te zijn en wordt gestart met octreotide, een analoog van het GH-inhiberende hormoon (somatostatine). Echter, patiënte heeft veel bijwerkingen hiervan, terwijl de klachten van de acromegalie blijven bestaan. Daarom wordt drie maanden later gestart met pegvisomant (een zeer selectieve GH-receptor-antagonist). Bij controle 1 maand later worden de volgende waarden gevonden:

GH: 70 mE/l (hoog),

IGF-1: < 5 nmol/l (verlaagd).

d. Verklaar deze discrepante uitslagen.

e. In Nederland worden de GH-uitslagen geharmoniseerd. Waarom?

Antwoorden vraag 4

- Een losse GH is niet zinvol, omdat GH pulsatief wordt afgegeven met 4 tot 8 pieken per dag (tot wel 50 mE/l) en daarna vaak onmeetbaar. IGF-1 kan zinvol zijn, echter lager worden bij ziekte en ondervoeding en daardoor eventueel in het referentiegebied terechtkomen. GH in een 24-uurs urineverzameling kan zinvol zijn, omdat het de afgifte over 24 uur reflecteert, echter deze bepaling wordt in Nederland niet veel gebruikt en goede referentiewaarden zijn maar in enkele instituten bekend.
- Nee, bekend is dat IGF-1 piekt rond de puberteit en daarna geleidelijk daalt met de leeftijd; gemiddeld is op 70-jarige leeftijd de IGF-1-waarde 2,5x lager dan op 20-jarige leeftijd. Daarnaast is er een (klein) verschil tussen de seksen. Dus referentiewaarden moeten worden bepaald in leeftijds categorieën en (eventueel) per sekse.
- De glucose-uitslagen passen bij een diabetes mellitus, zoals vaak voorkomt bij acromegalen. De groeihormoonwaarden na een OGTT horen te zakken tot < 2 mE/l, hetgeen ze niet doen; dus passend bij acromegalie. Ook de IGF-1-waarden zijn als gevolg van de overproductie van GH verhoogd, dus ook passend bij acromegalie.

- d. Door de selectieve GH-receptorantagonist kan GH zijn werk niet meer doen en ontstaat een GH-deficiëntie, gekenmerkt door het verlaagde IGF-1. De tumor blijft echter GH produceren en waarschijnlijk door het verlaagde IGF-1 zelfs meer.
- e. Er is een standaardisatieprobleem (voornamelijk vanwege de antilichamen) tussen de 'assays' van diverse firma's. Omdat een GH-waarde kleiner dan 20 mE/l na een stimulus bevestigend is voor de diagnose en behandeling van GH-deficiëntie is het belangrijk dat alle laboratoria rond de cut-off-waarde eenzelfde getal produceren.

Vraag 5

Een patiënte van 16 jaar wordt door de huisarts doorverwezen naar de internist vanwege ernstig hirsutisme. Bij verdere anamnese blijkt dat zij al op 9-jarige leeftijd menstrueerde. Haar menstruatie is altijd zeer onregelmatig geweest. De afgelopen 3 maanden is er sprake van amenorroe. Zij heeft in toenemende mate last van het hirsutisme en van ernstige acne vulgaris op gelaat en romp, die zich in korte tijd sterk heeft uitgebreid. Zij vraagt de internist om advies.

Deze streept op het aanvraagformulier de volgende serumbepalingen aan en vermeldt als indicatie 'hirsutisme'. IGF-1, PRL, testosteron, SHBG, TSH-screen en cortisol.

- a. Vermeld van iedere bepaling of deze zinvol is voor de nadere diagnostiek.
- b. De internist heeft één bepaling, die hij bij deze patiënte in ieder geval had moeten aanvragen, vergeten. Welke en waarom?

De internist laat vervolgens de concentratie van DHEAS meten. Deze is zeer sterk verhoogd. Omdat hij recent in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde een artikel heeft gelezen over het adrenogenitaal syndroom (AGS) vraagt hij u om advies voor nadere diagnostiek naar een 21-hydroxylasedeficiëntie. Een verhoogd DHEAS-gehalte kan hier n.l. volgens hem bij passen.

- c. Leg kort uit wat AGS is. Wordt hierbij een verhoogd DHEAS gevonden? Wat adviseert u de internist?

De internist verzucht: "Wat jammer nou dat ze de huidige AGS-screening niet 16 jaar geleden hadden geïntroduceerd. Dat had bij deze patiënte veel leed kunnen voorkomen!"

- d. Vindt u dat ook? Leg uit.

De internist is erg zeker van zijn diagnose, ook al zijn de resultaten van het laboratoriumonderzoek dat door u is geadviseerd nog niet bekend. Hij overweegt met u een mooi artikel te schrijven over deze oorzaak van hirsutisme. De patiënte wordt gedurende 1 week behandeld met dexamethason, een zeer sterk werkend glucocorticoïd, en daarna wordt opnieuw laboratoriumonderzoek verricht. Bij de patiënte wordt om 8:00 uur 's ochtends bloed afgenomen.

| | Voor dexamethason | Na 1 week dexamethason |
|--------------------------------|-------------------|------------------------|
| Cortisol ($\mu\text{mol/l}$) | 0,60 | <0,01 |
| DHEAS ($\mu\text{mol/l}$) | 93 | 85 |

- e. Wat is uw interpretatie van deze uitslagen? Passen deze bij de eerder gestelde diagnose? Zo ja, waarom? Zo nee, welke diagnose behoort dan te worden overwogen?

Antwoorden vraag 5

- a. De bepalingen van IGF-1, PRL en TSH zijn zinvol in het kader van de amenorroe, testosteron en SHBG zijn zinvol in het kader van het hyperandrogenisme. Een serumcortisol is niet zinvol: om hypercortisolisme aan te tonen moet cortisol in 24-uursurine of in serum na een dexamethason-suppressietest worden bepaald.
- b. Bij iedere patiënte met amenorroe moet een zwangerschap worden uitgesloten.
- c. Bij AGS door 21-hydroxylasedeficiëntie is de synthese van cortisol geblokkeerd. Daardoor stijgt de ACTH-afgifte en nemen de metaboliëten vóór het blok toe. Het gaat hier om vooral 17-hydroxyprogesteron en androgene voorlopers die inderdaad tot een verhoogd DHEAS aanleiding kunnen geven. Bij een totaal blok (de klassieke vorm) is het basale 17-hydroxyprogesteron verhoogd. Bij de milde, zgn. 'late onset' of adulttype, vormen wordt alleen na ACTH een verhoogde waarde gevonden. U adviseert in dit geval dus meting van 17-hydroxyprogesteron en/of een synacthentest.
- d. Nee. De huidige AGS-screening toont alleen de klassieke, ernstige vorm van 21-hydroxylasedeficiëntie aan. Gezien de laat optredende symptomen van hirsutisme, acne en amenorroe bij deze patiënte is deze vorm echter uitgesloten.
- e. Bij een 21-hydroxylasedeficiëntie is de DHEAS-stijging ACTH-afhankelijk, d.w.z. functioneel. Indien dexamethason wordt gegeven, wordt de ACTH-afgifte sterk geremd. Dit blijkt uit het onmeetbare serumcortisol. Bij een 21-hydroxylasedeficiëntie behoort DHEAS dan ook sterk te dalen. Dit is nu niet het geval en de diagnose AGS moet dus worden verworpen. Blijkbaar is de DHEAS-waarde in serum ACTH-onafhankelijk, d.w.z. niet-functioneel. Een autonome, DHEAS-producerende, tumor in bijnier of ovarium moet ernstig worden overwogen. Het snelle verergeren van het hirsutisme past hier ook bij.

Vraag 6

Beantwoord onderstaande vragen met 'Juist' of 'onjuist' en voorzie uw antwoord van een 1- à 2-regelige toelichting.

- a. Bij patiënten met een auto-immuun schildklierlijden is de bepaling van antistoffen tegen thyreoglobuline zinvol. Juist/onjuist?
- b. Bij een molazwangerschap met hele hoge hCG-waarden, kan een hyperthyreoïdie ontstaan. Juist/onjuist?
- c. Bij het diagnostisch onderzoek naar feochromocytoom zijn de bepalingen van HVA en VMA in urine geïndiceerd. Juist/onjuist?
- d. Bij de verdenking op een hypoglycaemia factitia (hypoglykemie t.g.v. zelf inspuiten van insuline) is een bepaling van C-peptide geïndiceerd. Juist/onjuist?

- e. Een immunometrische 'assay' waarbij na de eerste incubatie van plasma met het 'capture antibody' op een vaste drager en voor de toevoeging van het gelabelde antibody wordt gewassen, heeft geen last van het 'high dose hook'-effect. Juist/onjuist?
 - f. Behandeling met DHEA geeft aanleiding tot een testosteronverhoging. Juist/onjuist?
 - g. Bij een vrouw met een mammacarcinoom zijn de CEA en CA15.3 verhoogd. Na chemotherapie zien we CA15.3 verder stijgen en CEA dalen. Dit kan alleen worden verklaard door een storing in de bepaling van een van de tumormerkers. Juist/onjuist?
 - h. Voor onderzoek van mogelijke defecten in de vetzuuroxidatie is het nuttig triglyceriden, HDL en LDL te meten. Juist/onjuist?
 - i. Tandem-massaspectrometrie is een nuttig instrument in de toepassing van neonatale screening op stofwisselingsziekten, omdat de technologie van het apparaat de onderzoeker in staat stelt direct vrijwel zekere diagnoses te stellen. Juist/onjuist?
 - j. Een kind met het uiterlijk van een meisje blijkt een 46XY-karyotype te hebben en een compleet androgeenon gevoeligheidssyndroom. Dit kind heeft geen uterus, maar ontwikkelt wel borsten in de puberteit. Juist/onjuist?
- Antwoorden vraag 6**
- a. Onjuist: de anti-TPO-bepaling is veel sensitiever als merker voor auto-immuniteit.
 - b. Juist: de hoge waarden van hCG bij een mola-zwangerschap gaan op de TSH-receptor zitten en zetten de schildklier aan tot T4- en T3-productie.
 - c. Onjuist: catecholamines en metanefrines in urine zijn sensitiever dan HVA en VMA voor de diagnose feochromocytoom. Plasmanormmetanefrine is de meest gevoelige parameter.
 - d. Juist: bij een factitia zal het C-peptide onmeetbaar zijn, terwijl bij een hypoglykemie op basis van een insulinoom het C-peptide juist hoog zal zijn.
 - e. Juist: de maximale hoeveelheid antigeen zal aan het 'capture antibody' zijn gebonden, waarna de gelabelde antistof alles zal detecteren.
 - f. Juist: DHEA zal via de enzymcascade worden omgezet in testosteron en zijn voorlopers.
 - g. Onjuist: waarschijnlijk grijpt de chemotherapie een bepaalde cellijn die CEA produceert wel aan, maar een andere groep cellen, die voornamelijk CA15.3 maken, niet.
 - h. Onjuist: men dient (overflow)metabolieten van de vetzuren zelf te meten: vrije vetzuren, acylcarnitines, ketonen, dicarbonsuren.
 - i. Juist: het massaspectrum bevat vaak ionfragmenten die specifiek zijn voor een enkele verbinding, die op zijn beurt weer karakteristiek kan zijn voor een bepaalde stofwisselingsziekte
 - j. Juist: aanwezigheid van de uterus is afhankelijk van het AMH dat de embryonale testis maakt. Borstvorming is een oestrogeen effect (ontstaat uit de hoge testosteronwaarden).