

Endocrinologie, metabolisme en diversen 2004

Vraag 1

Patiënt A drinkt vanaf geboorte slecht (geboortegewicht 3750 g) en wordt twee weken na geboorte acuut in het ziekenhuis opgenomen wegens algehele malaise. Men constateert dehydratie bij een hartactie van 180 slagen per minuut (gewicht 3310 g). Twee uur na opname raakt het jongetje in shock, met stilstand van circulatie en ventrikelfibrilleren. De volgende laboratoriumuitslagen worden gevonden, tussen haakjes de referentiewaarden:

Na⁺: 113 mmol/l (volw. 137-144); K⁺: 10,5 mmol/l (volw. 3,4-4,6); ureum: 14,3 mmol/l (volw. 3,0-7,0); kreatinine: 62 mmol/l (kind 30-90); pH: 7,30 (7,38-7,43); HCO₃⁻: 15 mmol/l (24-30); pCO₂: 4,1 kPa (4,5-6,0).

a. Patiënt wordt o.a. behandeld met Resonium (een ionenwisselaar; rectaal) en fludrocortison (een mineralocorticoïde). Geef aan waarom.

Patiënt wordt vervolgens met spoed overgeplaatst naar een academisch ziekenhuis, alwaar het laboratorium op aanvraag van de kinderarts de volgende resultaten rapporteert: ACTH: 71,2 pmol/l (1,3-9,2); cortisol: 1,16 µmol/l (0,19-0,55); plasmarenineactiviteit (PRA): 196,5 nmol/l/uur (6,9-25); 17-OH-progesteron: 1709 nmol/l (<8); androsteendion: 63 nmol/l (<2); DHEA: 38 nmol/l (<35); aldosteron: 5 nmol/l (3-30).

b. Bediscussieer deze uitslagen en geef hierbij de onderlinge samenhang/discrepancies tussen deze endocrinologische uitslagen aan alsook in relatie met de uitslagen van de mineralen.

c. Cortisol is met een random-access-immunoanalyser gemeten. De kinderarts vraagt u cortisol over te meten met een andere techniek. Het laboratorium besluit een chromatografische voorbereiding van het monster toe te passen en vindt vervolgens een cortisol van 0,30 mmol/l (ref waarde 0,19-0,55 mmol/l). Hoe verklaart u dit?

d. Bespreek het pathofysiologische mechanisme dat hoogstwaarschijnlijk ten grondslag ligt aan de gevonden afwijkingen.

e. Is bij een volgende zwangerschap van de moeder prenatale diagnostiek aangewezen? Welke mogelijkheden zijn hiervoor?

Antwoorden vraag 1

a. De sterk verhoogde kaliumspiegel in bloed is levensbedreigend. Resonium is een hars dat zorgt voor K⁺-uitwisseling en rectaal toegediend de K⁺-spiegels in bloed verlaagt. Fludrocortison is een steroïd met een mineralocorticoïde werking. Het resorbeert natrium uit primaire urine en wisselt dit uit met kalium. Zodoende induceert fludrocortison een stijging van de Na⁺ en een daling van de K⁺-spiegels in het bloed.

b. Zowel het ACTH, cortisol, PRA, 17-OH-progesteron als androsteendion zijn sterk verhoogd, terwijl DHEA licht verhoogd is en aldosteron laag-normaal. Een hoog ACTH in combinatie met hoog cortisol zou wijzen op een centrale (hypofysaire of hypothalamische) stoornis in hypothalamus-hypofyse-bijnieras, immers een primaire bijnieroverproductie zou moeten leiden tot laag ACTH. Aldosteron is laag maar valt binnen het referentiegebied. Echter gezien de extreem lage Na⁺- en hoge K⁺-spiegels is dit aldosteron relatief veel te laag en dus afwijkend. Ook de hoge PRA past bij een relatieve te lage mineralocorticoïde activiteit. De hoge 17-OHP- en androsteendionspiegels wijzen eveneens eerder in de richting van bijnierproblematiek dan van centrale problematiek. De hoge cortisolspiegels passen echter niet in dit beeld.

c. Directe cortisolassays zijn in het algemeen (redelijk) specifiek met geringe gevoeligheid voor interferentie (kruisreactie) met vergelijkbare steroïden. Desalniettemin storen bij ernstige bijnierproblematiek de vaak extreem hoge 17-hydroxyprogesteron spiegels in vele directe cortisolbepalingen. Ook hier bleek de hoge 17-OHP verantwoordelijk voor de schijnbaar te hoge cortisolspiegels. Na een chromatografische voorbereiding van steroïden blijkt cortisol inderdaad veel lager te liggen.

d. Patiënt heeft een congenitale bijnierhyperplasie. Een deficiëntie van het 21-hydroxylase is het meest waarschijnlijk gezien de extreme stijging van 17OHP, een direct substraat van dit enzym. Bij een 3βHSD-deficiëntie zou de DHEA-stijging sterker zijn en een 11-β-hydroxylasedeficiëntie geeft geen zoutverlies. Door de huidige afwijking ontstaat een tekort, maar geen totaal gebrek, aan steroïden met mineralocorticoïde en glucocorticoïde activiteit. Hierdoor vervalt de negatieve terugkoppeling op de hypofyse en is het sterk verhoogde ACTH vervolgens verantwoordelijk voor stimulatie van de bijnier, resulterend in een normale cortisolspiegel en dientengevolge ophoping van 17OHP, DHEA, androsteendion. Hoog K⁺, laag Na⁺ en hoog PRA zijn het gevolg van tekort aan mineralocorticoïden.

e. Dergelijk onderzoek is zeker geïndiceerd. De daarvoor beschikbare mogelijkheden omvatten: 1) DNA-onderzoek van het gen coderend voor 21-hydroxylase, 2) meting van 17-hydroxyprogesteron in vruchtwater 2) HLA-koppelingsonderzoek: het gen voor 21-hydroxylase ligt in de nabijheid van de HLA-genen.

Vraag 2

Om de werklast buiten kantooruren te reduceren heeft u op uw laboratorium een strikt '24-uurs-citopakket' vastgesteld. Alle bepalingen in dit pakket kunnen 24 uur per dag aangevraagd worden en de uitslagen ervan worden binnen 1 uur gerapporteerd. Dit pakket heeft u natuurlijk in consensus met alle aanvragers samengesteld en diverse malen via een zogenaamde 'Cito Taskforce' gecommuniceerd via brieven, stafvergaderingen, praatjes voor analisten en arts-assistenten, etc. U heeft hierin o.a. duidelijk gemaakt dat de door u gebruikte technieken van bindingsanalyse zich **niet** lenen voor citodiagnostiek. Daarom worden in het weekend analisten met ervaring in de bindingsanalyse ook niet standaard ingepland. Op vrijdag 1 oktober gaat dit nieuwe pakket in. Tevreden met uw bereikte doelstellingen gaat u vrijdagavond wat eerder naar huis. U heeft dienst als achterwacht voor het laboratorium en ziet het weekend vol vertrouwen tegemoet. Dat weekend blijkt behoorlijk druk te zijn: u wordt diverse malen gebeld:

- a. De analist belt dat bij patiënte A, bekend met AIDS, een 'cito cortisol' is aangevraagd. Navraag bij de internist leert dat de verdenking op M. Addison groot is en dat de internist absoluut een cortisoluitslag wil hebben voor hij besluit te behandelen.
- b. De gynaecoloog belt: mevrouw B. is zwanger bij 8 weken amenorroe. Van haar zijn geen verdere gegevens (zoals lab.uitslagen) bij hem bekend. Zij heeft forse buikpijn. Hij verdenkt haar van een extra-uteriene graviditeit en wil een cito-hCG in serum om dit te bevestigen of uit te sluiten. Van het '24 uurs cito pakket' heeft hij nog nooit gehoord.
- c. Weer de internist: deze verdenkt patiënt C van een myxoedeem-coma. Patiënt is bekend met een status na hypofyseoperatie wegens een niet-functionerend adenoom. Na de operatie wordt hij gesubstitueerd met schildklierhormoon (thyrox). Volgens de echtgenote neemt haar man de pillen niet altijd in. De internist vraagt een cito-TSH aan.
- d. Gebroken staat u op zondagochtend op. De telefoon gaat: de analist belt u dat zij van de gynaecoloog moest doorgeven dat hij een cito-oestradiol wil en beslist geen verder overleg wenst. Het gaat om patiënte D, die ovulatie-inducerende medicatie krijgt als onderdeel van IVF-behandeling wegens infertiliteit. Patiënte heeft nu een acute buik, met tekenen van ernstige shock: het zgn. hyperstimulatiesyndroom, dat een hoge mate van mortaliteit kent.
- e. Terwijl u vermoed uw correspondentie met de medische staf nog eens doorneemt, wordt u door de kinderarts gebeld. Patiëntje E, net 1 week oud, is via de Provinciale Entadministratie en de verloskundige met spoed naar hem doorverwezen. Er zou in een screeningslab nabij op zaterdag een T4 gemeten zijn van "4 SD onder het gemiddelde". Dit is de eerste keer dat de kinderarts een patiëntje met congenitale hypothyreoïdie (CHT) moet behandelen. Ter bevestiging van de diagnose vraagt hij u om een cito-TSH en cito-fT4, want "blijkbaar bepalen andere labs die hormonen ook in het weekend en ik heb de exacte serumuitslagen nu nodig want ik kan geen dag wachten met behandelen".

Hoe reageert u op elk van deze aanvragen. Geef van elk verzoek aan of u ze honoreert (en waarom dan wel/niet) en -indien u het verzoek niet honoreert- wat uw advies aan de aanvrager is.

Antwoorden vraag 2

- a. Bij sterke klinische verdenking op M. Addison is directe behandeling met cortisol geïndiceerd en hoeft niet gewacht te worden op een cortisoluitslag. U adviseert wel serum af te nemen en de cortisolbepaling maandag in te laten zetten.
- b. Allereerst dient natuurlijk een zwangerschapstest te worden uitgevoerd als dit nog niet is gebeurd, ter vaststelling van de zwangerschap. Diagnostisch voor een EUG is de transvaginale echo (TVE) in combinatie met minimaal 2 serum-hCG-bepalingen. Indien het hCG daalt, kan dit een aanwijzing zijn voor een EUG. Een eenmalige hCG-bepaling is dus nooit diagnostisch. U adviseert dus in principe het volgende: indien nog niet eerder een hCG verricht is, serum afnemen en 2-3 dagen later weer. Vervolgens dan de bepaling inzetten. In voorkomende gevallen kan men toch een cito-hCG honoreren omdat bij een negatieve TVE een concentratie hoger dan 2000 U/l toch een sterke aanwijzing voor een EUG is. Een hCG spiegel tussen 1000 en 2000 bij een negatieve TVE maakt een EUG waarschijnlijk. Bij hCG-waarden lager dan 1000 dienen de bepaling en de TVE na 48 uur te worden herhaald. Is de hCG gedaald, dan wordt afgewacht. Er kan dan ook sprake zijn van een niet-vitale zwangerschap.
- c. Myxoedeem-coma is zeer zeldzaam, maar ook hiervoor geldt dat bij sterke klinische verdenking niet gewacht moet worden op laboratoriumdiagnostiek. Dit kan later worden ingezet ter bevestiging of uitsluiting en de patiënt moet snel behandeld worden. Verder geldt bij deze patiënt het volgende: aangezien de patiënt aan een hypofysetumor geopereerd is en thyroxsubstitutie krijgt, zal het TSH mogelijk onmeetbaar zijn. Een cito-TSH is in dit geval dus onzin. Bepaling van fT4 en op geleide daarvan behandelen is wel aangegeven.
- d. Bij de diagnostiek van het hyperstimulatiesyndroom spelen naast de klinische symptomen en de echo ook de oestradiolbepaling een belangrijke rol. Indien de echo en de kliniek niet conclusief zijn, is er een goede indicatie nog dezelfde dag oestradiol in te zetten.
- e. Bij een dusdanig laag T4 is directe behandeling aangewezen, zoals ook in het werkboek CHT vermeld staat. Nadere diagnostiek hoeft niet eerst afgewacht te worden.

Vraag 3.

Een meisje van 1 maand wordt bij de kinderarts gepresenteerd met 'failure to thrive' (slecht gedijen). Thuis had het kind regelmatig aanvallen van onverklaarbare pijn en diarree. 'Failure to thrive' was indertijd ook bij het 6 jaar oudere broertje gezien - een kind thans met een groeiachterstand die niet goed is verklaard. Het bloedonderzoek dat bij het meisje

werd uitgevoerd toonde een licht afwijkende base-exces (-5,1 mmol/l), licht verlaagd bicarbonaat (19,1 mmol/l) en een verhoogde lactaatconcentratie (4,1 mmol/l). Basisdiagnostiek naar erfelijke stofwisselingsziekten toonde geen afwijkingen. Bij gebrek aan verklaringen, en uit voorzorg werd toch gluten- en koemelkvrije voeding gegeven, alhoewel er geen specifieke ziekte of afwijking daarmee samenhangend werd gediagnosticeerd. De daarvoor beschikbare laboratoriumonderzoeken werden niet verricht.

Bij controle op de leeftijd van 4 jaar was het gewicht van het meisje ver onder de P3 gelegen. Bij klinisch onderzoek vertoonde het kind op dat moment een dystroof uiterlijk, met weinig spiermassa en geringe spierkracht. Andermaal verricht basisdiagnostisch stofwisselingsonderzoek toonde in urine een verhoogd lactaat en verhoogde uitscheiding van diverse aminozuren. In het bloed was de lactaatconcentratie wederom verhoogd (2,0 mmol/l vóór en 3,7 mmol/l 1 uur na een ontbijt), de pyruvaatspiegel in dezelfde monsters was 57 mmol/l respectievelijk 90 mmol/l en er was een verhoogde alanineconcentratie (612 mmol/l). Verder waren er geen afwijkingen.

- a. Aan welke ziekten/afwijkingen werd gedacht in de fase dat het kind gluten- en koemelk-vrije voeding werd gegeven? Op welke bijbehorende laboratoriumonderzoeken wordt gedoeld? Waarom werden die in het hier beschreven geval niet verricht?
- b. Welk routine klinisch-chemisch onderzoek in bloed raadt u aan bij een patiënt die wordt verdacht van een aangeboren stofwisselingsdefect? Wat wordt verstaan onder basisdiagnostiek aangeboren stofwisselingsziekten? Noem 5 bepalingen die hiervan deel uit kunnen maken.
- c. In de basisdiagnostiek erfelijke metabole ziekten bij het 4-jarige meisje wordt de urine in eerste instantie geanalyseerd met gaschromatografie (GC), ter identificatie van de verbindingen. Er is onduidelijkheid over de identiteit van enkele pieken. Een analyse uitgevoerd met GC/MS geeft hierover uitsluitsel. Verklaar de wijze van identificatie van verbindingen met GC en GC/MS, en waarom met GC/MS meer zekerheid wordt verkregen. Wat is een molecuulion, en welke betekenis heeft het bij identificatie van een verbinding?
- d. Wat zou gezien de klinische verschijnselen (met name de geringe spierkracht) de verklaring kunnen zijn van het basaal verhoogde lactaat en alanine en van de bovenmatige toename van lactaat door het innemen van voedsel?
- e. Uiteindelijk worden bij de patiënt een spierbiopt en fibroblasten afgenomen. In de metingen in het spierbiopt is de oxidatiesnelheid van pyruvaat en malaat (appelzuur) verlaagd; de activiteit van het cytochrom-c-oxidase (complex IV) van de ademhalingsketen is 0,53 mU/mU citraatsynthase (normaal 0,81-3,12). De metingen in de (gekweekte) fibroblasten tonen geen afwijkingen aan. Over welk type ziekte spreken we hier? Hoe kan het dat er wel een afwijking wordt gevonden in het spierbiopt, maar niet in de fibroblasten?

Antwoorden vraag 3

- a. 1. Glutenovergevoeligheid leidend tot coeliakie, te onderzoeken m.b.v. bepaling van IgA- en/of IgG-anti-'tissue'transglutaminase-antistoffen, IgA-antendomysium en/of IgA-anti-gliadine. 2. Koemelkallergie, te onderzoeken via screenend allergieonderzoek en/of specifiek IgE tegen koemelk-eiwit. 3. Lactasedeficiëntie. Deze testen werden in het beschreven geval niet verricht, omdat van een kind van 1 maand oud niet mag worden verwacht dat het reeds aantoonbaar genoemde antistoffen kan produceren. De mogelijkheid tot het produceren van antistoffen ontwikkelt zich gedurende het eerste levensjaar. Het geven van gluten- en koemelkvrije voeding was dus een voorzorgsmaatregel, niet gebaseerd op een gestelde diagnose.
- b. Routine-klinisch-chemisch onderzoek: glucose, lactaat, (pyruvaat), ammoniak, bloedgas, (ketonen) (ook goed: ketonen in urine), eventueel ook (afhankelijk van de kliniek) elektrolyten, lever- en nierfunctie, stolling, bloedceldifferentiatie. Basisdiagnostiek aangeboren stofwisselingsziekten: onderzoek in urine en plasma naar specifieke groepen van metabolieten. Van de volgende bepalingen moeten er minimaal 4 worden genoemd: in urine: organische zuren, aminozuren, oligosacchariden, mono- en disacchariden, mucopolysacchariden, purines en pyrimidines, creatine en guanidinoacetaat. In plasma: aminozuren, lactaat/pyruvaat, ketonen.
- c. Bij GC (gaschromatografie) vindt identificatie van de pieken in het chromatogram plaats aan de hand van de bekende retentietijd van elke verbinding, in de praktijk gerelateerd aan een (of meerdere) interne standaard(en) die per analyse worden meegenomen, om ook kwantificering mogelijk te maken. Bij GC/MS (gaschromatografie-massaspectrometrie) vindt identificatie van verbindingen plaats met behulp van de retentietijden plus massaspectra. De pieken in het chromatogram worden -rekening houdend met het mogelijk (gedeeltelijk) samenvallen van meerdere pieken- vergeleken met de kenmerkende massaspectra van elk der verbindingen. Het molecuulion is de geïoniseerde vorm van de te analyseren component, zoals die uit de gaschromatograaf komt. Het wordt veelal geproduceerd door beschieting met elektronen. Het molecuulion speelt een ondergeschikte rol bij de identificatie met MS, omdat het bij het ionisatieproces meestal uit elkaar valt in kenmerkende fragmenten.
- d. De genoemde verhogingen kunnen duiden op verminderde capaciteit van het pyruvaatdehydrogenasecomplex, citroenzuurcyclus en mitochondriën. Bij een stoornis in het pyruvaatdehydrogenasecomplex (PDHc) hoopt zich pyruvaat op, dat met behulp van lactaatdehydrogenase gereduceerd wordt tot lactaat, en via transaminering omgezet wordt in alanine. Bij een stoornis in de citroenzuurcyclus zal het uit pyruvaat gevormde acetylCoA onvoldoende verwijderd worden door

reactie met oxaloacetaat, onder vorming van citroenzuur. Het als gevolg hiervan ophopende acetylCoA oefent feedbackremming uit op het PDHc, met als gevolg ophoping van pyruvaat. Bij een defect in de ademhalingsketen hoopt zich in de mitochondriën NADH op, wat ook PDHc remt. Uit het pyruvaat worden vervolgens weer lactaat en alanine gevormd. Inname van een maaltijd (normaliter veel koolhydraten bevattend) resulteert in een verhoogd aanbod van glucose, dat na omzetting via de glycolyse, bij storingen in het pyruvaatmetabolisme (defecten in het PDHc, de citroenzuurcyclus en ademhalingsketen) leidt tot verhoging van pyruvaat en lactaat.

- e. Een stoornis in de mitochondriële energievoorziening (mitochondriopathie). Er zijn twee verklaringen mogelijk voor de verschillende bevindingen in spier en fibroblasten, afhankelijk van het feit of de mutatie die tot de mitochondriopathie leidt nucleair of mitochondrieel gecodeerd is. 1. Indien er sprake is van een mutatie in het mtDNA zijn in de cel gelijktijdig zowel het mutante als het wild-type-mtDNA aanwezig. Dit wordt heteroplasmie genoemd; het percentage heteroplasmie kan in weefsels sterk variëren. Pas indien de heteroplasmie een bepaalde drempelwaarde overschrijdt heeft de mutatie een enzymatische deficiëntie tot gevolg. In het onderhavige geval zou deze drempelwaarde in spier wel en in fibroblasten niet overschreden zijn. 2. Indien sprake is van een mutatie in het nDNA kan, in het geval van een complex-IV-deficiëntie, de mutatie aanwezig zijn in één van de weefsel-specifieke subunits van het complex. Hierdoor zal de complex-IV-activiteit in het ene weefsel wel (spier) en in het andere (fibroblasten) niet deficiënt zijn.

Referentiewaarden in bloed: base-exces: $-2,0 - +3,0$ mmol/l; bicarbonaat 21-28 mmol/l; lactaat (melkzuur) $< 1,8$ mmol/l; L/P ratio < 20 ; pyruvaat (pyrodruivenzuur): 45-160 mmol/l; alanine: 150-600 mmol/l.

Vraag 4

Een 3 maanden oude zuigeling wordt gepresenteerd met uitgebreide hemangiomen (goedaardige tumoren van de bloedvaten) in de lever en een ernstige hypothyreoïdie. TSH 156 mE/l (ref: 0,3-5,0); fT4 onder de detectiegrens. Ondanks de zeer hoge substitutiedosis die wordt gegeven (7x de normale dosis) daalt het TSH slechts matig (tot 42) en de kinderarts vraagt zich af of hier een verhoogde 'turnover' van T4 aan ten grondslag ligt. U bepaalt naast het totaal T4 (42 nmol/l; ref. 60-150) ook nog het T3 ($< 0,23$ nmol/l; ref. 1,3-2,6).

- Kunt u op grond van de verkregen uitslagen de vraag van de kinderarts beantwoorden?
- De situatie van het kind verslechtert en het wordt zelfs aan een T4-infuus gelegd in een uiterste poging een euthyreoidie te bewerkstelligen. U bepaalt het thyreoglobuline en vindt 1014 ng/ml (ref. 6-87). Wat zegt deze uitslag over de activiteit van de schildklier van het kind? Is het erg dat de bepaling van antistoffen tegen Tg is weggelaten?

- Van een speciëel laboratorium waar u een monster ter bepaling van reverse T3 had heen gestuurd komt de uitslag 6,36 (ref 0,15-0,77 nmol/L). Wat concludeert u nu ten aanzien van de oorspronkelijke vraag?
- De situatie van het kind verslechtert. Pogingen de hemangiomen te emboliseren mislukken en uiteindelijk overlijdt het. Welke weefsels zou u biochemisch willen onderzoeken om de oorzaak van het fenomeen op te sporen en hoe zou u de bewijsvoering opzetten?
- Bij deze patiënt werd gedacht aan een verhoogde T4-'turnover'. Kent u ook situaties waarin de omzetting van T4 naar T3 juist *verlaagd* is?

Antwoorden vraag 4

- Een verhoogde 'turnover' van T4 behoort zeker tot de mogelijkheden. Echter op grond van de tot nu toe verkregen resultaten is het in principe ook mogelijk dat de opname van het toegediende T4 verstoord is.
- Het hoge Tg-gehalte geeft aan dat de schildklier in elk geval biosynthetisch actief is. Waarom toch geen euthyreoidie wordt bereikt is nog niet te duiden. Hoewel feitelijk bij elke Tg-bepaling onderzocht moet worden of antilichamen tegen Tg aantoonbaar zijn, is dit in dit geval niet bezwaarlijk, omdat de kans op aanwezigheid van dergelijke antistoffen erg klein is. Antilichamen tegen Tg kunnen leiden tot vals verhoogde, maar ook tot vals verlaagde waarden.
- De zeer hoge rT3 geeft aan dat er bovenmatig veel omzetting van T4 moet zijn. De oorspronkelijke vraag (verhoogde 'turnover' van schildklierhormoon) dient daarom bevestigend beantwoord te worden.
- De oorzaak van het fenomeen zou op te sporen zijn als zowel hemangioomweefsel als leverweefsel van het overleden patiëntje onderzocht zou kunnen worden op type-III-dejodaseactiviteit. De expressie van type-III-dejodaseactiviteit zou onderzocht moeten worden. Immunohistochemie, omzetting van T4 door weefselhomogenaten, mRNA-niveau's komen alle in aanmerking. In elk geval dient het hemangioomweefsel vergeleken te worden met normaal leverweefsel, eventueel met placenta.
- Foetale leeftijd, calorische restrictie, leverziekten, bij ernstige ziekte, gebruik van PTU, glucocorticoiden of propranolol; seleniumdeficiëntie.

(De casus waarop deze vraag is gebaseerd is gepubliceerd: S.A. Huang et al.; NEJM 2000; 343: 185-189).

Vraag 5

Insuline ontstaat door enzymatische splitsing van pro-insuline, waarbij tevens C-peptide vrij komt.

- Beschrijf de endocriene effecten van insuline in lever, spier, vetweefsel en hersenen.
- Welke hormonen werken de effecten van insuline tegen?
- Aan welke type receptor bindt insuline en kent u andere typen?
- Wat zijn de indicaties voor een C-peptidebepaling?

- e. Er zijn klinische situaties denkbaar waarin het nodig is de mate van kruisreactiviteit van pro-insuline in de insulinebepaling te weten? Welke, en waarom is dan belangrijk die kruisreactiviteit te weten?

Antwoorden vraag 5

- a. In lever-, spier- en vetweefsel: verhoogde opname van glucose in de cel. In de hersenen geen effect. Daar is de glucoseopname onafhankelijk van insuline. En verder: lever: meer glycogeensynthese, minder glycogeenafbraak, VLDL- en triglyceridenvorming; spier: meer eiwitsynthese, aminozuurtransport en glycogeensynthese; vetweefsel: triglyceridenopslag, LPL-activering.
- b. Cortisol, adrenaline, groeihormoon, glucagon
- c. Een membraanreceptor, lid van de familie van groeifactorreceptoren, bestaande uit een extracellulair deel (alfa-keten) en een transmembraan deel + cytoplasmatisch deel (de bèta-keten), met daaraan gekoppeld een tyrosinekinase. Andere typen receptoren zijn de nucleaire receptoren (steroïden, vitamine D, schildklierhormoon), en de G-eiwitgekoppelde receptoren.
- d. 1. Differentiatie van onverklaarde hypoglykemieën t.g.v. endogene of exogene insulineovermaat; 2. Meten van restfunctie van bèta-cellen, evt. met glucagonstimulatietest.
- e. Pro-insuline komt voor een deel vrij en kan bij nierinsufficiëntie tot 20% van het totaal insuline uitmaken. Daarnaast is de halfwaardetijd van pro-insuline 3-4x hoger dan die van insuline, waardoor de insuline-uitslagen in geval van een forse kruisreactiviteit veel hoger kunnen uitvallen. Voorts bij insulinenomen, die mogelijk voornamelijk pro-insuline maken. Insulineassays die pro-insuline niet herkennen zouden deze tumoren kunnen missen.

Vraag 6.

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

- a. Met behulp van laboratoriumonderzoek is na te gaan of de menopauze reeds is ingetreden, mits vóór het verrichten van dat onderzoek de orale anticonceptie tenminste een maand wordt gestaakt. Juist/onjuist?
- b. Een prolactinoom is de hypofysetumor die van alle hypofysetumoren het meest in aanmerking komt voor medicamenteuze therapie. Juist/onjuist?
- c. De per-operatieve meting van het parathyroïdormoon (PTH) is slechts zinvol bij secundaire hyperparathyreoïdie Juist/onjuist?
- d. Bij patiënten met hyperparathyreoïdie is de calciumexcretie in de urine in absolute zin verhoogd, doch in relatieve zin (d.w.z. gerelateerd aan de serumcalciumspiegel) verlaagd. Juist/onjuist?
- e. Bepaling van vrij T4 kan niet plaatsvinden in heparineplasma. Juist/onjuist?

- f. De kruisreactiviteit van een androsteendionbepaling kan sterk worden verbeterd door er een sandwichmethode van te maken. Juist/onjuist?
- g. Bij een Lewis-negatieve patiënt met pancreascarcinoom zal de CA19.9-spiegel altijd ondetecteerbaar zijn. Juist/onjuist?
- h. Bij een individu met een TBG-deficiëntie is ondanks een lage T4-spiegel meestal sprake van een euthyreoidie. Juist/onjuist?
- i. In het bloed is 70% van het thyroxine aan albumine gebonden. Juist/onjuist?
- j. Indien ruim een maand na een ogenschijnlijk succesvolle operatie voor een ovariumcarcinoom een CA-125-spiegel van 16 kE/l (preoperatief 278; ref.: <35) wordt gevonden is dit een aanwijzing voor de aanwezigheid van resttumor. Juist/onjuist?

Antwoorden vraag 6

- a. Juist. Een maand is voldoende omdat staking van de anticonceptie de negatieve feedback op de release van FSH direct opheft.
- b. Juist: de meeste prolactinomen kunnen medicamenteus (met centraal wekende dopamine-agonisten zoals bromocriptine) goed behandeld worden (met zowel daling/normalisatie van de prolactinespiegel als reductie van de grootte van de tumor als effect).
- c. Onjuist. Bij secundaire hyperparathyreoïdie is door gestoorde nierfunctie de halfwaardetijd van het PTH in het bloed veranderd waardoor de verdwijningscurve van PTH in bloed na verwijdering bij schildklieren niet betrouwbaar is.
- d. Juist: bij hyperparathyreoïdie is de calciumexcretie lager dan verwacht op grond van de serumcalciumspiegel (t.g.v. verhoogde terugresorptie van calcium in de niertubuli onder invloed van de verhoogde PTH-spiegels).
- e. Onjuist. De fT4-bepaling kan uitstekend in heparineplasma. Hepariniseren van de patiënt daarentegen geeft wel problemen (verhoging FFA t.g.v. lipoproteïnelipase-activering).
- f. Onjuist. De assay is een competitieve, i.v.m. de geringe grootte van het androsteendionmolecuul. Een sandwichmethode is i.v.m. sterische hindering niet mogelijk.
- g. Juist. Lewis-negatieve individuen (7-10% van de Westerse populatie) kunnen CA19.9 niet tot expressie brengen.
- h. Juist, de vrij-T4-spiegel zal normaal zijn, het individu euthyreood.
- i. Onjuist. 70% is gebonden aan TBG; aan albumine is ca. 20% gebonden.
- j. Onjuist. Hoewel er veel halfwaardetijden zijn verstreken is een duidelijk meetbare waarde geen aanwijzing voor resttumor omdat CA-125 door veel andere weefsels wordt geproduceerd. In tegenstelling tot PSA daalt CA-125 niet tot onder de detectiegrens bij succesvolle chirurgie.