

## Tentamen

### Endocrinologie, metabolisme en diversen 2008

#### Vraag 1

Bij een patiënte, geboren 22.04.1979, worden de volgende laboratorium uitslagen gemeten.

Datum:	26.02.08	Ref. waarden
TSH	< 0,01 mE/l	0,3 – 4,2 mE/l
fT4	> 100,0 pmol/l	12,0 – 22,0 pmol/l
fT3	> 50,0 pmol/l	2,8 – 7,1 pmol/l

Patiënte wordt gediagnosticeerd als hebbende een hyperthyreoïdie en medicamenteus behandeld. De volgende uitslagen worden daarna gemeten

Datum:	25.03.08	09.04.08
TSH	< 0,01 mE/l	< 0,01 mE/l
fT4	17,9 pmol/l	4,4 pmol/l
fT3	12,9 pmol/l	6,5 pmol/l

De internist belt met de vraag of de uitslagen van TSH en fT4 op 09.04.08 veroorzaakt kunnen worden door de aanwezigheid van HAMA's.

- Wat zijn HAMA's en hoe kunt u de aan- of afwezigheid van HAMA's aantonen?
- Verklaar de laboratoriumuitslagen. Ga er hierbij vanuit dat HAMA's afwezig zijn. Wilt u extra laboratorium onderzoek laten verrichten?
- Patiënte blijkt zwanger te zijn en verwacht eind september haar kindje. Is het schildklierprobleem van moeder een reden om na de bevalling bij het kind de schildklierstatus te controleren? Zo nee, waarom niet? Zo ja, welke problemen verwacht u?

Tijdens het autoriseren komt u bij een patiënt onbekend met een schildklier aandoening, geboren 17.07.1947, de volgende laboratoriumuitslagen tegen: TSH 0,97 mE/l, fT4 10,9 pmol/l.

- Kunt u drie verklaringen geven voor deze combinatie van uitslagen en welk aanvullend onderzoek zal tussen de verschillende oorzaken kunnen differentiëren?

Aan het eind van de middag krijgt u van de arts-assistent kindergeneeskunde het verzoek om direct de volgende bepalingen in te zetten: TSH, fT4, T4, T3, TG en TBG. Het gaat om een jongetje dat vandaag uit de neonatale screening is gekomen met een T4 van < - 3 SD.

- Wat betekent deze T4 uitslag en welke twee bepalingen honoreert u? Licht uw antwoord toe. Ga er hierbij vanuit dat alle bepalingen in uw laboratorium uitgevoerd kunnen worden.

#### Antwoorden vraag 1

- HAMA is de afkorting van Human Anti Mouse Antibody en wordt ook gebruikt als verzamelnaam voor tal van antistoffen tegen dierlijke antigenen. HAMA's storen met name niet-competitieve assays; ze kunnen vals verhoogde of vals verlaagde uitslagen veroorzaken. Het maken van een verdunningsreeks (eventueel in combinatie met gebruik van muizenserum) geeft aanwijzingen over de aan- of afwezigheid van HAMA's. Indien aanwezig zal de oorspronkelijke concentratie niet teruggevonden worden tijdens verdunnen. Als het niet mogelijk is om een verdunningsreeks in te zetten, zoals bijv. bij vrije hormoon bepalingen, kan de analyse herhaald worden met behulp van een andere methode. Er zijn verschillende testsystemen voorhanden om humane antilichamen tegen muizen IgG (semi-)kwantitatief aan te tonen. Hiernaast zijn ook blocking-tubes verkrijgbaar; incubatie van serum in deze buisjes resulteert in het wegvangen van eventueel aanwezige HAMA's waarna in het overgebleven serum de analyte kan worden bepaald.
- Het laboratoriumonderzoek van februari past bij een primaire hyperthyreoïdie. Hieraan kunnen verschillende oorzaken ten grondslag liggen, waaronder de ziekte van Graves. Deze ziekte wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van antistoffen tegen de TSH-receptor. Veelal stimuleren deze antistoffen de TSH-receptor wat leidt tot hyperthyreoïdie; In geval van remming leidt dit tot hypothyreoïdie. Deze antistoffen remmen tevens de TSH productie door de hypofyse. Ter bevestiging van de ziekte van Graves is het zinvol deze antistoffen te bepalen (meestal TBII genoemd; Thyrotropin-Binding Inhibiting Immunoglobulins). Eind maart verbeteren de biochemische parameters t.g.v. de medicatie die de schildklierhormoonproductie remt. Patiënte wordt blijkbare te lang behandeld met alleen blokkerende medicatie; schildklierhormoon moet na enige tijd gesubstitueerd worden om de begin april ontstane hypothyreoïdie op te vangen. Ondanks de hier ontstane hypothyreoïdie is de TSH nog steeds onderdrukt. Dit komt door de nog steeds circulerende antistoffen die de hypofysaire TSH productie onderdrukken.

- c) TBII's passeren de placenta, en kunnen tijdens de zwangerschap een hyperthyreoïdie bij het kind veroorzaken. Het kind moet dus tijdens de zwangerschap in de gaten gehouden worden. Daarnaast is het nodig na de partus de schildklierstatus van het kind te controleren. De volgende problemen kunnen optreden:
- primaire hyperthyreoïdie door circulerende TBII van moeder bij kind
  - primaire hypothyreoïdie wanneer thyreostatica de placenta passeren
  - secundaire hypothyreoïdie door 'chronische' onderdrukking van de TSH productie door circulerende TBII van moeder bij kind
- d) Dit lab kan verklaard worden door secundaire hypothyreoïdie, NTI of een analytische fout. Tevens kunnen deze uitslagen passen bij een normale schildklierfunctie. Immers het aangegeven referentiegebied beslaat slechts 95% van normaal, zodat een waarde van 10,9 pmol/l binnen de laagste 2,5% kan vallen. Passend bij een secundaire hypothyreoïdie zijn een T3 en/of fT3 in het referentie gebied en uitval van eventuele andere assen, aangezien een selectieve schildklierasuitval zeer zeldzaam is. Bij NTI passen een laag T3 en/of fT3 met daarbij een verhoogd rT3 en uiteraard een klinisch beeld. Een analytische fout kan aangetoond worden door het maken van een verdunningsreeks en/of een andere methode te gebruiken.
- e) Deze uitslag geeft aan dat het T4 gehalte in het monster meer dan 3 SD beneden het gemiddelde van de T4 concentratie van de betreffende serie ligt. Dit kan veroorzaakt worden door de volgende problemen: primaire hypothyreoïdie, secundaire hypothyreoïdie en TBG deficiëntie. Bepaling van TSH en TBG zijn zinvol om direct te doen. De TSH uitslag differentieert tussen een primaire hypothyreoïdie en een secundaire hypothyreoïdie / TBG deficiëntie (en dus euthyreoïdie). De TBG uitslag differentieert tussen TBG deficiëntie en primaire- dan wel secundaire hypothyreoïdie.

## Vraag 2

Een gezonde man van 45 jaar blijkt bij een routine screening een hypertriglyceridemie te hebben. Hij rookt niet, gebruikt een normaal dieet, drinkt ongeveer 1 eenheid alcohol per week, en sport regelmatig. Hij gebruikt geen medicatie. Zijn vader overleed op de leeftijd van 55 jaar tijdens een auto ongeluk; zijn moeder is 67 jaar oud en gezond en hij heeft twee oudere gezonde broers. Hij heeft een BMI van 28 kg/m<sup>2</sup>, een buikomvang van 96 cm en een normale bloeddruk. Laboratoriumonderzoek levert de volgende uitslagen op:

	Advieswaarden	
Triglyceriden (nuchter):	4,6 mmol/l	< 1,7 mmol/l
Totaal cholesterol:	5,98 mmol/l	< 5,2 mmol/l
LDL-cholesterol:	3,14 mmol/l	< 3,4 mmol/l
HDL-cholesterol:	0,78 mmol/l	> 1,0 mmol/l
Glucose (nuchter):	5,0 mmol/l	

Schildklier en nierfunctie zijn normaal.

Buikomvang:	96 cm	> 102 cm = abdominale obesitas
BMI:	28 kg/m <sup>2</sup>	> 30 kg/m <sup>2</sup> = obesitas

- a) Hypertriglyceridemie kan ontstaan door genetische en/of secundaire oorzaken. Noem drie genetische en vier secundaire oorzaken voor hypertriglyceridemie.
- b) Is het mogelijk om bij deze patiënt te differentiëren tussen de verschillende oorzaken van hypertriglyceridemie? Licht uw antwoord toe.
- c) Wat is het verschil tussen type 1 en type 2 diabetes mellitus? Kent u nog een ander type diabetes mellitus?
- d) Noem drie andere endocriene ziekten die zich eveneens kunnen presenteren met een gestoorde glucosetolerantie en/of diabetes mellitus. Licht uw antwoord toe.
- e) Noem drie erfelijke metabole oorzaken van hypoglycemie

## Antwoorden vraag 2

- a) Genetische oorzaken hypertriglyceridemie: familiale gecombineerde lipemie, familiale hypertriglyceridemie, familiale LPL- of apo C-II deficiëntie en familiale dysbetalipoproteïnemie  
Secundaire oorzaken: diabetes mellitus, uremie, HIV, alcohol, nefrotisch syndroom, acromegalie, corticosteroiden, oestrogenen
- b) Er worden geen aanwijzingen gegeven voor de aanwezigheid van een secundaire oorzaak voor de hypertriglyceridemie. Een genetische oorzaak zou wel kunnen, echter op grond van het normale LDL en het lage HDL is er niet te differentiëren tussen de verschillende oorzaken. Een hoog LDL en een normaal HDL had gepast bij familiale gecombineerde lipemie. De familieanamnese geeft geen aanwijzingen dat er sprake is van het vroegtijdige optreden van hart- en vaatziekten. Dit past het beste bij de familiale hypertriglyceridemie.
- c) Type 1 diabetes mellitus ontstaat door een absoluut tekort aan insuline door (auto-immuun) destructie van de eilandjes van Langerhans; type 2 is een relatief tekort aan insuline ten gevolge van insulineresistentie. Een ander type diabetes is de zogenaamde MODY wat staat voor 'maturity-onset diabetes of the young' Dit is een verzamelnaam voor typen diabetes die ontstaan door verschillende genetische defecten in de pancreatische beta-cel functie. Hierdoor is de glucose-geïnduceerde insulinesecretie gestoord. Tenslotte kennen we nog het type LADA; latent auto-immune Diabetes Mellitus In Adults.
- d) Acromegalie: GH producerende tumor, GH stimuleert de endogene glucose productie en perifere glucose opname en heeft daarmee een anti-insuline-achtige werking.  
Ziekte of syndroom van Cushing: overproductie van cortisol, daarom ook wel genoemd een glucocorticoid. Het stimuleert met name de gluconeogenese.  
Pheochromocytoom: overproductie van catecholamines, waardoor zowel stimulatie van de gluconeogenese als van de glycogeen afbraak.

Glucagonoom: overproductie van glucagon, waardoor stimulatie glucose productie.

- e) Glycogenosen, vetzuuroxidatiedefecten, ketogenese defecten, gluconeogenese defecten, verschillende organoacidemiën, aminozuurafbraak defecten en monosacchariden- stofwisselingsziekten.

### Vraag 3

Mevrouw J, 30 jaar, komt op de fertiliteit kliniek vanwege het niet zwanger worden na een jaar onbeschermde coïtus. Ze vertelt onregelmatig te menstrueren. Haar partner is bewezen fertiel. In het oriënterend endocrinologisch laboratoriumonderzoek worden de volgende waarden gevonden:

TSH:	2 mE/l	(0,4 – 5,0 mE/l)
LH:	4 E/l	(folliculaire waarde)
FSH:	3 E/l	(folliculaire waarde)
17 $\beta$ oestradiol:	350 pmol/l	(folliculaire waarde)
Prolactine	60 $\mu$ g/l	(< 24 $\mu$ g/l)

Vragen:

- Welke aanvraag is de dokter vergeten?
- Noem naast het prolactinoom en macro-prolactine, 3 andere oorzaken van hyperprolactinemie.
- Wat is macro-prolactine en noem twee technieken waarmee dit kan worden aangetoond?

Mevrouw blijkt een prolactinoom te hebben. IGF-1 wordt bepaald en blijkt 75 nmol/l te zijn (referentie voor leeftijd 10-45 nmol/l)

- d) Kunt u hiervoor een verklaring geven?

Stel u wordt midden in de nacht door de neurochirurg gebeld. Op de eerste hulp heeft hij een vrouw gezien met hoofdpijn en binnen een paar maanden is haar visus sterk achteruit gegaan. Op de MRI heeft hij een hypofyse tumor gezien. Hij vraagt om een cito prolactine, omdat hij patiënt acuut wil opereren.

- e) Honoreert u de aanvraag?

### Antwoorden vraag 3

- hCG in urine of plasma; mevrouw kan immers zwanger zijn
- O.a. stress, diverse medicatie, tepelstimulatie, hypothyreoïdie, hypofyse steel onderbreking, drop-consumptie
- Macro-prolactine is of een dimeer van prolactine moleculen (big prolactin) of prolactine gebonden aan een immuunglobuline (big-big prolactin). Het kan worden aangetoond middels een PEG precipitatie met een prolactine meting in het supernatant. Het prolactine in het supernatant zal veel lager zijn bij aanwezigheid van macro-prolactine. Aantonen kan ook door kolomchromatografie van het monster met meting van prolactine in het eluaat. Bij aanwezigheid van macro-prolactine naast de monomeer (23 kD) piek ook de pieken te zien zijn van (big-)big prolactine.
- Niet zelden is er bij een prolactinoom co-secretie van groeihormoon. Patiënt zou dus ook een acromegalie kunnen hebben.

- e) Ja, door chirurgie kan de hele hypofyse beschadigd worden; is het een prolactinoom dan zou dat medicamenteus behandeld kunnen worden. Dopamine agonisten geven zeer snel een effect bij prolactinomen met ruimte innemende werking en men mag tot 1 week wachten op het effect. Indien er na eventueel ophogen van de medicatie geen verbetering is opgetreden, kan alsnog geopereerd worden.

### Vraag 4

Een moeder komt met haar baby (geboren 12-10-2006) van 7 dagen oud op de polikliniek kindergeeneeskunde. De baby drinkt slecht en valt af. Het kind is licht icterisch.

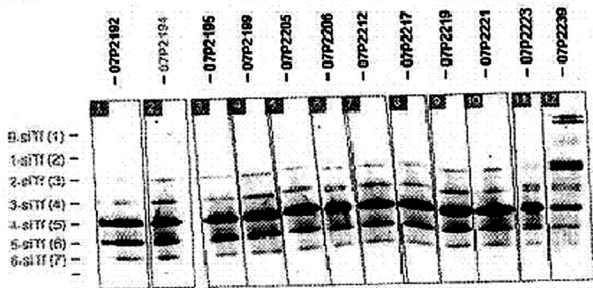
Als onderdeel van het algehele onderzoek wordt op jouw laboratorium onder meer een urineonderzoek gedaan, waarbij opvalt dat de test 'reducerende stoffen' positief is, het glucose negatief en de stick op eiwit positief (+). Behalve het verhoogde ongeconjugeerde bilirubine (89  $\mu$ mol/l) is er ook een verhoging van het ASAT en ALAT in bloed.

- Aan welke diagnoses denk je? Dring je bij het metabole laboratorium aan op spoed met de uitvoering van het onderzoek, en zo ja, met welke argumenten? Naar het resultaat van welk(e) onderzoek(en) kijk je met name uit? Wat adviseer je de kinderarts die zich afvraagt of hij intussen al maatregelen moet nemen voor de patiënt.
- Na verloop van tijd krijg je resultaten uit het metabool laboratorium. De eerder veronderstelde ziekte wordt bevestigd. Bij de rapportage zit ook het resultaat van meting van aminozuren in plasma en urine. In het plasma zijn de concentraties van diverse aminozuren (Phe, Tyr, Orn, Lys, Gly, Ala, Ser, Thr) fors verhoogd. Door het metabool laboratorium wordt dit geduid als 'aspecifiek'. Ook in de urine is de uitscheiding van nagenoeg alle aminozuren verhoogd. Dit wordt door het metabool laboratorium beschreven als 'Fanconi syndroom'. De kinderarts, vraagt toelichting op onderstaande vragen.
  - Wat wordt bedoeld met de als 'aspecifiek' omschreven verhoging van de aminozuren in plasma?
  - Is 'Fanconi syndroom' ook een diagnose van een erfelijke stofwisselingsziekte is, of hoe bijzonder ook, kan er sprake zijn van twee van dergelijke ziekten?
  - Welk soort defect speelt bij Fanconi syndroom een rol?
  - Hoe kunnen de bevindingen in plasma en urine uitgelegd worden?Probeer de bevindingen van het metabole laboratorium in één verband te plaatsen met die van je eigen laboratorium.
- Het metabool laboratorium stuurt ook bijgaande afbeelding van de onderzoeksresultaten mee. Hierbij wordt vermeld dat dit een scheiding met isoelectrisch focussing (IEF) van transferrine is. In het patroon dat van de patiënt komt, laan 2 vanaf

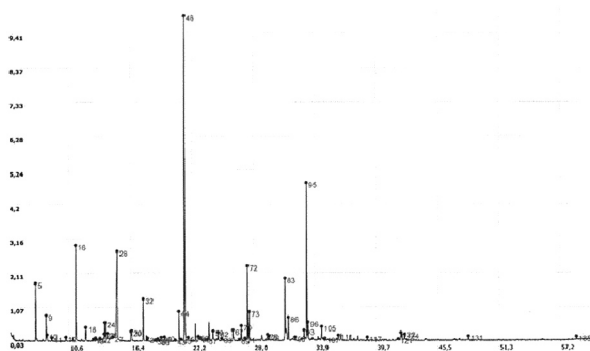
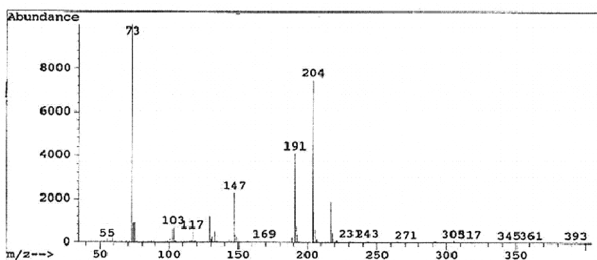
links, is bandje 2-siTf (3) meer intens dan bij de overige patiënten (zie figuur en de kwantificering van het scanresultaat).

- Wat is het principe van IEF?
- Waar slaan de cijfers 0 t/m 7 op en wat is de biochemische achtergrond hierbij?
- Welk type ziekten wordt primair met deze analysetechniek gediagnostiseerd?
- Welk soort afwijkend IEF patroon wordt daarbij meestal gezien? Zie je dat terug in bijgaande afbeelding?

	Patiënt	Ref. waarde
0-siTf	1,7	0,1- 2,5
1-siTf	1,5	0,1- 1,7
2-siTf	5,8	1,8- 5,1
3-siTf	12,6	3,7-14,2
4-siTf	43,8	41,3-61,5
5-siTf	21,6	18,7-30,7
6-siTf	11,3	3,3-15,5
7-siTf	1,8	0,0- 6,4



- d) Bijgaand zijn nog twee afbeeldingen verkregen bij het onderzoek van de patiënt: een chromatogram van de organische zuren en een massaspectrum van één van de componenten. Geef van elk aan met welke techniek de organische zuren worden gescheiden en hoe de identificatie van de componenten tot stand komt.



- e) Bovenstaand verhaal speelde zich af voor 2007, toen het neonatale screeningsprogramma in Nederland nog zeer beperkt was. Wat was precies de verandering in de neonatale screening die in 2007 werd doorgevoerd? Welke methodiek wordt voor het merendeel van de analyses gebruikt voor de screening? Geef in het kort aan hoe deze methodiek werkt?

**Antwoorden vraag 4**

- a) Bij een positieve reductietest en een negatieve glucose denk je primair aan de aanwezigheid van galactose of fructose. Fructose is echter gezien de jonge leeftijd onwaarschijnlijk. Ook storende invloed van medicatie is mogelijk. Samen genomen met de icterus (en in mindere mate ook de verhoogde transaminases) moet met de huidige bevindingen serieus rekening gehouden worden met een galactosemie. Een alternatieve oorzaak van de bevindingen kan zijn een secundaire verhoging van galactose door een slechte leverfunctie (tyrosinemie type I, hepatitis, galzuur synthesesdefect). Gegeven de verdenking op galactosemie ben je vooral geïnteresseerd naar de resultaten van de bepaling van galactose en galactitol in urine (analyse van suikers en suikeralcoholen).

Een onbehandelde galactosemie is levensbedreigend, maar kan goed behandeld worden met een lactosevrij dieet. Een snelle bevestiging is essentieel. Hierom, en om het eventueel onnodig stoppen van borstvoeding zo kort mogelijk te laten plaatsvinden, dient spoedonderzoek van urine en plasma aangevraagd te worden bij het metabool laboratorium. De kinderarts dient geadviseerd te worden tijdelijk lactose-bevattende voeding te stoppen.

- b) Verhoging (en verlaging) van aminozuurconcentraties in bloed kan behalve door stofwisselingsziekten ook veroorzaakt worden door diverse andere ziekten en aandoeningen. In dit geval is de verhoging van genoemde aminozuren waarschijnlijk het gevolg van een leverziekte.

Fanconi syndroom is geen ziekte maar een symptoom daarvan. Hierbij is de functie van de proximale tubuli in de nier aangetast, met als gevolg dat elektrolyten en metabolieten (fosfaat, bicarbonaat, aminozuren, glucose, urinezuur, eiwit, carnitine) incompleet worden geresorbeerd. De combinatie van icterus, een positieve reductie in urine bij een baby van 7 dagen, leverziekte en Fanconi syndroom passen alle goed bij een galactosemie.

- c) IEF is een scheiding waarbij eiwitten zich onder invloed van een elektrisch veld, in een gel met een pH-gradiënt opgebouwd onder invloed van amphotere verbindingen (amfolines), hun iso-elektrische punt opzoeken. De cijfers slaan op isovormen van transferrine. Transferrine bevat een tweetal vertakte oligosaccharideketens, waar eindstandig sialzuur op zit. Variatie in de oligosaccharidenketens en sialzuur resulteert in een aantal transferrinevormen met een verschillende mate van negatieve lading. Transferrine IEF wordt gebruikt bij de diagnostiek van CDG syndromen (en daarnaast bij diagnostiek van alcoholabusis). Bij het meest voor-

komende CDG type I patroon zijn het asialo- en disialotransferrine verhoogd en is tetrasialotransferrine verlaagd. Galactosemie blijkt ook tot verandering van de transferrine isovormen te leiden.

- d) Linker figuur: chromatografie (en wel concreet GC). Identificatie vindt hier plaats op basis van de retentietijd in het chromatogram (vnl. bepaald door de vluchtigheid van elke verbinding in relatie tot de temperatuurgradiënt, toegepast voor het scheidingsproces) en het type detectie zoals door het bepaalde soort detector bepaald.

Rechter figuur: massaspectrometrie. Identificatie vindt hierbij plaats op basis van het kenmerkende patroon van ionfragmenten, waarbij het meest informatief zijn ionfragmenten met een hogere massa (of meer nauwkeurig m/z ratio, aangezien dit is wat het gedrag in de massaspectrofotometer bepaalt). Met name informatief zijn de zgn. base piek (hoogste niet-aspecifieke piek in het spectrum) en, indien aanwezig, het molecuulion.

- e) Op 1 januari 2007 zijn 14 ziekten aan de screening toegevoegd. De methode waarmee de neonatale screening voor het grootste deel van de ziekten wordt uitgevoerd is tandem MS (MS-MS). Bij tandem MS worden moleculen in dampfase in een geladen vorm in een onder vacuüm staande 'dubbele' (tandem) massaspectrometer gebracht. In de eerste massaspectrometer wordt door middel van massa(-lading) scheiding een molecuulion geselecteerd. Hierna komen de geselecteerde ionen in een botsingskamer waarin ze door beschieting uiteen vallen in fragmenten. In de tweede massaspectrometer wordt een voor de stof specifiek fragment geselecteerd en in de detector gemeten, wat tot identificatie en kwantificering van de voor betreffende stofwisselingsziekten specifieke verbindingen leidt.

Voor de volledigheid, in de praktijk bevindt zich voor de tandem MS veelal een kleine vloeistofkolom (LC), die gebruikt wordt voor de introductie van de monsters in het systeem, niet voor een scheiding.

### Vraag 5

Een 23-jarige vrouw presenteert zich bij de dermatoloog met overmatige beharing die met name is gelokaliseerd op het gelaat, de buik en de armen. Tevens is er enige overbeharing ter plaatse van de buik en de onderzijde van de rug. Patiënte epileert dagelijks. Er is geen sprake van virilisatie en de klachten bestaan al jaren. De uitslagen van het laboratoriumonderzoek staan in onderstaande tabel.

Bepaling	Basaal	30 min na synacthen	Referentiewaarden basaal	Referentiewaarden na synacthen
FSH (IU/l)	5,2		3,0-8,0 (cyclusdag 3)	
LH (IU/l)	8,4		2,0-8,0 (cyclusdag 3)	
Oestradiol (pmol/l)	346		85-357 (cyclusdag 3)	
Progesteron (nmol/l)	1,3	3,4	0,2-2,0 (cyclusdag 3)	0,2-5,0
Cortisol (nmol/l)	328	563	200-800	> 550
17-OH-progesteron (nmol/l)	9,5	21,6	0,5-10,0	< 30
Androsteendion (nmol/l)	18,5	22,2	2,0-15,0	< 20
Testosteron (nmol/l)	3,3	3,1	0,50-3,00	0,50-3,00
DHT (nmol/l)	1,33		0,05-0,30	
SHBG (nmol/l)	39,5		20-120	

- a) Wat zal op basis van de basale uitslagen voor de Synacthen-test de differentiaal diagnose zijn? Vindt u de DHT bepaling in dezen zinvol?
- b) Waarom wordt er een Synacthen-test gedaan? Kan met deze uitslagen een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld worden?
- c) Zou een dexamethason remmingstest u nog extra informatie leveren?

Patiënt A is een jongen van 2 jaar oud met O-benen. Hij liep vanaf 1 jaar en zijn O-benen hebben zich de afgelopen paar maanden ontwikkeld. Zijn polsen en enkels zijn dikker geworden. Hij groeit niet meer zo goed. Zijn groeicurve buigt af. Röntgen foto's van de thorax laten een rachitische rozenkrans zien.

Het laboratorium onderzoek laat de volgende uitslagen zien:

Calcium (mmol/l)	2,21	(2,17-2,64)
Fosfaat (mmol/l)	1,02	(1,25-2,10)
Alk. Fosfatase (U/l)	833	(<295)
PTH (pmol/l)	22	(1-6)
25(OH)vitD (nmol/l)	14	(25-150)
1,25(OH) <sub>2</sub> vitD (pmol/l)	137	(40-140)
Elektrolyten, leverenzymen, eiwit, nierfunctie: normaal		

- d) Verklaar de uitslagen
- e) Waarom ligt de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D concentratie binnen het referentiewaarden gebied?

### Antwoorden vraag 5

- a) Er is hyperandrogenisme. Testosteron is verhoogd, met een SHBG in het lage deel van het referentiewaarden gebied, dus is de FAI (en het berekende vrije testosteron) verhoogd hetgeen de overbeharing kan verklaren. Androsteendion (precursor voor o.a. testosteron) is verhoogd. 17-OH-progesteron (aangevraagd in het kader van late-onset congenitale bijnier hyperplasie, CAH) ligt in het referentiewaarden gebied, maar hiermee is bijnier hyperplasie niet uitgesloten. DHT is een bepaling die aangevraagd kan worden bij verdenking op 5 $\alpha$ -reductase deficiëntie, daar is nu gaan aanleiding voor.

Deze uitslagen kunnen passen bij PCOS, late-onset congenitale bijnier hyperplasie, idiopathisch hirsutisme met hyperandrogenisme en eventueel maligniteit (echter hier past de historie van jaren niet bij).

- b) Een Synacthen-test wordt uitgevoerd omdat deze een late-onset CAH t.g.v. een partiële 21-hydroxylase deficiëntie, bij een basaal 17-OH progesteron in het referentiewaarden gebied, waarschijnlijk kan maken. Een waarde boven 30 nmol/l past hierbij. Progesteron en cortisol worden meebepaald; progesteron om zeker te weten dat de test in de folliculaire fase van de cyclus wordt uitgevoerd, cortisol om eventuele afwijkingen in de bindende eiwitten te ontdekken. Gezien de waarde van < 30 nmol/l is de diagnose late-onset CAH onwaarschijnlijk. Dus blijft over: PCOS en idiopathisch hirsutisme.
- c) Ja, dit zou kunnen: een dexamethason remmings-test geeft informatie over de productie van androgenen door de bijnier. Dexamethason remt de cortisol- en de DHEA-productie door de bijnier. Wanneer er een verhoogde testosteronproductie is door de bijnier zal deze concentratie na de test afnemen. Wanneer testosteron van ovariële oorsprong is zal deze na een dexamethasontest niet afnemen. De ovaria zijn verantwoordelijk voor ongeveer 2/3 van de productie van het circulerende testosteron.
- d) Dit is een typisch beeld van een vitamine D deficiënte rachitis. Door de lage Vit D (voedsel of zon) is de opname van calcium uit de darm verlaagd waardoor een hypocalciëmie ontstaat. Hier een relatieve hypocalciëmie door compensatoire mechanismen (zie later). Dit is een krachtige stimulus van de PTH secretie, op voorwaarde van een normale magnesium concentratie. De hyperparathyreoïdie zorgt in de nier voor een verminderde fosfaatterugresorptie, waardoor de serum fosfaat concentratie laag wordt en de urine uitscheiding van fosfaat hoog is. Verder zal de hoge PTH concentratie calcium en fosfaat uit het bot mobiliseren en de calcium terugresorptie in de nier bevorderen, zodat calcium weer enigszins normaliseert.
- e) De concentratie aan 1,25(OH)<sub>2</sub>D is vaak normaal, ondanks de verlaagde 25(OH)vitD, tgv de stimulatie door PTH van het 1-alfa-hydroxylase enzym in de nier. Bij zeer ernstige verlaging van 25(OH)vitD zal ook de 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD verlaagd zijn.
- f) Bij een verdenking op een centrale hyperthyreoïdie (TSH: 4,5 mE/l, FT4 : 26 pmol/l) is de bepaling van  $\alpha$ -subunits en SHBG geïndiceerd
- g) Bij maternale overerving krijgen nakomelingen van beide geslachten hetzelfde erfelijk materiaal
- h) Indien de uitslag van een TG bepaling < 1 pmol/l bedraagt is het niet relevant te vermelden of antistoffen tegen TG aanwezig zijn.
- i) Patiënt A wordt vervolgd met AFP en hCG na behandeling van een testiscarcinoom (PA diagnose: seminoom). De behandeling verloopt prima met zeer lage hCG (<2 U/l) en AFP waarden 2-5  $\mu$ g/l (refwaarden < 9  $\mu$ g/l). Bij een controle opname wordt er een stijging van de AFP gezien tot 24  $\mu$ g/l in 2 dagen. De behandelend arts vertelt u dat het laboratorium een betere methode moet aanschaffen, want dit kan niet. Welke van de onderstaande reacties is de juiste?
- U zegt hem dat hij inderdaad wel eens gelijk kan hebben
  - U vertelt hem over goede controles, eventuele storingen door heterofiele antistoffen en dat een volgend monster nodig is voor een goede uitspraak. U hebt wat tijd nodig om dit te bevestigen.
- j) De heer B is bekend met een MEN 2A syndroom (mutatie gevonden in het RET proto oncogen) en een CEA waarde van 4050  $\mu$ g/l. Welke van de onderstaande uitspraken is juist?
- Hier moet sterk gedacht worden aan een gastrointestinale tumor in het kader van het MEN 2A syndroom
  - Dit past bij het medullaire schildklier carcinoom waarbij zowel calcitonine als CEA tumormerkers verhoogd kunnen zijn.

#### Antwoorden vraag 6

- Niet waar, past bij een slechte Sertolicelfunctie.
- Niet waar, bij de zeer verhoogde productie van gonadotrofines (menopauze) kan ook hypofysair hCG geproduceerd worden.
- Waar. Afgezien van (de zeer uitzonderlijke) mogelijkheid van spontane mutaties, komt een niet-dominant (oftewel recessief) defect alleen tot uiting bij mannelijke personen (geslachtschromosomen XY). Zij moeten het defect op het X chromosoom krijgen van hun moeder. Van hun vader kan niet, want omdat het defect lethaal is, zou deze vroegtijdig zijn overleden zonder zich voort te planten (als hij al ter wereld was gekomen). Voor vrouwen geldt dat zij, om bij een recessief X-linked defect het defect te vertonen, een defect X-chromosoom van vader en van moeder moeten krijgen. Dat kan niet wat betreft de vader, zoals hierboven uiteengezet. Nb. onder 'lethaal' wordt verstaan leidend tot de dood voor of na de geboorte, doch in ieder geval (normaliter) voor het bereiken van volwassenheid. In de vraagstelling hier is 'voorgeslacht' bedoeld in de ruimere zin van het woord, dus niet strikt vaders / grootvaders etc, maar ook verwanten uit de tweede lijn (ooms, tantes etc.).

#### Vraag 6

Beantwoord de eerste 8 vragen/stellingen met 'juist' of 'onjuist' en voorzie uw antwoord van een 1 à 2-regelige toelichting.

Kies voor de vragen 9 en 10 één van de twee antwoorden en geef een korte toelichting.

- Bij een volwassen man past een inhibine B van 94 ng/l (refw. 150-400) en een FSH van 13,4 U/l (refw. 2-7) bij een slechte Leydigcelfunctie.
- Een hCG van 6 U/l bij een postmenopauzale vrouw is pathologisch
- Bij een letale, X-linked overerving zijn alle mannelijke personen in het voorgeslacht aangedaan.
- Bij een patiënt met een dagelijkse dosering van 40 mg prednison wordt een cortisol gemeten van 350 nmol/l. Dit betekent dat de patiënt zijn medicijnen niet regelmatig inneemt.
- De identificatie van stoffen bij GC/MS vindt plaats op basis van de molecuulmassa

- d) Niet waar, bekend moet zijn wat de kruisreactiviteit van prednison en prednisolon is in de cortisol assay (prednisolon vaak > 40%) en de tijd van inname van prednison
- e) Niet waar, omdat meerdere stoffen dezelfde molecuulmassa / lading (m/z) kunnen hebben en meestal er geen molecuulion is (uit elkaar gevallen). De identificatie vindt plaats op basis van de m/z van specifieke fragmenten in het massaspectrum na fragmentatie.
- f) Waar,  $\alpha$ -subunits omdat bij continue productie van TSH deze subunits ook in de circulatie worden uitgescheiden, SHBG om de hyperthyreoïdie te bevestigen; SHBG is dan verhoogd.
- g) Waar. Maternale overerving is een niet-Mendeliaanse vorm van overerving waarbij het DNA alleen van de moeder komt. In een stamboom geven mannen een ziekte of kenmerk nooit door, alleen de vrouwen. Maternale overerving is karakteristiek voor overerving via het mitochondriële DNA. Kort na de fusie van de eicel en zaadcel en de vorming van het embryo sterven de mitochondriën uit de zaadcel af.
- h) Niet waar; een TG uitslag kan zowel vals verlaagd als vals verhoogd worden door de aanwezigheid van antistoffen tegen TG.
- i) Antwoord a. De AFP stijging is te snel: verdubbelingstijd is veelal 3 weken en ten tweede gaat het hier om een seminoom. In zeer zeldzame gevallen kan er een zeer geringe AFP verhoging zijn door een non-seminomateuze component van de tumor.
- j) Antwoord b. Gastrointestinale tumoren passen bij het MEN 1 syndroom en niet bij een MEN 2A syndroom. Het medullair schildklier carcinoom (voorkomend bij 80 - 100% van de patiënten met het MEN 2A syndroom) kan zowel calcitonine als CEA maken.