

Interpretatie van labuitslagen tijdens de zwangerschap

SKML middag
“Hormonale veranderingen in de zwangerschap”
14 december 2022

Ellen Schmitz
AIOS klinische chemie



Casus #1

Vrouw, 30 jaar

Bij autoriseren valt de volgende uitslag op. Moeten de alarmbellen afgaan?

Waar kan dit bij passen? Wat wil je nog weten?

	18-06		18-08		
Cortisol	335				[150-600 nmol/L]
Testosteron	7,6	+	9,1	+	[0,5-2,0 nmol/L]
TSH	1,2				[0,3-4,5 mU/L]
SHBG	197	+	417	+	[18-114 nmol/L]
Free androgen index	3,9		2,2		[0,6-4,4]

Hormoonbindende eiwitten

Albumine

SHBG

sex hormone binding globulin

TBG

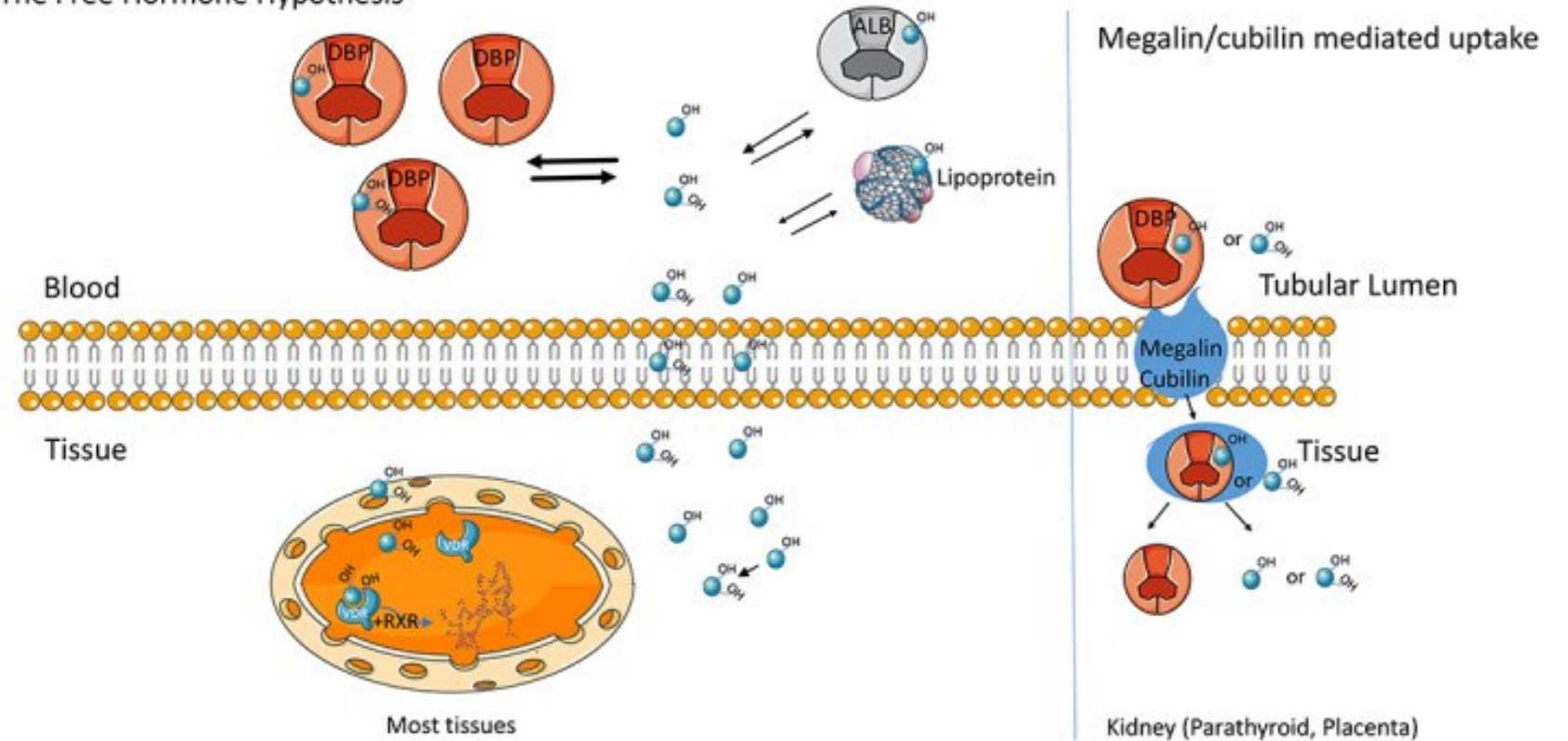
thyroxine binding globulin

CBG (transcortin)

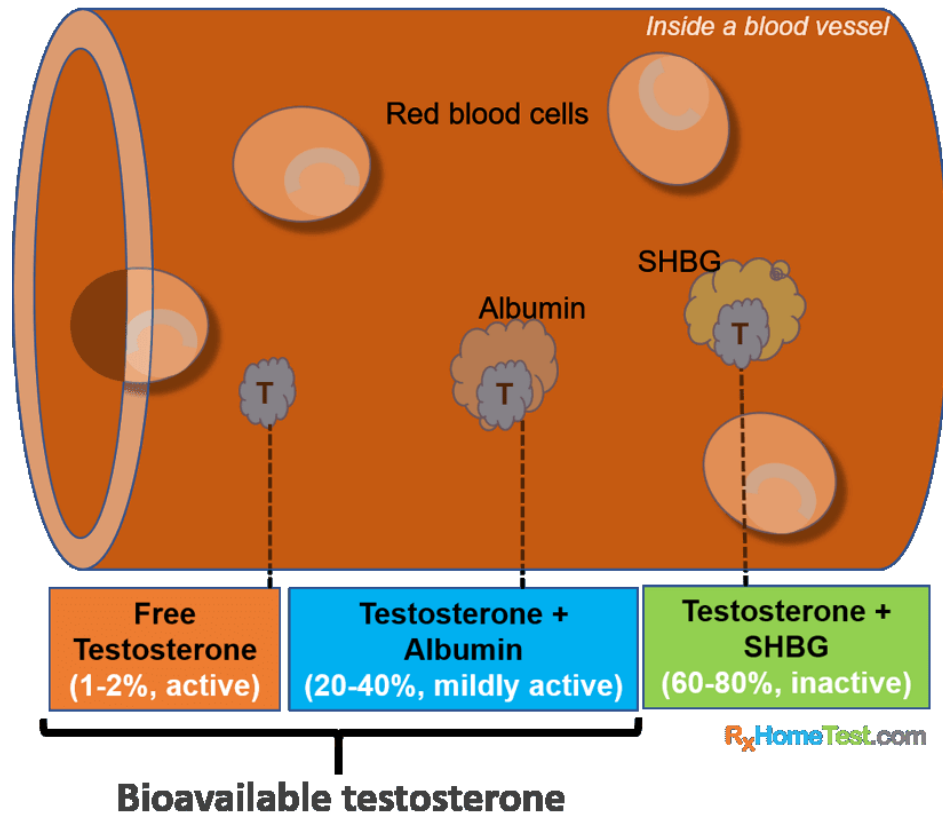
cortisol binding globulin

Vrije hormonen →
biologisch actief

The Free Hormone Hypothesis



Meting van testosteron



1. Free androgen index

$$FAI = \frac{[T]_{totaal}}{SHBG} \times 100$$

2. Formule van Vermeulen:

$$T_{vrij} = \frac{-[SHBG] + [T] - 23}{albumine} + \sqrt{\left(\frac{-[SHBG] + [T] - 23}{albumine}\right)^2 + \frac{[T]}{23}}$$

3. Direct meten met LC-MS/MS

Hormonen in de zwangerschap

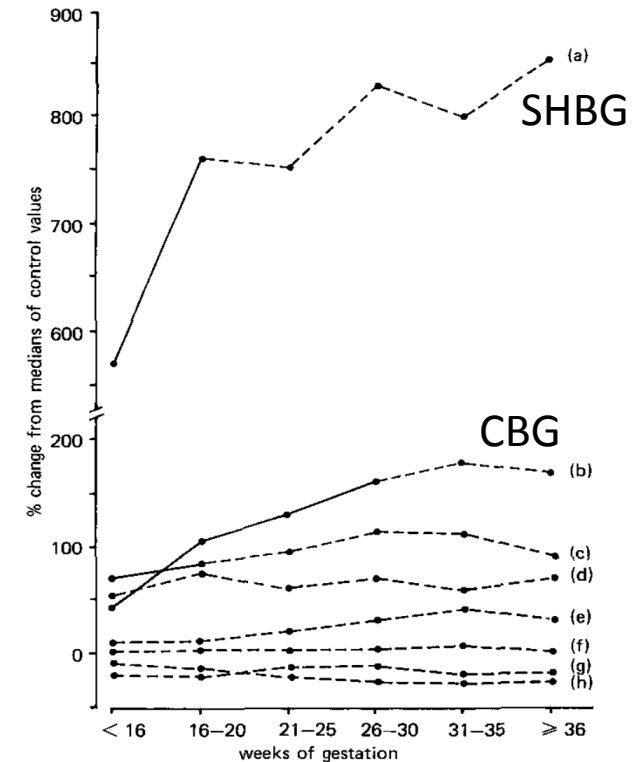
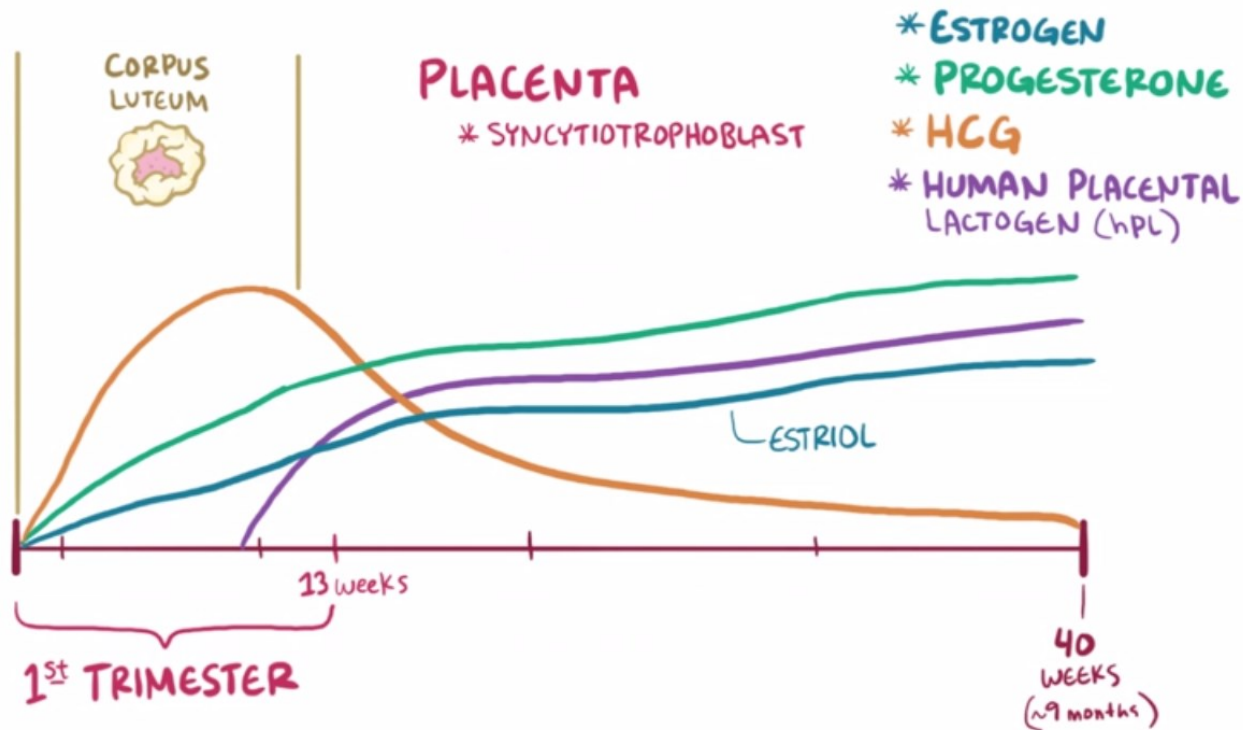


Fig. 1 Percentage changes in binding protein concentrations at different stages of normal pregnancy relative to non-pregnant values for sex hormone binding globulin (a), transcortin (b), thyroxine binding globulin (c), ceruloplasmin (d), transferrin (e), retinal binding protein (f), transthyretin (g) and albumin (h). Solid lines connect points which show statistically different median concentrations.

Referentiewaarden in de zwangerschap

	Nonpregnant females*	First trimester	Second trimester	Third trimester	References
Sex hormones					
Dehydroepiandrosterone sulfate (mmol/L)	1.3 to 6.8 [†]	2.0 to 16.5	0.9 to 7.8	0.8 to 6.5	56
Estradiol (pg/mL)	<20 to 443 ^{Δ, ¶¶}	188 to 2497	1278 to 7192	614 to 3460	56, 57
Progesterone (ng/mL)	<1 to 20 ^Δ	8 to 48		99 to 342	56, 57
Prolactin (ng/mL)	0 to 20	36 to 213	110 to 330	137 to 372	30, 47, 57, 58
Sex hormone binding globulin (nmol/L)	18 to 114 ^Δ	39 to 131	214 to 717	216 to 724	56, 59
Testosterone (ng/dL)	6 to 86 ^Δ	25.7 to 211.4	34.3 to 242.9	62.9 to 308.6	56
17-hydroxyprogesterone (nmol/L)	0,2 – 2,9 nmol/L	0,9 – 7,3 nmol/L	1,2 – 8,4 nmol/L	2,2 – 10,7 nmol/L	56

Totaal testosteron tot 10 nmol/L kan normaal zijn tijdens zwangerschap!

Casus #2

- Vrouw, 34 weken zwanger
- Heeft al vanaf begin vd zwangerschap cyste in haar buik. Alles wijst erop dat dit benigne is.
- Echter, de laatste tijd is de cyste fors toegenomen en is nu circa 25 cm (15 x 10). Op advies van de 3^e lijn zijn er tumormarkers bepaald.

	Gemeten waarde	Referentiewaarden
AFP	291 +	<7 µg/L
CEA	1,3	<5 ng/mL
CA-125	16	<35 U/mL

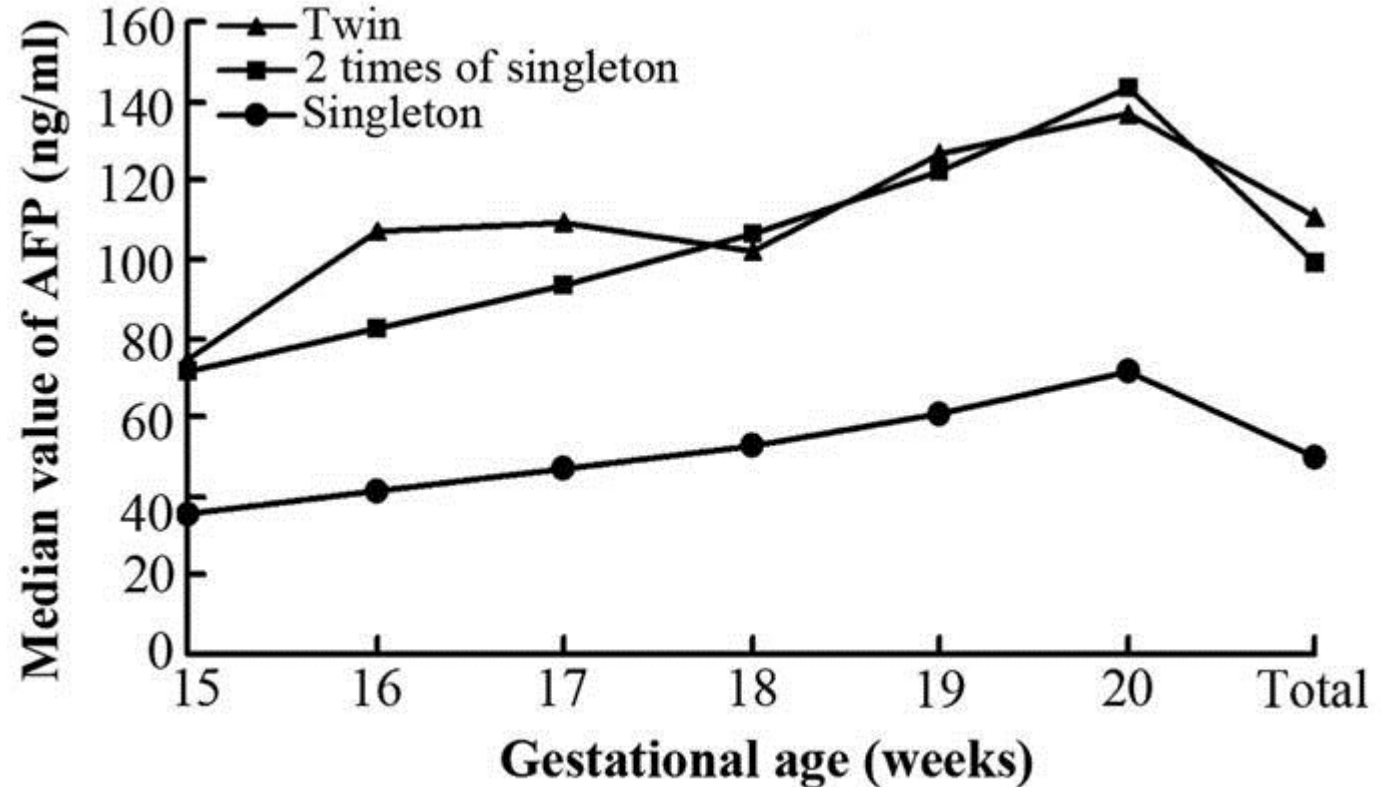
→ Normaal of afwijkend tijdens zwangerschap?

Tumormarkers en zwangerschap

- Tumormarkers zijn voornamelijk geschikt voor het **monitoren** van een maligniteit, niet voor het diagnosticeren, i.v.m. slechte specificiteit.
- Sommige moleculen die als tumormarker fungeren, zijn tijdens de zwangerschap ook verhoogd (CA-125, β -hCG, AFP).
- Voor zwangere vrouwen met asymptomatische niet-verdachte cystes wordt een afwachtend beleid aangeraden. De kans dat een eierstokcyste maligne is, is klein (1:10.000 – 1:50.000).

Alfafoetoproteïne (AFP)

- AFP = “foetale albumine”
- AFP wordt gemaakt door de dooierzak, darmen en lever van de foetus
- Piekwaarde AFP in foetaal serum bij 13-15 weken zwangerschap (daarna steeds meer albumine productie)



Maternaal AFP tijdens de zwangerschap

- AFP lekt naar serum van de moeder → verhoogde concentraties
- Piekwaarde in maternal serum bij ca. 32 weken zwangerschap

	Nonpregnant females*	First trimester	Second trimester	Third trimester	References
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	—	—	Approximately 130-400	Approximately 130-590	93

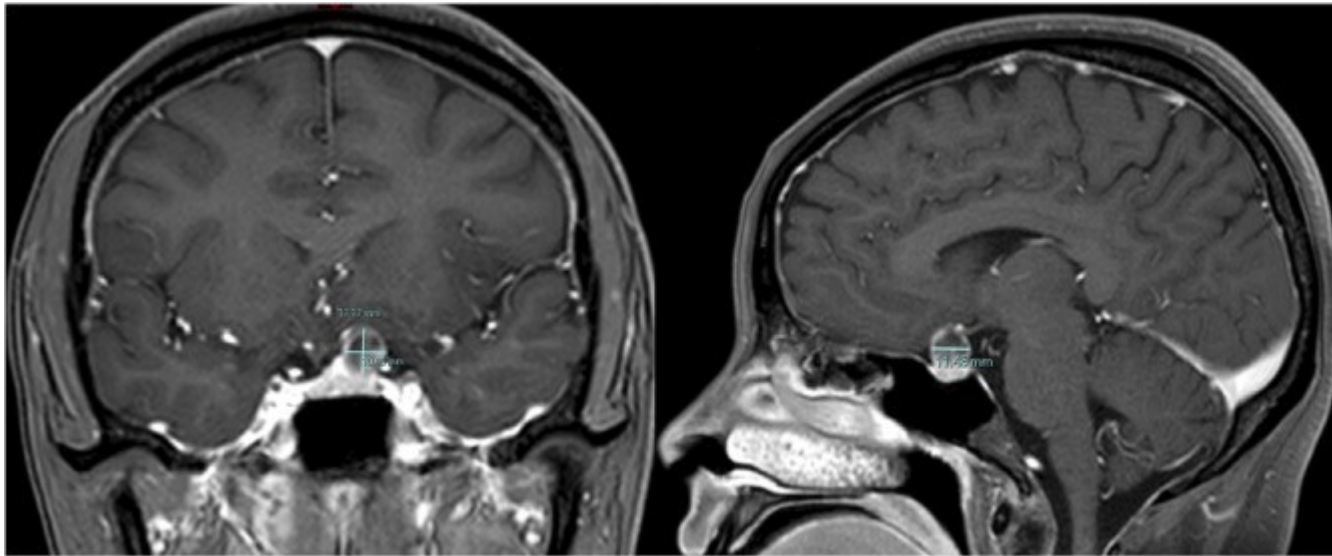
Terug naar de casus.

Is 291 $\mu\text{g/L}$ verhoogd bij 34 weken zwangerschap?

- Twee weken later opnieuw gemeten: AFP = 254 $\mu\text{g/L}$
- Daling passend bij normale beloop in de zwangerschap: geruststellend

Casus #3

- Vrouw, 34 weken zwanger
- Presenteert zich met ernstige hoofdpijn en gezichtsuitval aan haar linkeroog
- Zwangerschap was spontaan vanuit regelmatige menstruaties
- Geen klachten passend bij overschot/tekort aan hormonen
- MRI brein toont adenoom van 10x11 mm



Labonderzoek

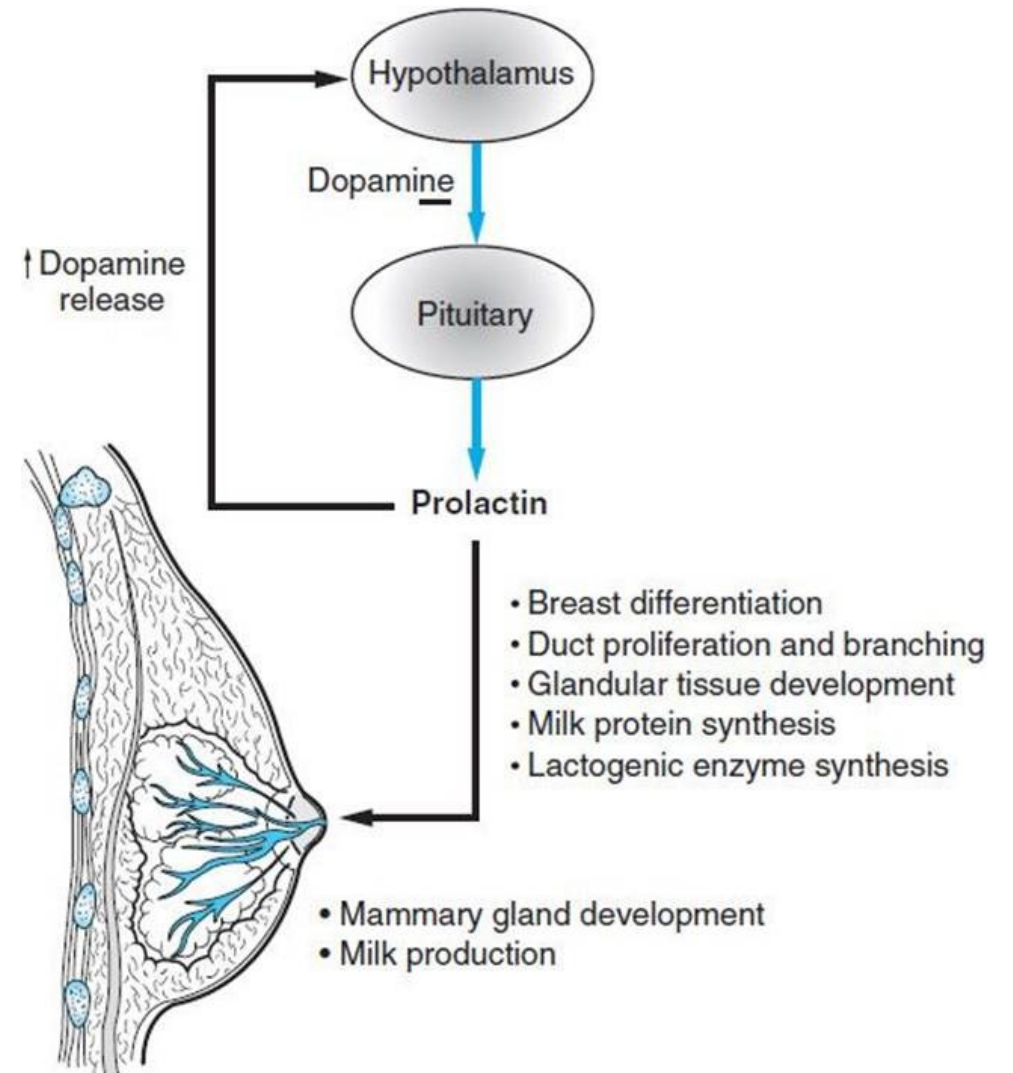
Investigation	Result	Third-trimester normal range	Non-pregnant reference range
Prolactin (mIU/L)	5087	Vary according to laboratory and population	80–450
ACTH (ng/L)	22	20–130	10–50
Cortisol (nmol/L)	656	350–1400	150–700
IGF-1 (nmol/L)	32	13–45	7–25
fT4 (pmol/L)	11.6	8–14	9–19
fT3 (pmol/L)	3.7	3–6	2.5–6
TSH (IU/L)	1.2	0.4–4.0	0.1–4

ACTH, adrenocorticotrop hormone; IGF-1, insulin growth factor 1; fT3, free triiodothyronine; fT4, free tetraiodothyronine; TSH, thyroid stimulating hormone.

→ Prolactine echt verhoogd of passend bij zwangerschap?

Oorzaken verhoogd prolactine

- Prolactine wordt alleen geproduceerd door lactotrope cellen in de hypofyse
- Fysiologische oorzaken van verhoogd prolactine: zwangerschap, borstvoeding, stress
- Pathologische oorzaken van verhoogd prolactine: prolactinoom, verdrukking van hypofysesteel
- NB. vals verhoogd prolactine → macroprolactine

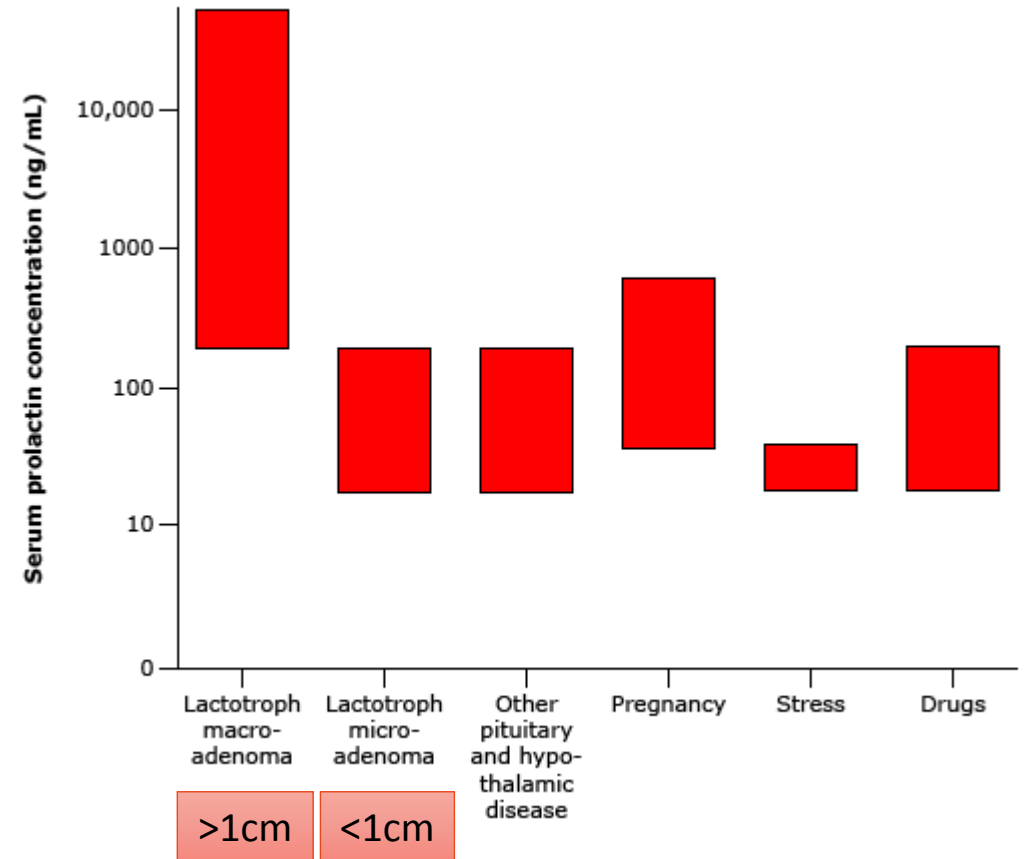
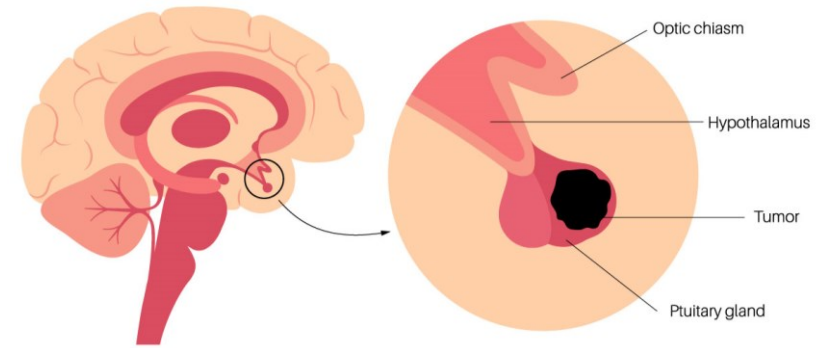


Prolactinoom en zwangerschap

- Prolactinoom = prolactine-producerend hypofyse adenoom
- Meest voorkomende hypofyse adenoom (30-40%)
- Prolactinewaarden door zwangerschap en adenoom overlappen
- Tijdens zwangerschap kan een prolactinoom groeien → oestrogenen stimuleren lactotrope cellen
 - tijdens zwangerschap stijgt prolactine normaal ook
 - biochemische opvolging van een prolactinoom tijdens zwangerschap is lastig!

Terug naar de casus

- Prolactine = 5087 mIU/L = 239 ng/mL
- Na bevalling resectie van adenoom → prolactinoom



Take home messages

Tijdens de zwangerschap

- stijgen de concentraties bindende eiwitten (vooral SHBG), waardoor je hogere hormoonspiegels meet.
- worden foetale eiwitten geproduceerd die naar het bloed van de moeder lekken en bij niet-zwangere volwassenen kunnen passen bij maligniteit (vb. AFP).
- stijgen prolactineconcentraties waardoor biochemische opvolging van een prolactinoom lastig is.

**ZOU ZE ZELF OOK
VINDEN DAT
HAAR HORMONEN
SOMS EEN BEETJE
OVERDRIJVEN**

Loesje