

# Fout negatieve zwangerschapstest bij gevorderde molazwangerschap

**E.A.J. Wassenberg** arts-assistent gynaecologie, Tergooi Ziekenhuis Hilversum/Blaricum

**drs. H. Visser** gynaecoloog, Tergooi Ziekenhuis Hilversum/Blaricum

**dr. M. Treskes** klinisch chemicus, Tergooi Ziekenhuis Hilversum/Blaricum

**dr. W.M. Ankum** gynaecoloog, AMC Amsterdam

**dr. N.E. van Trommel** gynaecoloog, Fellow gynaecologische oncologie, Centrum voor Gynaecologische Oncologie Amsterdam, locatie AMC.

**Stemmingsstoornissen geduid als gevolg van de novo hyperthyreoïdie, een menstruele cyclus die van karakter veranderde, toename van buikomvang en een negatieve zwangerschapstest. Een oplettende huisarts vertrouwde het niet, en stuurde een zeventienjarige patiënte tóch naar de gynaecoloog. Deze stelde een molazwangerschap vast. Hiermee kon de cyclusstoornis bij een fout negatieve zwangerschapstest én de hyperthyreoïdie worden verklaard.**

## Casus

Een zeventienjarige patiënte had tot zes maanden voor consultatie een regelmatige cyclus. Zij gebruikte sinds enkele maanden orale anticonceptie. Hierbij was de cyclus veranderd en had zij dagelijks kleine hoeveelheden vaginaal bloedverlies. Ze was moe en agressief. Via de huisarts werd ze naar de kinderarts verwezen, die een hyperthyreoïdie vaststelde, waarschijnlijk op basis van een morbus Graves. De kinderarts nam notie van de cyclusstoornis. Bij lichamelijk onderzoek werden er geen bijzonderheden aan hals of bovenbuik beschreven. Het laboratoriumonderzoek toonde een onmeetbaar laag Thyroid-stimulerend hormoon (TSH) met een verhoogd ft4 (68 pmol/L) en ft3 (26,5 pmol/L). Anti-TPO en TBI waren niet verhoogd. Er werd Strumazol 2 dd 10 mg gestart nadat een echo van de schildklier geen afwijkingen liet zien. Twee weken later voelde patiënte zich nog steeds niet goed. Ze ging terug naar haar huisarts, die verwees naar de gynaecoloog en noteerde 'uterus tot navel hoogte, metrorragie en zwangerschapstest negatief'.

De gynaecoloog stelde bij lichamelijk onderzoek inderdaad een vergrote uterus vast. In speculo werd een nullipara portio gezien zonder aanwijzingen voor vaginale metastasen. Transvaginale echografie toonde een uterus van 13,8 bij 9,3 cm; gevuld met homogene blazige inhoud, geen foetus. De adnexa waren beiderzijds vergroot en toonden verschillende transoniteiten.

Bij laboratoriumonderzoek bleek het (vrij plus intact)

humaan choriongonadotropine (hCG) in plasma > 1 miljoen IU/L te bedragen en hCG+beta in de urine was na verdunning > 4 miljoen IU/l. Patiënte werd onder verdenking van een molazwangerschap verwezen naar de derde lijn. Er werd onder echogeleide een vacuümcurettagage verricht waarbij het totale curettement 2,5L bedroeg. Het Hb was tijdens de ingreep gedaald van 5,4 naar 2,9 mmol/L. Patiënte kreeg hiervoor twee *packed cells*.

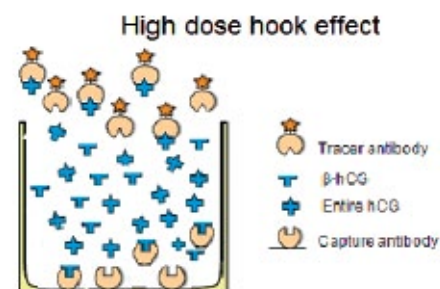
Post-operatief knapte zij goed op en een dag later verliet zij het ziekenhuis.

Histologisch onderzoek toonde een complete molazwangerschap.

hCG+beta, bepaald in het Radboudumc Nijmegen, waar de Centrale Mola Registratie is gevestigd, was 54.000 ng/ml en werd wekelijks vervolgd conform de richtlijn.

Aanvankelijk daalde de hCG+beta-concentratie in bloed, maar na drie weken stabiliseerde het hCG+beta zich rond de 350 ng/ml.

Beeldvorming in de vorm van een CT-thorax en brein werd verricht waarop pulmonaal het beeld van multiple verdichtingen verdacht voor metastasen werd



*Bij molagraviditeiten is er een zeer grote hoeveelheid van intact en vrij beta-hCG. De capture antistof en detector antistof (tracer) binden beide aan verschillende beta-hCG-moleculen waardoor er geen complex van beta-HCG+capture+detector antistof wordt gevormd. Dit is het high dose hook-effect waardoor een zwangerschapstest fout negatief kan zijn.*

gezien. Patiënte werd terugverwezen naar de derde lijn voor aanvullende behandeling in verband met persisterende trofoblast.

De Strumazol werd op geleide van TSH- en hCG-spiegels afgebouwd.

### Beschouwing

Molazwangerschappen komen bij 1 op de 100 zwangerschappen voor en worden onderverdeeld in complete mola's (46 XX of 46XY, i.h.a. van volledige paternale origine) en partiële mola zwangerschappen (59 XXY, 59 XYY of 59XXX, zowel maternale als paternale origine). Persisterende trofoblastziekte ontstaat bij 10-20% van de complete en in ca 0,5-5% van de partiële molazwangerschappen.

Net als bij normale zwangerschappen, produceren molazwangerschappen hCG. Dit molecuul behoort met luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerendhormoon (FSH) en thyroïdstimulerendhormoon (TSH) tot de glycoproteïne hormonen en bestaat uit een alpha- en een betaketens. De alphaketens van al deze glycoproteïne hormonen zijn eender, alleen de betaketens zijn verschillend. Voor hCG en TSH is er 85% homologie in de beta-keten.

Bij normale zwangerschappen komen de alpha- en betaketens in gelijke hoeveelheden voor. Bij mola-zwangerschappen is er een overdaad aan vrije betaketens en is er een grotere fractie intacte hCG-moleculen met afwijkende vorm en of gehalte aan glycosylering en sialylering.

Intact-hCG en afwijkende vormen hiervan die bij molazwangerschappen worden aangetroffen stimuleren de TSH-receptor. Vooral bij molazwangerschap-

pen kan dit leiden tot thyreotoxicose. Ook is hyperemesis gravidarum in verband gebracht met de TSH-kruisactiviteit van hCG.

Een fout negatieve (kwalitatieve) zwangerschapstest kan worden veroorzaakt door het *high dose hook* of ook wel antigeenexcesseffect. Dit komt voor als er een zeer hoge hCG+betaconcentratie is.

Zwangerschapstesten in urine meten, afhankelijk van de fabrikant, intact-hCG of intact+beta-hCG. Deze tests zijn ontwikkeld om gevoelig een vroege zwangerschap te kunnen detecteren (detectielimiet ca. 25 IU/l). Allen hebben last van een *high-dose hook*-effect en zijn dus niet betrouwbaar bij een vergevorderde zwangerschap; helemaal in geval van een molazwangerschap als er extreem hoge concentraties hCG+beta aanwezig zijn.

### Conclusie

Molazwangerschap is een zeldzame maar relevante diagnose. De ziekte kan hyperemesis, vroege pre-eclampsie en hyperthyreoïdie veroorzaken en metastaseren. Naast vaginaal bloedverlies (spotting) en vergroting van de uterus is er meestal een positieve zwangerschapstest. Echter het *high dose hook*-effect kan een fout-negatieve zwangerschapstest veroorzaken bij zeer hoge hCG+beta-concentraties. Het sandwichprincipe van de meeste (thuis)zwangerschapstests werkt dan niet meer. Tevens zijn er tests die niet alle vormen en subunits van hCG (voldoende) bepalen en hierdoor een foutnegatieve uitslag kunnen geven. Het is van belang dat zorgverleners zich realiseren dat een negatieve zwangerschapstest een (mola)-zwangerschap niet volledig uitsluit.

### Samenvatting

We beschrijven de casus van een zeventienjarige patiënte, recent gediagnosticeerd met hyperthyreoïdie, die door de huisarts naar de gynaecoloog werd verwezen in verband met cyclusveranderingen, toegenomen buikomvang en een negatieve zwangerschapstest. Transvaginale echografie toonde een uterus met blazige inhoud verdacht voor een mola-graviditeit. In het plasma was er sprake van een zeer hoge concentratie hCG. Na vacuümcuretage werd bij histologisch onderzoek de diagnose complete molazwangerschap bevestigd. De fout-negatieve zwangerschapstest en het mechanisme van verlaagd TSH bij trofoblastziekte worden in dit artikel verklaard.

### Trefwoorden

Molazwangerschap, zwangerschapstest, hCG, kruisreactie

### Summary

We report the case of a 17 years old patient, recently diagnosed with hyperthyroidism and was referred

with cycle changes, increased abdominal size and a negative pregnancy test to the gynecologist by the GP. Transvaginal ultrasound showed a uterus with multiple cystic spaces suspicious for molar pregnancy. In bloodplasma there was a very high concentration of hCG. After vacuum aspiration a complete molar pregnancy was confirmed by histological research. The false negative pregnancy test and the mechanism of trophoblastic tumors increasing the production of thyroid hormones are explained in this article.

### Keywords

Molar pregnancy, pregnancy test, hCG, cross-reactivity

### Contactadres

Lyke Wassenberg, Tergooi Ziekenhuis Hilv./Blaricum  
e lwassenberg@tergooi.nl

### Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.