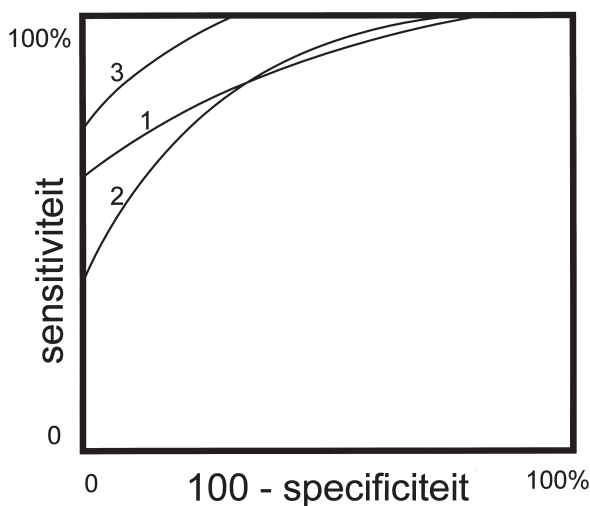


Examens

Algemene Klinische Chemie 1997

Vraag 1

- a. Door een misverstand is een buis met niet-afgedraaid bloed 8 uur bij kamertemperatuur op de afdeling blijven staan. Aangevraagd is de analyse van albumine, bilirubine, fosfaat, glucose, natrium, kalium, kreatinine, alkalische fosfatase, CK, ASAT, ALAT en LD. Noem drie analyses die U *niet* zou laten uitvoeren. Licht uw antwoord kort toe.
- b. Welke van de volgende uitslagen zijn spoedeisend (d.w.z. vereisen een directe behandeling van de patiënt): kalium 7,5 mmol/l; albumine 25 g/l; calcium 4,00 mmol/l; natrium 153 mmol/l; en ALAT 100 U/l. Licht Uw antwoord kort toe.
- c. In een onderzoek bij gezonde personen en patiënten met verminderde nierfunctie worden bepalingen in serum van kreatinine [enzymatisch (bepaling 1) en met alkalisch pikraat (bepaling 2)] vergeleken met die van Cystatine C (bepaling 3), een eiwit met een molmassa van 13 kDa. Als "gouden standaard" is de klaring van inuline gemeten. Er worden voor de drie bepalingen "receiver operating characteristic" (ROC) curves bepaald, welke zijn weergegeven in figuur 1.
 - (1) Geef aan in welke gedeelten van de lijn 3 zich de gegevens bevinden met respectievelijk een lage, een gemiddelde en een hoge discriminatiegrens (= "cutoff" waarde).
 - (2) Bij welke "cutoff" waarde geeft bepaling 3 betere diagnostische informatie dan bepaling 1 of bepaling 2?



Figuur 1. De "receiver operating characteristic" (ROC) curves voor de bepalingen in serum van kreatinine. 1: enzymatische bepaling; 2: bepaling m.b.v. alkalisch pikraat; 3: bepaling m.b.v. van cystatine C.

- (3) Bij welke besliskundige vraagstelling verdient bepaling 1 de voorkeur boven bepaling 2?
- d. Tijdens de zwangerschap treden er belangrijke concentratieveranderingen op van een aantal serum componenten. Dit geldt voor bv. albumine, alkalische fosfatase en kreatinine. Geef voor deze componenten de richting aan van de concentratieveranderingen (\downarrow of \uparrow) en vermeld de achterliggende fysiologische processen.

Antwoorden vraag 1

- a. Niet meer laten bepalen kalium, fosfaat, LD (vanwege de hoge intracellulaire concentraties en lekkage naar plasmacompartiment ontstaan foutief verhoogde uitslagen) en glucose (vanwege het glucoseverbruik door rode en witte cellen ontstaat een foutief verlaagde uitslag).
- b. Spoedeisend zijn de uitslagen voor kalium (risico voor hartritmestoornissen) en calcium (kans op gastro-intestinale problemen, bewustzijnsstoornissen, en hartritmestoornissen). Niet spoedeisend zijn de uitslagen voor albumine (problemen als oedeemvorming zijn pas te verwachten bij albumineconcentraties <20 g/l), natrium (bij deze concentratie zijn nog geen ernstige stoornissen in de waterhuishouding te verwachten) en ALAT (de uitslag wijst op een matig gestoorde leverfunctie, waarbij acuut ingrijpen niet noodzakelijk is).
- c. (1) De "cutoff" waarde is links onder hoog, naar het midden gemiddeld en rechts boven laag.
 (2) Bij alle "cutoff" waarden is bepaling 3 beter dan bepaling 1 of 2.
 (3) Alleen aan de linkerkant van het snijpunt van de lijnen 1 en 2 is er diagnostische winst te halen door toepassing van bepaling 1 in plaats van bepaling 2. Dit is als er weinig fout positieve uitkomsten gewenst zijn.
- d. Albumineconcentratie in serum daalt door plasma-volumestijging (hemodilutie). De activiteit van alkalische fosfatase in serum stijgt door de vorming van placentaire alkalische fosfatase (tot 300% stijging AF in het derde trimester). De serumconcentratie van kreatinine daalt door veranderingen in de nierfunctie (m.n. toename van de glomerulaire filtratiesnelheid).

Vraag 2

Een 36-jarige vrouw bekend met diabetes mellitus type 1, die wegens een griepachtig gevoel, braken en gebrek aan eetlust geen insuline had gebruikt, werd opgenomen wegens een ketoacidotische ontregeling. De behandeling bestond uit rehydratie met NaCl en

Tabel 1. Laboratoriumuitslagen van een 36-jarige patiënte met diabetes mellitus

	eenheid	Tijdstip na opname (uur)			
		0	8	16	40
<i>Serum</i>					
Glucose	mmol/l	73,6	33,5	16,0	6,4
Natrium	mmol/l	118	136	137	139
Kalium	mmol/l	8,9	5,8	4,4	3,8
Chloride	mmol/l	79			
Fosfaat	mmol/l	2,52	0,30	0,78	0,48
Ureum	mmol/l	22,9	14,9	7,4	3,2
Kreatinine	μmol/l	220	129	98	80
Tot. eiwit	g/l	86			
<i>Arterieel bloed</i>					
pH		6,98	7,22	7,42	7,49
pCO ₂	kPa	1,1	2,5	4,1	3,5
HCO ₃ ⁻	mmol/l	2,0	8,0	19,0	20,0
Base Excess	mmol/l	-29,0	-17,0	-4,0	-1,0
<i>Urine, kwalitatief</i>					
<i>Multipiele teststrook</i>					
Glucose		++++			
Ketonlichamen		++			
<i>Urine, 24-uurs</i>					
Hoeveelheid	ml/24 uur	2225			
Osmolaliteit	mosmol/kg	517			
Natrium	mmol/24 uur	4			

glucose, in combinatie met NaHCO₃⁻, insuline en later ook fosfaatsuppletie. De laboratoriumresultaten staan vermeld in tabel 1.

- Op grond van welke lab.uitslagen werd de diagnose diabetische ketoacidose gesteld?
- Uit welke lab.uitslagen blijkt dat er sprake was van een prerenale nierinsufficiëntie?
- Verklaar de hyponatriëmie bij opname en het normaliseren van de Na⁺-concentratie in serum door de ingestelde behandeling
- Verklaar de hyperkaliëmie bij opname en het normaliseren van de K⁺-concentratie in serum door de ingestelde behandeling

Antwoorden vraag 2

- Patiënte heeft een metabole acidose (verlaagde concentratie van HCO₃⁻ en BE in bloed) met een verhoogde "anion gap" ("anion gap" = [Na⁺] - ([Cl⁻] + [HCO₃⁻]) = 37 mmol/l). De ketonurie wijst op ketonemie en er is dus sprake van ketoacidose (ophoping van β-hydroxybutyraat en acetoacetaat veroorzaken de verhoging van de "anion gap"). Omdat deze gepaard gaat met hyperglycemie en glucosurie werd de diagnose diabetische ketoacidose gesteld (ketoacidose zonder hyperglycemie wordt gevonden bij hongeren en alcoholisme).
- Patiënte heeft een prerenale nierinsufficiëntie, dwz er is sprake van een reversibele, functionele stoornis (en niet van een structurele nierbeschadiging) welke ontstaat door hypovolemie. Dit blijkt uit: (1) de hyperproteïnemie t.g.v. dehydratie, (2) de verlaagde Na⁺-uitscheiding (<10 mmol/l) en hoge urine-osmolaliteit (>350 mosmol/kg), welke wijzen op een intact concentrerend vermogen van

de nier, (3) een sterkere stijging van de serumconcentratie van ureum dan die van kreatinine door verhoogde terugresorptie van ureum t.g.v. verminderde nierperfusie (ureum/kreatinine ratio >0,1 mmol/μmol, normaal ongeveer 0,05 mmol/μmol), en (4) het snelle normaliseren van de ureum- en kreatinineconcentratie door de rehydratie.

- De hyperglycemie veroorzaakt een sterk verhoogde osmolaliteit van de extracellulaire vloeistof. Dit leidt tot waterverplaatsing van intra- naar extracellulair, waardoor de Na⁺-concentratie in serum wordt verlaagd. Tevens is er sprake van Na⁺-depletie (blijkende uit de lage Na⁺-uitscheiding) door de osmotische diurese (hyperglycemie) en braken. De Na⁺-concentratie in serum normaliseert door rehydratie met NaCl 0,9% (154 mmol/l).
- De hyperkaliëmie ontstaat door (1) cel-uitwaartse verplaatsing van K⁺ door de metabole acidose (uitwisseling tegen H⁺) en hyperglycemie ("solvent drag"), (2) verminderde cel-inwaartse verplaatsing van K⁺ door insulinetekort, en (3) verhoogd K⁺-aanbod door celverval. Bij de ingestelde behandeling normaliseert de K⁺-concentratie in serum door cel-inwaartse verplaatsing van K⁺ (door opheffen van acidose, insulinetekort, en hyperglycemie).

Vraag 3

Een 69-jarige man heeft anamnestiche klachten van moeheid en een opgezette buik. Bij lichamelijk onderzoek wordt splenomegalie, ascites en portale hypertensie vastgesteld. Gedacht wordt aan een leveraandoening. De laboratoriumuitslagen staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2. Laboratoriumuitslagen van een 69-jarige patiënt met een leveraandoening

Plasma	eenheid	uitslag
Ureum	mmol/l	4,0
Kreatinine	μmol/l	73
Natrium	mmol/l	129
Kalium	mmol/l	4,2
Calcium	mmol/l	1,89
Tot. eiwit	g/l	64
Albumine	g/l	24
Bilirubine	μmol/l	23
Alk. fosfatase	U/l	236
γ-GT	U/l	111
ASAT	U/l	58
ALAT	U/l	71
LD	U/l	263
Cholesterol	mmol/l	2,3
Triglyceriden	mmol/l	0,74
Ammonium	μmol/l	26
CRP	mg/l	67
Transferrine	g/l	1,1
Ferritine	μg/l	824

- Welke uitslagen wijzen op cholestase? Geef een korte verklaring.
- Wat zijn acute-fase eiwitten? Welke van in tabel 2 vermelde eiwitten zijn positieve, en welke zijn negatieve acute-fase eiwitten?
- Wat is een juiste indicatie voor een ammoniumbepaling in bloed? Licht Uw antwoord kort toe.
- In welke vormen komt calcium in bloed voor? Verklaar de hypocalciëmie.

Antwoorden vraag 3

- Kenmerkend voor cholestase zijn de hyperbilirubinemie en de verhoogde plasma-activiteiten van alkalische fosfatase en γ-GT. Bij obstructie van de galafvoer vindt verhoogde synthese in de hepatocyt plaats van deze membraangebonden enzymen (inductie).
- Acute-fase eiwitten zijn eiwitten waarvan de serumconcentratie stijgt of daalt (positieve, resp. negatieve acute-fase eiwitten) tijdens infecties of ontstekingen. Versnelde cq verminderde aanmaak van deze eiwitten vindt plaats in de lever onder invloed van cytokinen en hormonen. Positieve acute-fase eiwitten zijn CRP en ferritine; negatieve acute-fase eiwitten zijn albumine en transferrine.
- Verdenking op hepatogene encefalopathie. In geval van ascites is er naast portale hypertensie ook bijna altijd sprake van levercelinsufficiëntie, waardoor de detoxificatiefunctie van de lever (omzetting in ureum van gastro-intestinaal gevormd ammonium, d.i. de som van NH₄⁺ en NH₃) tekort schiet. Het vrije NH₃ wordt als de voornaamste toxische stof beschouwd die een bijdrage levert aan de hepatische encefalopathie.
- In het bloed komt calcium in drie vormen voor: in geïoniseerde vorm (50%); gebonden aan eiwit, voornamelijk albumine (45%); en in complexe vorm, voornamelijk citraat (5%). Bij een verlaagde albumineconcentratie in plasma daalt het totale plasmacalcium.

Tabel 3. Laboratoriumuitslagen van een patiënt met nefritis

Serum	eenheid	Monsterafnamedatum	
		170696	230896
Ureum	mmol/l		9,5
Kreatinine	μmol/l	179	198
IgA	g/l	1,0	1,1
IgM	g/l	0,9	1,0
IgG	g/l	23,0	25,0
Subkl: IgG ₁	g/l	10,0	14,7
IgG ₂	g/l	3,0	4,1
IgG ₃	g/l	0,86	1,80
IgG ₄	g/l	<0,03	11,07
C ₃	g/l	0,6	0,7
C ₄	g/l	0,08	0,10
C ₃ d	%	221	210
CH ₅₀ -titer	%	39	46
AP ₅₀ -titer	%	80	100
Urine, 24-uurs		180696	240896
Hoeveelheid	ml/24 uur	1700	2100
Kreatinine	mmol/24 uur	17,0	19,1
Eiwit	g/24 uur	0,43	0,40

Vraag 4

De heer S., geboren 05-10-1943, is enkele jaren in behandeling bij de nefroloog vanwege een verminderde nierfunctie. De patholoog anatoom beoordeelt de afwijkingen van een nierbiopt als tubulo-interstitiële nefritis. De behandelend arts wil de immunologische status van de patiënt in kaart brengen en laat op 17-06-1996 een aantal bepalingen verrichten. Op 23-08-1996 wordt een deel van het onderzoek herhaald (tabel 3).

- Bereken de kreatinineklaring op dag 170696.
- Bij de subklassenbepaling van IgG (uitgevoerd m.b.v. radiale immunodiffusie) zien we eenmaal een niet aantoonbare IgG4-concentratie en eenmaal een sterk verhoogde IgG4-concentratie. Dit verschil in IgG4-uitslagen bij een klinisch niet veranderde patiënt is merkwaardig. Kunt U de discrepantie tussen de uitslagen verklaren?
- Waarom klopt op 230896 de som van de concentraties van de IgG-subklassen niet met de gemeten IgG-concentratie (bepaald m.b.v. turbidimetrie)?
- Is er sprake van complementactivatie, en zo ja, volgens welke route? Geef een korte toelichting.

Antwoorden vraag 4

- De klaring op 170696 is 66 ml/min.
- Indien er bij radiale immunodiffusie geen precipitatie wordt gevormd zijn er twee mogelijkheden: heel weinig antigeen of overmaat antigeen (in beide gevallen geen optimale antigeen-antilichaam equivalentie). Op 170696 is de gemeten IgG-concentratie 23 g/l, terwijl de berekende (uit de som van de IgG-subklassen) uitkomt op 14 g/l. Er ontbreekt dus een grote hoeveelheid van een van de subklassen, wat duidt op een fout in de bepaling hiervan. De fout is gelegen in de bepaling van IgG₄ en wordt veroorzaakt door overmaat IgG₄, waardoor geen precipitatie ontstaat (uitslag <0,03 g/l). Bij de tweede bepaling is het serum sterk verdund ingezet; er komt dan wel een precipitatie (uitslag 11,07 g/l).

- c. Als de concentraties van de IgG-subklassen worden opgeteld, klopt de som niet met de gemeten IgG-concentratie (de gemeten IgG-concentratie is lager). Dit komt waarschijnlijk door de overmaat IgG₄, waardoor het antiserum tegen totaal IgG (te) weinig anti-IgG₄-antilichaam bevat (en er dus wederom geen optimale antilichaam-antigeen equivalentie is).
- d. Bestudering van de complementfactoren levert een verlaging op van C₄ en laag normaal C₃. De CH₅₀-titer is duidelijk verlaagd, de AP₅₀-titer is normaal. C₃d (een afbraakproduct van C₃) is duidelijk verhoogd. Uit deze uitkomsten blijkt een activering van het complementsysteem via de klassieke route. Bij immunologische processen is dit een veel voorkomende bevinding.

Vraag 5.

- a. Bij verdenking op cystic fibrosis wordt de zg. zweetproef uitgevoerd. Welke elektrolyten worden bepaald en noem de meest gebruikte analysemethoden.
- b. Bij analyse blijkt een niersteen voor 100% te bestaan uit struviet (magnesiumammoniumfosfaat). Aan welke pathologie moet gedacht worden m.b.t. het ontstaan deze stenen? Waarom worden fysische analysemethoden van nierstenen betrouwbaarder geacht dan de "nat-chemische" analysemethode?
- c. Bij een patiënte met één dag koorts, hoofdpijnklachten en toenemende verwardheid wordt bij leukocytendifferentiatie in de liquor cerebrospinalis (leukocytenaantal 1800 x 10⁶/l; ref. waarde <5) gevonden: polynucleair 98%, mononucleair 2%. Wijst deze uitslag op een bacteriële of een virale meningitis?
- d. Hematurie kan een post-renale (bv blaaskanker) of een renale (bv glomerulonefritis) oorzaak hebben. Hoe kunnen m.b.v. een microscopische beoordeling van het urinesediment deze oorzaken van elkaar worden onderscheiden? Welke eisen moeten aan het monster worden gesteld?

Antwoorden vraag 5

- a. Bij cystic fibrosis worden verhoogde concentraties gevonden van Cl⁻ en Na⁺ in het transpiratievocht. De concentraties van Cl⁻ en Na⁺ kunnen m.b.v. coulometrie, vlamfotometrie, ionselectieve elektroden, of de geleidbaarheid worden gemeten.
- b. Struviet stenen kunnen worden gevormd bij aanwezigheid in de urine van urease-producerende bacteriën (vorming van NH₄⁺ uit ureum) en een pH >7,2. Deze stenen worden daarom voornamelijk gezien bij een actieve urinewegontsteking. De meest gebruikte analysemethoden zijn: IR-spectrometrie, Rö-diffractie, en "nat-chemische" analyse. De beide eerstgenoemde zijn kwantitatief en benoemen het kristaltype (afgeleid uit resp. transmissie/reflectie van infrarood licht en afbuiging/interferentie van Rö-stralen). De "nat-chemische" analyse berust op kwalitatief (soms gedeeltelijk kwantitatief) chemisch onderzoek en mist vaak kristalcombinaties. Om deze redenen verdienen de fysische methoden de voorkeur.

- c. Het grote aantal polynucleaire leukocyten maakt een bacteriële meningitis het meest waarschijnlijk.
- d. Het urinesediment met erythrocyten met normale morfologie wijst op een postrenale oorzaak; het urinesediment met dysmorphe erythrocyten en erythrocytencilinders daarentegen wijst op een nefrologische oorzaak. Een vers monster (max. 1 uur na mictie) is een vereiste voor het onderzoek omdat anders verlies optreedt van erythrocyten en cilinders.

Referentiewaarden

Materiaal	Eenheid	Interval
<i>Bloed</i>		
Glucose	mmol/l	3,5-5,5
Kreatinine	μmol/l	60-110
Ureum	mmol/l	2,9-7,8
Natrium	mmol/l	135-145
Kalium	mmol/l	3,8-4,9
Calcium	mmol/l	2,20-2,60
Chloride	mmol/l	96-107
Fosfaat	mmol/l	0,80-1,45
"Anion gap"	mmol/l	5-11
Ammonium	μmol/l	<50
Bilirubine	μmol/l	<13
Alk. fosfatase	U/l	30-90
γ-GT	U/l	10-45
ASAT	U/l	5-40
ALAT	U/l	5-45
LD	U/l	200-450
Cholesterol	mmol/l	3,5-6,5
Triglyceriden	mmol/l	0,5-2,0
Tot. eiwit	g/l	60-80
Albumine	g/l	30-50
Transferrine	g/l	2,0-4,0
Ferritine	μg/l	25-280
CRP	mg/l	<8
IgA	g/l	0,7-4,0
IgG	g/l	7,0-16,0
IgM	g/l	0,4-2,3
Subkl: IgG ₁	g/l	4,9-11,1
IgG ₂	g/l	1,5-6,2
IgG ₃	g/l	0,26-1,2
IgG ₄	g/l	0,06-1,1
C ₃	g/l	0,7-1,7
C ₄	g/l	0,15-0,45
C ₃ d	%	60-140
AP ₅₀ -titer	%	60-140
CH ₅₀ -titer	%	60-140
<i>Arterieel bloed</i>		
pH		7,35-7,45
pCO ₂	kPa	4,7-6,0
HCO ₃ ⁻	mmol/l	22-27
Base Excess	mmol/l	(- 2,5)-(+ 2,5)
pO ₂	kPa	9,3-13,3
O ₂ -saturatie	%	>94
<i>Urine, 24 uren</i>		
Natrium	mmol/24 uur	>20
Osmolaliteit	mosmol/kg	300-900