

Examens

Examen Algemene Klinische Chemie 2000\*

Vraag 1

- a. Veel laboratoria hanteren een lijstje met zg. "ultra-pathologie", d.w.z. sterk afwijkende uitslagen (van nog niet bekende patiënten) die onmiddellijk naar de specialist moeten worden doorgebeld, omdat deze uitslagen een acute behandeling van de patiënt vereisen. Welke uitslagen in tabel 1 zou u doorbellen naar de specialist en waarom zijn deze uitslagen spoedeisend?
- b. Bij in-vitro hemolyse wordt vaak een verhoogde kaliumconcentratie in plasma gevonden. Is dit ook het geval bij in-vivo (intravasculaire) hemolyse? Verklaar uw antwoord.
- c. Het laboratorium rapporteert bij een patiënt de volgende uitslagen in plasma: natrium 133 mmol/l, kalium 3,6 mmol/l, triglyceriden 94 mmol/l. Ongeveer gelijktijdig worden op een decentraal geplaatste bloedgasanalyser de volgende waarden gemeten: natrium 146 mmol/l, kalium 3,9 mmol/l. Verklaar het verschil in uitslagen.
- d. Antikernantistoffen (ANA) worden gebruikt in de diagnostiek van reumatoïde artritis. De prevalentie in de bevolking van reumatoïde artritis is 1800 per 100 000. De sensitiviteit van de ANA-test voor de ziekte reumatoïde artritis is 30%. De specificiteit van de ANA-test voor reumatoïde artritis is 90%. Bereken op basis van deze gegevens de voorspellende waarde van een positieve ANA en de voorspellende waarde van een negatieve ANA voor het hebben van reumatoïde artritis.
- e. Een kinderarts belt u met de vraag bij een pasgeborene, die op dat moment een wisseltransfusie ondergaat, de serum calcium concentratie te bepalen. Daar er bij wisseltransfusie in uw ziekenhuis gebruik wordt gemaakt van plasma waaraan citraat is toegevoegd, is de kans op hypocalciëmie reëel. Welke type serum calciumbepaling adviseert u? Beargumenteer uw keuze.

Antwoorden vraag 1

- a. Doorgebeld moeten worden de uitslagen voor glucose, natrium, kalium, calcium en eventueel triglyceriden. Spoedeisende behandeling is vereist om de volgende redenen. Ernstige hyperglycemie (>25 mmol/l) veroorzaakt hyperosmolatiteit en kan gepaard gaan met ernstige dehydratie en acidose. In korte tijd ontstane ernstige hyponatriëmie (<115 mmol/l) veroorzaakt neurologische verschijnselen (insulten, delier, en coma). Ernstige

- hyperkaliëmie (>6,5 mmol/l) veroorzaakt cardiale complicaties (ritmestoornissen, w.o. ventrikelfibrilleren). Ernstige hypercalciëmie (>3,5 mmol/l) kan levensbedreigende complicaties veroorzaken (dehydratie, coma, spierzwakte). Ernstige hypertriglyceridemie (>20 mmol/l) in verband met risico op acute pancreatitis.
- b. Neen. De kaliumconcentratie in erythrocyten is aanzienlijk hoger dan in plasma. Bij in-vitro hemolyse heeft dit een verhogend effect op de kaliumplasmaconcentratie. Bij in-vivo hemolyse blijft de kaliumconcentratie meestal binnen normale grenzen omdat (a) het grote aanbod van extracellulair K<sup>+</sup> door de weefsels wordt opgenomen (uitwisseling tegen Na<sup>+</sup>) en (b) er een verhoogde uitscheiding van kalium door de distale tubuli plaats vindt.
- c. Bij een forse hypertriglyceridemie is de natrium gemeten met vlamfotometrie of met een verdunde (indirecte) ISE techniek, zoals gebruikt op de meeste routine chemie analysers, foutief verlaagd (pseudohyponatriëmie). Dit wordt veroorzaakt doordat natrium alleen in de waterfase van het plasma/serum aanwezig is. Bij een onverdunde (directe) ISE techniek, zoals gebruikt op de meeste bloedgasanalyzers, wordt de natriumactiviteit in de waterfase gemeten.
- d. Met behulp van de gegevens prevalentie, sensitiviteit en specificiteit kan berekend worden hoeveel testen met een positieve/negatieve uitslag gevonden worden bij personen met/zonder de ziekte (tabel 2). De voorspellende waarde voor een positieve test is 5,2% ( $PV+ = (540 / 10\ 360) \times 100\%$ ) en de voorspellende waarde voor een negatieve test is 98,6% ( $PV- = (88\ 360 / 89\ 640) \times 100\%$ ).

Tabel 1. Waarden behorende bij vraag 1a

Bepaling	Uitslag	Eenheid
Plasma		
Glucose	60	mmol/l
Natrium	105	mmol/l
Kalium	8,0	mmol/l
Calcium	4,50	mmol/l
Magnesium	0,40	mmol/l
Ammoniak	120	mmol/l
Kreatinine	350	µmol/l
Alk. Fosfatase	1000	U/l
Bilirubine	92	µmol/l
Cholesterol	13,50	mmol/l
Triglyceriden	30,5	mmol/l

\*: 25 november 2000 – 11.00-14.30 uur

**Tabel 2.** Waarden behorende bij antwoord 1d

	Aantal testen met positieve uitslag	Aantal testen met negatieve uitslag	Totaal
Aantal personen met de ziekte	540	1 260	1 800
Aantal personen zonder de ziekte	9 820	88 380	98 200
Totaal	10 360	89 640	100 000

e. Wanneer bij een wisseltransfusie gebruik wordt gemaakt van citraat plasma dient geïoniseerd calcium te worden bepaald. Bij een wisseltransfusie wordt een aanzienlijk percentage van het bloedvolume van de neonat gewisseld (het exacte percentage is afhankelijk van het wisselvolume en het aantal wisselingen). Het met de wisseltransfusie toegediende citraat zal een relevante fractie van het in het plasma aanwezige calcium binden (calcium-citraat complex). Bij meting van "totaal calcium" wordt ook de "gebonden" calcium fractie meegemeten. Fysiologisch is alleen de vrije calcium fractie van belang. De meting van "totaal calcium" in een monster met een ongebruikelijk hoge citraat concentratie kan gemakkelijk leiden tot aanzienlijke overschatting van de beschikbare vrije calciumfractie.

## Vraag 2

Een 72-jarige patiënte werd in het ziekenhuis opgenomen in verband met algehele malaise, misselijkheid en een sterk afgenomen urineproductie als gevolg van een afsluiting van de beide ureteren op basis van recidief sigmoïdcarcinoom. Bij opname werden de laboratoriumuitslagen verkregen die vermeld staan in tabel 3.

- Waarop berust in het algemeen de prerenale resp. renale en postrenale vorm van nierinsufficiëntie? Wat is uw differentiaal diagnose t.a.v. de nierinsufficiëntie bij deze patiënt. Licht uw antwoord toe aan de hand van de laboratoriumuitslagen.
- Verklaar de hyponatriëmie.
- Verklaar de hyperkaliëmie.
- Verklaar de hypocalciëmie.
- Verklaar de resultaten van de bloedgasanalyse.

## Antwoorden vraag 2

a. De prerenale vorm ontstaat door verminderde renale perfusie door daling van het extracellulaire volume (d.w.z. er is sprake van een reversibele stoornis), de renale vorm wordt veroorzaakt door beschadiging van nierweefsel (d.w.z. er is sprake van een functionele stoornis), en de postrenale vorm ontstaat door obstructie van urineafvoer. Bij deze oligurische patiënt pleit de normale natriumconcentratie in urine tegen een prerenale oorzaak van de nierinsufficiënte (in dat geval <10 mmol/l), en de afwezigheid van proteïnurie en het normale urinesediment tegen een renale oorzaak

(in dat geval proteïnurie en cilinders in het sediment). De nierinsufficiëntie bij deze patiënte heeft, op grond van de laboratoriumuitslagen, waarschijnlijk een postrenale oorzaak.

- Hyponatriëmie ontstaat of door natriumtekort of door een teveel aan water. Natriumtekort speelt hier geen rol omdat de patiënt een normale natriumconcentratie in de urine heeft (alleen bij actief diuretica gebruik of anderszins excessief renaal zout verlies is dit niet het geval). Er is dus sprake van een teveel aan water, in dit geval door een stoornis in de wateruitscheiding. Bij patiënten met oligurie ontstaat makkelijk hypotone overhydratie als waterinname (of toediening van hypotone oplossingen) meer is dan de urinevorming en het insensibele waterverlies (ca. 500 ml/dag).
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie en non-oligurie (>400 ml/dag) is er normokaliëmie vanwege verhoogde K<sup>+</sup>-excretie per nefron (veroorzaakt door verhoogde activiteit van aldosteron en Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-ase). Pas bij oligurie (<400 ml/dag) verdwijnt dit vermogen tot verhoogde K<sup>+</sup>-excretie door verminderde distale urineflow en ontstaat hyperkaliëmie.
- Bij nierinsufficiëntie ontstaat hypocalciëmie door verlaagde fosfaatklaring t.g.v. verminderde GFR, verminderde Ca<sup>2+</sup>-darmresorptie door gestoorde renale aanmaak van 1,25(OH)<sub>2</sub>D en neerslag van calciumfosfaat in weke delen (gewrichten ed) tgv overschrijding van het oplosbaarheidsproduct.
- Bij patiënte is sprake van een metabole acidose (retentie van anionen en H<sup>+</sup>-ionen door verminderde GFR) die wordt gecompenseerd door hyperventilatie.

**Tabel 3.** Laboratoriumuitslagen van een patiënte met nierinsufficiëntie

Bepaling	Uitslag	Eenheid
<i>Serum</i>		
Kreatinine	848	μmol/l
Ureum	28,6	mmol/l
Natrium	118	mmol/l
Kalium	6,2	mmol/l
Calcium	2,15	mmol/l
Fosfaat	1,80	mmol/l
Albumine	39	g/l
<i>Arterieel bloed</i>		
pH	7,37	
pCO <sub>2</sub>	3,8	kPa
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	17,0	mmol/l
pO <sub>2</sub>	8,2	kPa
<i>Urine, kwalitatief</i>		
Sediment	geen bijzonderheden	
<i>Urine, 24-uurs</i>		
Volume	300	ml
Eiwit	0,100	g/dag
Natrium	30	mmol/l

**Tabel 4.** Waarden behorende bij vraag 3a

	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	anion gap	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
1	7,58	2,8 kPa	20,5 kPa	19 mmol/l	33 mmol/l	3,9 mmol/l	79 mmol/l
2	7,42	11,6 kPa	8,4 kPa	55 mmol/l		2,6 mmol/l	
3	7,43	2,7 kPa	14 kPa	13 mmol/l	23 mmol/l	3,8 mmol/l	
4	7,41	4,3 kPa	11,7 kPa	19 mmol/l	34 mmol/l	2,7 mmol/l	

**Vraag 3**

a. Gemengde ofwel gecombineerde zuurbase-afwijkingen komen frequent voor. In tabel 4 vindt u vier sets uitslagen en vier beschrijvingen van patiënten. Noem bij elke patiënt het nummer van de bijbehorende set uitslagen, benoem de zuurbase-afwijking(en) en geef een zeer beknopte uitleg.

*Patiënt p:* Een 55-jarige man heeft longemfyseem. Ook is er sprake van rechtsfalen van het hart waarvoor hij thiazidediuretica krijgt.

*Patiënt q:* Een 18-jarige vrouw wordt op de afdeling Spoedeisende Hulp opgenomen in een subcomateuze toestand na een vermoedelijke valpartij. Er wordt een lege verpakking aspirine in haar zak aangetroffen. Ze hyperventileert en vertoont tekenen die wijzen op hersenschade.

*Patiënt r:* Een 50-jarige vrouw wordt opgenomen in een subcomateuze toestand. Ze gebruikte insuline in verband met haar diabetes en verder digoxine en chloorthiazide in verband met hartfalen.

*Patiënt s:* Een 70-jarige man heeft reeds 5 dagen last van aanhoudend braken. Bij opname hyperventileert hij en is erg uitgeput. Er is sprake van ernstig hartfalen. De kreatinineconcentratie in plasma was 380 µmol/l.

- Een pCO<sub>2</sub> in bloed van 10,7 kPa en een bicarbonaatconcentratie van 52 mmol/l resulteert in een pH van 7,43. Deze combinatie van uitslagen kan het gevolg zijn van een volledig gecompenseerde respiratoire acidose of van een volledig gecompenseerde metabole alkalose. Welke oorzaak is het meest waarschijnlijk? Verklaar het antwoord.
- De P<sub>50</sub>-waarde van bloed informeert over de zuurstofaffiniteit van het hemoglobine. Noem 4 factoren die leiden tot een afgenomen affiniteit.
- Een gemeten zuurstofsaturatie in bloed van 97% wijst in het algemeen op een voldoende zuurstoftransport naar de weefsels. Noem twee geheel verschillende factoren die kunnen veroorzaken dat het zuurstoftransport bij een saturatie van 97% in het geheel niet voldoende is.
- Geef beknopt uw mening over de temperatuurcorrectie van gemeten waarden van de pH.

**Antwoorden vraag 3**

a. Patiënt p past bij beschrijving 2: Gecombineerde respiratoire acidose (pCO<sub>2</sub> verhoogd) a.g.v. longemfyseem en metabole alkalose (bicarbonaat verhoogd) a.g.v. hypokaliëmie a.g.v. thiazidediuretica-gebruik.

Patiënt q past bij beschrijving 3: Gecombineerde respiratoire alkalose (pCO<sub>2</sub> verlaagd) a.g.v. het effect van salicylzuur op de ademhaling (hyperventilatie) en metabole acidose (bicarbonaat verlaagd) a.g.v. het directe effect van het salicylzuur. De verhoogde aniongap ondersteunt deze diagnose.

Patiënt r past bij beschrijving 4: Gecombineerde metabole keto-acidose (bicarbonaat verlaging) a.g.v. insulinegebrek en metabole alkalose (bicarbonaat verhoging t.o.v. de 4 tot 10 mmol/l die past bij keto-acidose) a.g.v. hypokaliëmie a.g.v. thiazidegebruik.

Patiënt s past bij beschrijving 1: Gecombineerde respiratoire alkalose (pCO<sub>2</sub> verlaagd) a.g.v. hyperventilatie, metabole alkalose (bicarbonaat verhoogd) a.g.v. braken en metabole acidose (bicarbonaat verlaagd) niet als gevolg van compensatie, maar gezien de hoge aniongap a.g.v. slechte nierfunctie en/of hartfalen (lactatacidose).

- De prikkel tot respiratoire compensatie neemt af als de pH normaliseert, zodat metabole zuurbasewijkingen in de regel niet volledig kunnen worden gecompenseerd. Een volledig gecompenseerde respiratoire acidose is dus het meest waarschijnlijk.
- Een afgenomen affiniteit van Hb voor zuurstof past bij een rechtsverschuiving van de zuurstofdissociatiecurve, hetgeen veroorzaakt wordt door: een pH-afname, een pCO<sub>2</sub>-toename, een temperatuurtoename, een toename van de concentratie van 2,3-DPG.
- Een sterk verlaagd hemoglobine, een slechte circulatie en een sterk verhoogde concentratie COHb en/of MetHb. Ook een linksverschuiving van de zuurstof dissociatiecurve (bijvoorbeeld ten gevolge van een alkalose) leidt tot verminderde zuurstofafgifte aan het weefsel. N.B. Bij een sterk verhoogde concentratie van COHb en/of MetHb wordt wel een verlaagde oxyHb-fractie gemeten. Soms wordt de oxyHb-fractie (=oxyHb/totaal Hb) ten onrechte saturatie genoemd.
- Bij hyperthermie heeft temperatuurcorrectie geen zin. In geval van hypothermie wordt correctie incidenteel uitgevoerd. Bij 37 °C gemeten pH-waarden zijn hoger bij lagere temperatuur. Een probleem bij de interpretatie is dat de gecorrigeerde uitslagen vergeleken worden met de referentiewaarden bij 37 °C, maar dit zouden eigenlijk de referentiewaarden bij de afwijkende temperatuur moeten zijn, die echter niet bekend zijn.

**Tabel 5.** Laboratoriumuitslagen van een patiënt met acute alcoholische pancreatitis

Bepaling	Uitslag	Eenheid
<i>Plasma (lipemisch)</i>		
Glucose	28,3	mmol/l
Natrium	129	mmol/l
Kalium	5,5	mmol/l
Chloride	91	mmol/l
Osmolaliteit	316	mosmol/kg
Lactaat	10,8	mmol/l
Ureum	11,6	mmol/l
Kreatinine	346	μmol/l
Bilirubine, totaal	113	μmol/l
Amylase	673	U/l
ASAT	430	U/l
ALAT	165	U/l
LD	2250	U/l
Alk. fosfatase	108	U/l
γ-GT	2450	U/l
Cholesterol	16,1	mmol/l
Triglyceriden	30,3	mmol/l
<i>Arterieel bloed</i>		
pH	7,09	
pCO <sub>2</sub>	2,9	kPa
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	7,0	mmol/l
pO <sub>2</sub>	9,1	kPa
Zuurstofverzadiging	96	%
<i>Urine, kwalitatief</i>		
Glucose	pos.	
Ketonlichamen	neg.	
<i>Urine, 24-uurs</i>		
Natrium	9	mmol/l
Osmolaliteit	547	mosmol/kg
Amylase	8890	U/l

#### Vraag 4

Een 47-jarige visser werd omstreeks middernacht in het ziekenhuis opgenomen wegens hevige pijn in de bovenbuik die in de loop van de ochtend was ontstaan en progressief toenam. Hij was altijd gezond geweest. De dag voor opname had hij “een flinke borrel” gedronken. Hij werd opgenomen onder de vermoedelijke diagnose: acute alcoholische pancreatitis. De laboratoriumuitslagen bij opname staan vermeld in tabel 5. Nier-, lever- en longfunctie verslechteren snel en de patiënt overleed vijf dagen na opname door multi-orgaan falen. Bij obductie was er sprake van een sterk gezwollen pancreas, acute levercelnecrose en acute tubulusnecrose.

- Welk laboratoriumonderzoek wordt verricht bij het stellen van de diagnose “acute pancreatitis”?
- Wat zijn de indicaties voor de bepaling van amylase in urine?
- Wat is de oorzaak van de verhoogde γ-GT?
- Bij acute pancreatitis kunnen (1) hypovolemie en (2) ketoacidotische ontregeling optreden. Kunt op grond van het bloed- en urineonderzoek aangeven of deze complicaties bij patiënt wel of niet optreden?
- Bereken de plasma-osmolaliteit. Verklaar het verschil tussen de gemeten en de berekende osmolaliteit.

#### Antwoorden vraag 4

- Bij het stellen van de diagnose wordt gebruikt gemaakt van de bepaling van amylase in bloed. Daarnaast zijn van belang lipase en pancreas amylase. De amylase-kreatinineklaringsratio is matig specifiek.
- De bepaling van amylase in urine dient voor uitsluiting van macroamylasemie (in combinatie met de bepaling van kreatinine in bloed en urine voor berekening van de amylase-kreatinineklaringsratio). Persisterende hyperamylasemie en laag-normale waarden van amylase in urine zijn kenmerkend voor macroamylase. Dit complex passeert de glomerulus niet waardoor de renale klaring van amylase t.o.v. kreatinine sterk is verlaagd.
- De verhoogde γ-GT wordt veroorzaakt door cholestase of door chronisch alcoholgebruik. Cholestase ontstaat door oedeemvorming in de kop van het pancreas met als gevolg mechanische belemmering van de galafvoer via de ductus choledochus. De normale alkalische fosfatase pleit voor chronisch alcoholgebruik als oorzaak van de verhoogde γ-GT.
- De concentraties van Na<sup>+</sup> in bloed en urine wijzen op hypovolemie. Kenmerkend voor hypovolemie zijn de lage Na<sup>+</sup>-concentratie in de urine en de hoge urineosmolaliteit. Door de volumedepletie treedt waterretentie op en ontstaat hyponatriëmie. Hoewel hyperglykemie en ketoacidotische ontregeling kunnen optreden bij acute pancreatitis wijst het ontbreken van ketonen hier niet op. De metabole acidose bij patiënt wordt waarschijnlijk veroorzaakt door circulatiestoornissen, waardoor lactaat ontstaat t.g.v. weefselhypoxie (melkzuuracidose) en door de nierinsufficiëntie waardoor retentie van H<sup>+</sup>-ionen optreedt. De melkzuuracidose wordt verergerd door de leverfunctiestoornissen waardoor het lactaatmetabolisme is verminderd.
- De plasmaosmolaliteit (P<sub>osm</sub>) wordt berekend met de formule: berekende P<sub>osm</sub> = 2xplasma [Na<sup>+</sup>] + [glucose] + [ureum] = 258 + 28 + 12 = 298 mosmol/kg. Het verschil tussen de gemeten en de berekende P<sub>osm</sub> bedraagt dus 18 mosmol/kg. Dit verschil wordt veroorzaakt door ophoping van laagmoleculaire glycogeenafbraakproducten (lactaat en andere) bij melkzuuracidose die niet worden opgenomen in de berekening.

#### Vraag 5

- Een 60-jarige vrouw wordt op grond van haar klachten verdacht van het Syndroom van Sjögren. Een internist vraagt de volgende laboratoriumonderzoeken aan om dit te ondersteunen: ANA, Anti-dsDNA, ENA. Welke uitkomsten verwacht u van deze onderzoeken?
- Een 45-jarige man wordt opgenomen met sedert enige dagen paars-blauwe verkleuringen rond knieën en ellebogen, en gewrichtspijn. Ook heeft hij al enige tijd last van een kortademigheid en hoesten. De thoraxfoto die bij opname wordt gemaakt laat meerdere afwijkingen op de longen zien. Op grond van de klachten en afwijkingen wordt aan een vasculitis gedacht en een ANCA-

onderzoek wordt ingezet. Noem tenminste twee vasculitiden die ANCA-positief zijn.

- Indien het ANCA-onderzoek positief is, kan vervolgens ook worden vastgesteld tegen welk eiwit deze ANCA's gericht zijn. In hoeverre kan dit dan bijdragen aan een onderscheid tussen de diverse vasculitiden?
- Noem een drietal technieken om anti-dsDNA aan te tonen?
- De interpretatie van de testen om anti-dsDNA aan te tonen is niet altijd eenvoudig, zeker niet als de uitkomsten van twee verschillende technieken met elkaar worden vergeleken. Geef hier een aantal (tenminste drie) oorzaken voor.

#### Antwoorden vraag 5

- ANA: positief; Anti-dsDNA: negatief; ENA: positief (type(n): SSA en SSB)
- Ziekte van Wegener; Churg-Strauss syndroom; microscopische polyangiitis (microscopische polyarteritis); immuun necrotiserende glomerulonefritis.
- Er is in feite geen strikt onderscheid mogelijk op basis van het ANCA-onderzoek, maar bij patiënten met de ziekte van Wegener worden meestal antistoffen tegen PR3 aangetoond. Patiënten met het Churg Strauss syndroom hebben vaker antistoffen tegen MPO (myeloperoxidase), terwijl bij patiënten met microscopische polyangiitis ongeveer de helft antistoffen tegen MPO en de andere helft antistoffen tegen PR3 heeft.
- ds-DNA ELISA; immuunfluorescentie met Chritidia luciliae, Hep-2 of andere cellijn; immunoprecipitatie techniek, Ouchterlony, immunoblot.
- Verschillen in substraat c.q. bron van DNA.  
- Verschillende testen kunnen verschillende antilichaam isotypen beter of slechter detecteren. Sommige testen detecteren zowel hoog- als laag-affiniteitsantistoffen tegen ds-DNA, waar andere testen slechts hoog-affine antistoffen meten.  
- Elke test kent zijn eigen karakteristieke stoorfactoren.  
- Standaardisatie problemen om de gevoeligheid en specificiteit van de diverse testen met elkaar in overeenstemming te brengen.

#### Vraag 6

Een chirurg heeft zich gesneden aan een bebloed operatievoorwerp waarmee zij juist een cholecystectomie heeft uitgevoerd. Zij komt met de vraag bij de klinisch chemicus om na te gaan of er sprake is van een infectieuze hepatitis en wat eventuele consequenties daarvan zijn. Ze wist niet zeker of ze in het verleden gevaccineerd is geweest voor hepatitis B. De laboratorium uitslagen van patiënt en chirurg zijn vermeld in de tabel 6.

- Welke labuitslagen van de patiënt wijzen op een cholestase en welke uitslagen wijzen op levercelverval.
- Met welk aanvullend labonderzoek is het mogelijk om de hyperbilirubinemie beter te karakteriseren (prehepatisch / hepatisch / posthepatisch).

**Tabel 6.** Laboratoriumuitslagen in serum van de geopereerde patiënt en de chirurg

Bepaling	Uitslag	Eenheid
<i>Patiënt</i>		
ALAT	165	U/l
ASAT	185	U/l
Bilirubine	185	µmol/l
γ-GT	194	U/l
Alk. fosfatase	374	U/l
HBsAg	neg.	
anti-HBc	pos.	
HBeAg	neg.	
anti-HBe	pos.	
<i>Chirurg</i>		
HBsAg	pos.	
anti-HBs	neg.	

**Tabel 7.** Referentiewaarden

Bepaling	Referentie-interval	Eenheid
<i>serum/plasma</i>		
Glucose, nuchter	3,8-6,4	mmol/l
Lactaat	0,6-2,4	mmol/l
Natrium	135-145	mmol/l
Kalium	3,6-4,9	mmol/l
Calcium	2,25-2,65	mmol/l
Chloride	95-108	mmol/l
Magnesium	0,70-1,00	mmol/l
Fosfaat	0,70-1,40	mmol/l
Osmolaliteit	280-300	mosmol/kg
Anion gap	7-16	mmol/l
Ammoniak	22-39	µmol/l
Kreatinine	60-110	µmol/l
Ureum	2,9-7,8	mmol/l
Alk. fosfatase	30-120	U/l
Amylase	<220	U/l
ASAT	<40	U/l
ALAT	<45	U/l
LD	<450	U/l
γ-GT	<45	U/l
Bilirubine	<13	µmol/l
Cholesterol	3,30-6,50	mmol/l
Triglyceriden	<2,0	mmol/l
Albumine	34-50	g/l
<i>Arterieel bloed</i>		
pH	7,35-7,45	
pCO <sub>2</sub>	4,7-6,0	kPa
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22-27	mmol/l
pO <sub>2</sub>	9,3-13,3	kPa
Zuurstof-saturatie	94	%
<i>Urine, kwalitatief</i>		
Glucose	neg.	
Ketonlichamen	neg.	
<i>Urine, 24-uurs</i>		
Volume	800-1500	ml
Eiwit	<0,200	g/dag
Natrium	>20	mmol/l
Osmolaliteit	300-900	mosmol/kg
Amylase	<700	U/l

- c. Hoe beoordeelt u de hepatitis B-status van de patiënt en van de chirurg? Is er sprake van besmettingsrisico?
- d. Wanneer is het zinvol om een anti-HBs-titer te bepalen?
- e. Het personeel op uw laboratorium is gevaccineerd, maar 3 medewerkers gaven, ook bij hervaccinatie, geen respons op de vaccinatie. Hoe gaat u daarmee om bij evt. prikaccidenten bij deze medewerkers?

*Antwoorden vraag 6*

- a.  $\gamma$ -GT en AF zijn verhoogd bij posthepatische stuwings. Bilirubine kan ook verhoogd zijn maar is wat minder gevoelig. Verhoogde ALAT en ASAT wijzen op levercelverval.
- b. Bepaling van geconjugeerd bilirubine in serum en kwalitatieve bepaling van urobilinogeen en bilirubine in de urine. Geconjugeerd bilirubine in serum is verhoogd bij posthepatische en normaal bij prehepatische hyperbilirubinemie. Bij posthepatische hyperbilirubinemie is de geconjugeerde bilirubine in het algemeen >50% van totaal bilirubine, een geconjugeerd bilirubine <25% van totaal bilirubine wordt als normaal beschouwd. Bij een hepatische hyperbilirubinemie wordt afhankelijk van de oorzaak een verhoogde of een normale uitslag gevonden voor geconjugeerd bilirubine. Bij een prehepatische hyperbilirubinemie is de urine bilirubine negatief en de urobilinogeen verhoogd. Bij

een hepatische hyperbilirubinemie wordt afhankelijk van de oorzaak een normale of verhoogde bilirubine in urine gevonden en een normale, verhoogde of verlaagde urobilinogeen (een verlaagde urobilinogeen is met een kwalitatieve test niet te onderscheiden van een normale urobilinogeen). Bij een posthepatische hyperbilirubinemie wordt een verhoogde bilirubine in urine gevonden en een normale of verlaagde urobilinogeen (afhankelijke van de mate van obstructie).

- c. Bij de patiënt zijn zowel anti-HBc als anti-HBe positief, wat aangeeft dat de patiënt in het verleden een hepatitis B infectie heeft doorgemaakt. Er is geen besmettingsrisico. De chirurg is positief voor HBsAg, wat aangeeft dat zij momenteel besmet is met het hepatitis B virus. Er is (nog) geen anti-HBs gevormd waardoor de chirurg besmettelijk is voor anderen. Verder onderzoek om na te gaan of het een acute of chronische infectie betreft en naar eventueel dragerschap zijn nodig.
- d. Bij het vaststellen van de immuniteit. Anti-HBs kan opgewekt worden na een doorgemaakte hepatitis B infectie of na vaccinatie. Bij een titer > 100 IE/l zal de immuniteit langdurig zijn.
- e. Non-responders moeten worden beschouwd als niet-immuun voor hepatitis B. Deze medewerkers moeten meegedeeld worden dat ze bij een prikaccident dienen te handelen als zijnde niet-gevacineerd en dient het in het ziekenhuis aanwezige prikaccidenten-protocol gevolgd te worden.

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 122-128

## Examen Endocrinologie, Metabolisme en Diversen\*

### Vraag 1

U wordt gebeld door mevr. K., 18 jaar en in opleiding tot kapster. Zij heeft de volgende vraag: Sinds een half jaar is zij onder behandeling bij een homeopaat wegens een chronisch eczeem aan haar beide handen. Nu heeft zij van een collega gehoord dat dit zou kunnen komen door een allergie voor "cremespoelingen". Haar vriend die ook allergisch is (hij heeft astma) zei dat ze dat "met gemak kunnen onderzoeken in het bloed".

- a. Haar vraag is of dat bij haar ook kan. Wat is uw reactie op de vraag van mevr. K (onderbouw uw antwoord).

- b. Het bloedonderzoek van de vriend van mevr. K. laat het volgende zien: totaal IgE: verhoogd (> 100 kU/l); inhalatiepanel (phadiatop): zwak positief; uitsplitsing (huisstofmijt, grassen, bomen, kruiden, schimmels, kat, hond, paard): negatief. Zijn huisarts belt op en stelt dat een dergelijke uitslag onmogelijk is. Hier heeft "vast en zeker het laboratorium alweer een fout gemaakt, een verwisseling of zo". Op aandringen van de huisarts is de patiënt opnieuw geprikt. De uitslagen van de 2<sup>e</sup> reeks bepalingen zijn echter identiek aan die van de eerste. De huisarts vraagt u om de uitslag te interpreteren: hoe kan het totaal IgE zo hoog zijn terwijl de phadiatop slechts zwak positief is en waarom is de uitsplitsing van allergenen negatief bij een positieve screening?
- c. Nu de huisarts u toch aan de lijn heeft, vraagt hij om uw advies bij een andere patiënt: het betreft een jongetje van 3 jaar dat astmatisch is en ernstige "dauwworm" (atopisch eczeem) heeft. Ook zijn oudere zusje en vader zijn ernstig allergisch

\*: Het examen omvat 5 open vragen met elk 5 subvragen, één keuzevraag met 10 subvragen en een lijst met referentiewaarden. De score is als volgt: voor elk van de 25 open items maximaal 4 punten; voor elk der items van de keuzevraag met één-regelige toelichting maximaal 2 punten. De maximale score is dus 120 punten. Men is geslaagd als men 67 of meer punten behaalt én voor geen der vragen minder dan 9 punten is behaald.



- Tertiaire hyperthyreoïdie zeer zeldzaam
  - Thyreotoxicose factitia: thyreotoxicose t.g.v. medicatie of voeding
- (NB: lithium, vaak gebruikt bij manische depressie, veroorzaakt een hypothyreoïdie!)

- b. Verdunning van fT4 heeft invloed op de eiwitbinding en kan dus niet gebruikt worden om de werkelijke waarde te vinden. Eventueel kan een andere methode gebruikt worden. Heparine *in vivo* beïnvloedt de fT4 waarde door verhoging van de activiteit van het lipoproteïne lipase. Dit verhoogt de concentratie van vrije vetzuren die het T4 verdringen van zijn eiwitbinding. Heparine *in vitro* heeft geen invloed.
- c. Anti-TG en anti-TPO zijn vaak positief bij de meeste schildklierandoeningen en hebben geringe waarde. Vooral bij de ziekte van Hashimoto zijn de spiegels sterk verhoogd. Hierbij is anti-TPO specifiek dan anti-TG. Verhoogde waarden in de zwangerschap zijn gecorreleerd aan een verhoogde kans op complicaties, zoals abortus e.d. Antistoffen tegen de TSH receptor kunnen de placenta passeren en dus de schildklierstatus van de foetus beïnvloeden. Zijn deze aantoonbaar in de moeder dan is frequente obstetrische controle noodzakelijk. Tenslotte zijn er ook nog schildklierinhiberende antistoffen.
- d. De schildklierstatus van de neonat wordt beïnvloed door de thyreostatica en de TSH receptor antistoffen die beide de placenta passeren. Levothyroxine, anti-TPO en anti-TG passeren de placenta niet. Zowel een hypo- als een hyperthyreoïdie en zelfs een eu-thyreoïdie is dus mogelijk.
- e. De hieprisk screening is o.a. gericht op opsporing van CHT (congenitale hypothyreoïdie), niet op hyperthyreoïdie. Bij rapportage van de resultaten zal een hyperthyreoïdie waarschijnlijk gemist worden. Beter is het dus om direct het serum te onderzoeken op TSH.

### Vraag 3

- a. U ontvangt bloed van een 30 jarige patiënt voor de bepaling van calcium, fosfaat en PTH. Kies uit de hieronder genoemde mogelijke diagnoses (1 t/m 6) de meest waarschijnlijke bij elk van de vier (A t/m D) combinaties van uitslagen. Motiveer uw antwoord.
  - Uitslag A: calcium verlaagd, fosfaat verhoogd, PTH verlaagd
  - Uitslag B: calcium verhoogd, fosfaat verhoogd, PTH verlaagd
  - Uitslag C: calcium normaal tot verlaagd, fosfaat verhoogd, PTH verhoogd
  - Uitslag D: calcium verlaagd, fosfaat verhoogd, PTH verhoogd

Mogelijke diagnoses:  
 Diagnose 1: Hypoparathyreoïdie  
 Diagnose 2: Pseudohypoparathyreoïdie  
 Diagnose 3: Primaire Hyperparathyreoïdie  
 Diagnose 4: Secundaire Hyperparathyreoïdie t.g.v. chronische nierinsufficiëntie (GFR < 25 ml/min)

Diagnose 5: Secundaire Hyperparathyreoïdie t.g.v. vitamine D tekort

Diagnose 6: Maligne aandoening

- b. 1. Een patiënte presenteert zich met polyurie, dorst, misselijkheid, gebrek aan eetlust, moeheid en spierzwakte. Er is sprake van verlaagde neuromusculaire prikkelbaarheid met als gevolg hypotonie en obstipatie. Nierfunctie is normaal. Er bestaat een lichte metabole acidose. Wat is volgens u de meest waarschijnlijke oorzaak?  
 2. Om de diagnose te onderbouwen worden de volgende parameters bepaald: PTH (is verlaagd), calcium (is verlaagd), fosfaat (is verlaagd) en chloride (is verhoogd). Indien u zeker bent van uw diagnose op basis van boven genoemde anamnese, welke 2 uitslagen kloppen dan niet bij die diagnose?
- c. Een 13-jarig Iraans Islamitisch meisje wordt verdacht van jeugdreuma en naar de polikliniek Reumatologie verwezen. Patiëntje woont sinds 5 jaren in Nederland. Sinds 2 jaar klaagt zij over pijn in polsen, knieën en enkels. Verder heeft zij last van spierpijn in de bovenbenen. Er werd een gezond ogend, volgens de leef- en kleedgewoonten gesluierd en dik gekleed meisje gezien met zwellingen van de linker enkel en ontstekingsverschijnselen aan knieën en rechter pols. Zij had moeite met lopen. Van de moeder die haar begeleidde werd vernomen dat patiëntje niet buiten mocht spelen. Bij labonderzoek bleken BSE, lever-, nier- en schildklierparameters en eiwitspectrum normaal. IgM-reumafactor en ANF niet aantoonbaar. Alkalische fosfatase is viervoudig verhoogd ten opzichte van de voor de leeftijd van het kind geldende bovenste referentiewaarde. Serumcalcium laag normaal bij een normale albumineconcentratie, maar de uitscheiding in urine extreem laag. De concentratie van fosfaat in serum was verlaagd. Wat is volgens u de meest waarschijnlijke diagnose en welke 2 laboratoriumbepalingen zou u willen doen om die diagnose te ondersteunen? Motiveer uw antwoord.
- d. Een goede lineariteit van verdunningen van monsters met hoge concentraties PTH-fragmenten, welke kunnen voorkomen bij dialysepatiënten, kan een kwaliteitscriterium zijn voor een PTH-assay die beoogt uitsluitend biologisch actief intact PTH 1-84 te meten. Er zijn meerdere sandwich assays op de markt. Er zijn zowel een- als tweestaps assays die van verschillende catcher antibodies gebruik maken. Deze zijn óf tegen de C-terminale óf tegen de N-terminale kant van het PTH molecuul gericht. Wat is volgens u, met het oog op het verkrijgen van een goede lineariteit, het voordeel van een tweestaps assay die gebruik maakt van een catcher antibody tegen de N-terminale kant van het PTH molecuul?
- e. Bij een patiënt wordt de diagnose "pseudohypoparathyreoïdie" gesteld. De volgende laboratoriumbepalingen worden verricht: PTH, 25-OH Vitamine D en 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamine D. Geef van ieder



van de parameters aan of de uitslag, bij normaal dieet en voldoende zonlicht, verhoogd, verlaagd dan wel normaal zal zijn. Licht uw antwoord toe.

*Antwoorden vraag 3*

a. Uitslag A: Hypoparathyreoïdie. Er is onvoldoende productie/secretie van PTH bijvoorbeeld t.g.v. operatie, auto-immuniteit, ernstig Mg tekort waardoor verminderde mobilisatie van calcium uit bot, verminderde remming van de terugresorptie in de nier en verminderde opname van calcium uit de darm.

Uitslag B: Maligne aandoening. Door metastasering naar bot wordt calcium gemobiliseerd. Hierdoor wordt de PTH-secretie geremd en neemt de terugresorptie van fosfaat in de nier toe.

Uitslag C: Secundaire Hyperparathyreoïdie t.g.v. chronische nierinsufficiëntie. Omdat de nierfunctie dramatisch is afgenomen, daalt de excretie van fosfaat. De concentratie in bloed neemt derhalve toe. T.g.v. de hoge fosfaatconcentratie wordt calcium "ingevangen" en precipiteert CaHPO<sub>4</sub> o.a. in bot. Hierdoor neemt de calciumconcentratie af. T.g.v. verlies van nierparenchym neemt de vorming van 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D af. Een derde oorzaak voor de verlaagde calciumconcentratie is de afgenomen absorptie uit de darm. Er ontstaat secundaire hyperparathyreoïdie. Ondanks de steeds verder oplopende concentratie van PTH kan fosfaat onvoldoende worden uitgescheiden en ontstaat permanente hyperfosfatemie.

Uitslag D: Pseudohypoparathyreoïdie. Weefsels zijn ongevoelig voor PTH waardoor met name verminderd calcium uit bot wordt gemobiliseerd en een verminderde terugresorptie van calcium in de nier plaats vindt.

b. 1. De kliniek past bij hypercalciëmie.  
2. Calcium moet verhoogd zijn. PTH moet verhoogd zijn. Verhoogd calcium en verlaagd fosfaat passen bij primaire hyperparathyreoïdie (PHP). Indien (PHP) inderdaad de oorzaak is van de hypercalciëmie dan past daar de verhoogde concentratie van chloride bij. Bij PHP is er neiging tot hyperchloremische acidose. PTH remt de secretie van H<sup>+</sup> en stimuleert de terugresorptie van chloride.

c. Rachitis met secundaire hyperparathyreoïdie op basis van tekort aan actief vitamine D [1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D]. De bepaling van PTH en van 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D [of van 25-OH Vitamine D aangezien de nierfunctie normaal is] kunnen de diagnose onderbouwen. PTH zal verhoogd zijn en vitamine D verlaagd. Omdat het kind weinig zonlicht krijgt wordt onvoldoende vitamine D gevormd. Waarschijnlijk zal ook de voeding onvoldoende vitamine D bevatten. Dit heeft een verminderde opname van Calcium tot gevolg waardoor PTH stijgt. Er ontstaat een secundaire hyperparathyreoïdie die leidt tot verminderde mineralisatie van het bot welke een verklaring vormt voor de klinische verschijnselen. Theoretisch kan een vitamine D receptor defect ook.

d. Voordeel is dat de grote hoeveelheden midmoleculaire en C-terminale fragmenten die bij dialyse-

**Referentiewaardentabel** t.b.v het examen Endocrinologie, Metabolisme en Diversen

Bepaling	Eenheid	Referentieinterval
<i>Serum/plasma</i>		
Glucose(nuchter)	mmol/l	3,8-6,4
Lactaat	mmol/l	0,6-2,4
Natrium	mmol/l	135-145
Kalium	mmol/l	3,6-4,9
Calcium	mmol/l	2,25-2,65
Chloride	mmol/l	95-108
Magnesium	mmol/l	0,70-1,00
Fosfaat	mmol/l	0,70-1,40
Osmolaliteit	mosmol/kg	280-300
Anion gap	mmol/l	7-16
Ammoniak	µmol/l	22-39
Kreatinine	µmol/l	60-110
Ureum	mmol/l	2,9-7,8
Alk. fosfatase	U/l	30-120
Amylase	U/l	<220
ASAT	U/l	<40
ALAT	U/l	<45
LD	U/l	<450
γ-GT	U/l	<45
Bilirubine	µmol/l	3,30-6,50
Triglyceriden	mmol/l	<2,0
HDL-Cholesterol	mmol/l	0,9-2,0
CRP	mg/l	<10
Albumine	g/l	34-50
IgE totaal	kU/l	10 (niet-rokers) resp 20 (rokers)
Allergeenspec.IgE	kU/l	<0,4
PSA(40-50j.)	µg/l	<3,0
50-60 j.	µg/l	<3,5
60-70 j.	µg/l	<4,0
F/T	PSA	>0,20
Cortisol (ochtend)	µmol/l	0,20-0,65
(middag)	µmol/l	0,10-0,35
Vrij T4	pmol/l	9-23
TSH	mU/l	0,35-5,0
PTH	pmol/l	<15
<i>Bloedbeeld</i>		
Hb 1-3dg	mmol/l	8,4-12
0-6mnd	mmol/l	5,5-7,5
Ht m		0,41-0,50
v		0,36-0,47
Leukocyten	aantal/l	4,3-10x10 <sup>9</sup>
segmenkernigen	%	40-72
lymfocyten	%	20-45
monocyten	%	3-10
staafkernigen	%	<3%
<i>Arterieel bloed</i>		
pH		7,35-7,45
pCO <sub>2</sub>	kPa	4,7-6,0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmol/l	22-27
pO <sub>2</sub>	kPa	9,3-13,3
Zuurstofsaturatie	%	>94
<i>Urine, kwalitatief</i>		
Glucose		neg.
Ketonlichamen		neg.

patiënten circuleren niet door het catcher antibody worden gebonden. Zij worden na de eerste incubatiestap weggewassen. Interferentie van deze fragmenten is daardoor uitgesloten. Indien het catcher antibody gericht is tegen het C-terminale uiteinde worden naast de intacte PTH-moleculen ook de C-fragmenten gebonden. Bij dialysepatiënten is de concentratie van intact PTH een fractie van die van de fragmenten. Het totale aantal bindingsplaatsen (hoeveelheid antilichamen op de vaste drager) moet in dat geval erg hoog zijn. Antilichamen vormen een kostbaar onderdeel van de assay. De fabrikant zal geneigd zijn niet meer catcher antibodies dan “nodig” in de kit toe te passen.

- e. Bij pseudohypoparathyreoidie is er sprake van onvoeligheid voor PTH van met name bot en nier. Daardoor is calcium laag en PTH hoog. Ondanks de hoge concentratie van PTH wordt onvoldoende  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamine D gevormd. De concentratie zal verlaagd zijn terwijl die van  $25(\text{OH})$  Vitamine D normaal zal zijn.

#### Vraag 4

Van dezelfde patiënt komen twee buizen bloed binnen op het laboratorium: een buis zonder anticoagulans en een buis met EDTA als anticoagulans. De bloedkoek in de serumbuis is omgeven door een wit-rose vloeistof. Na afdraaien blijkt het serum/plasma melkwit van kleur; vooral op de meniscus zit er een dikke witte laag. Men decanteert het serum/plasma in een analysercupje en vindt voor serum een triglyceridenconcentratie van 15 mmol/l en voor het plasma een triglyceridenconcentratie van 18,3 mmol/l (routinematig gebruikt men voor het bepalen van triglyceriden in plasma overigens steeds een buis zonder anticoagulans). De HDL-chol concentratie, bepaald met de wolframaat/Mg methode, is 3,30 mmol/l, de  $\text{Na}^+$  concentratie is 120 mmol/l, de plasma glucose concentratie is 12,8 mmol/l en ook de bilirubine concentratie is verhoogd. De klinisch chemicus vindt het verschil tussen plasma en serum dat overigens toevallig is ontdekt nogal groot. Er wordt daarom opnieuw een analyse uitgevoerd waarbij het serum/plasma monster zowel onverdund als 10 keer verdund wordt ingezet. De uitslagen voor triglyceriden in de onverdunde monsters liggen in de buurt van de bovenvermelde waarden in overeenstemming met een VC van de triglyceridenbepaling van slechts 2%. Na 10 keer verdunding (en correctie) blijken de triglyceridenwaarden nu echter op 171 en 152 mmol/l te liggen voor plasma respectievelijk serum.

- Met welk ziektebeeld in de lipidenstofwisseling hebben we hier te doen? Is dit beeld ook geassocieerd met een bepaalde ziekte(n) en een verhoogd risico op een bepaalde ziekte(n)?
- Welke specifieke (moleculair) diagnostische mogelijkheden zijn er in dit geval? Is hier de zg. Friedewald berekening geldig?
- Acht u in het licht van de herhaalde plasma triglyceridenconcentratie de uitslag van HDL-cholesterol betrouwbaar en waarom?
- Hoe verklaart u het enorme effect van verdunding op de triglyceridenconcentratie?

- e. Welke andere fouten in de (pre)-analytische fase zijn er hier gemaakt?

#### Antwoorden vraag 4

- Er is sprake van een extreme hypertriglyceridemie met chylomicronemie tgv 1) familiale lipoproteïne lipase deficiëntie of 2) hypertriglyceridemie (type V). Deze ziektebeelden zijn niet direct geassocieerd met een vergroot risico op arteriosclerose maar wel met een verhoogd risico op pancreatitis.
- Het is zinvol om ook de serum cholesterolconcentratie te bepalen. Daarnaast dient men een chylomicron test te doen (24 h bewaren in de koelkast). Bij het helder worden van het serum/plasma na 24 h waarbij alleen op de meniscus een vetlaag drijft, is de kans op type I groot, zeker bij een normaal serum cholesterolgehalte. Bij een redelijk tot sterk verhoogd cholesterol is de kans op type V groter. Statistisch gezien komt type V veel vaker voor, het is niet direct een primaire ziekte. Meer duidelijkheid verkrijgt men door het bepalen van lipoproteïne lipase (in postheparine plasma of in een vetweefselbiopt). Moleculaire diagnostiek is hier niet echt een oplossing, vooral niet vanwege het grote aantal polymorfismen in het gen voor LPL en de sterke interactie tussen genetische aanleg en leefgewoonten c.q. secundaire ziekten. De Friedewald berekening is hier niet geldig omdat deze slechts betrouwbaar is tot een serum triglyceridengehalte van ongeveer 4 tot 8 mmol/l.
- De hoogte van HDL-chol is omgekeerd gecorreleerd met die van de plasma/serum triglyceriden. Een HDL-chol concentratie van 3.30 mmol/l is dan onwaarschijnlijk. Deze is mogelijk foutief tgv interferentie van niet geprecipiteerde VLDL en LDL.
- Een onderdeel van de aantonningsreactie is enzymatische hydrolyse van de triglyceriden. Door de hoge substraatconcentratie is de reactie in het begin erg snel; de geaccumuleerde FFA moeten worden weggevangen anders stopt de reactie. Enige tijd kan dan de uitslag van de test extreem laag zijn. Door sterkere verdunding treedt dit effect niet (meer) op.
- Het decanteren mag niet, de chylomicronen blijven merendeels achter in de buis. Men dient met een spatel of stokje eerst de chylomicronen voorzichtig homogeen te mixen met de rest van de lipoproteïnen in het plasma of serum.  
- Door het gebruik van serum plakken de chylomicronen aan het stolsel, bij plasma is dit afwezig. Anderzijds geeft plasma een paar % hogere waarden.  
- Het natriumgehalte is extreem laag, dit heeft geen klinische maar analytische betekenis. Het vetgehalte is zo groot dat >10% van het aangezogen volume uit vet bestaat. In principe wordt er dus maar 90% van het plasmavolume gemonsterd.  
- De hoogte van de plasma glucose concentratie zou diabetes kunnen inhouden. Diabetes is inderdaad een van de factoren die de VLDL synthese kan verhogen en waarbij LPL verlaagd is.

Anderzijds is de hyperlipidemie zo extreem dat men ook hier moet onderzoeken of er sprake is van interferentie in de bepaling tgv een vergrote troebeling. Het inzetten van een verdunningsreeks is hierbij aangewezen. Hetzelfde geldt voor de bilirubine uitslag. Mogelijk bevat het reagens reeds lipasen en detergentia om troebeling tgv lipemie op te helderen?

### Vraag 5

Een meisje wordt geboren na een zwangerschap van 36 weken als een van een tweeling na IVF. De bevalling werd ingeleid in verband met leverfunctiestoornissen bij de moeder. Het geboortegewicht is 2340 g. Bloedbeeld: Hb 9,8 mmol/l; Ht 0,45; leukocyten:  $7,5 \times 10^9/l$ . Het kind gaat naar huis, maar wordt na 4 dagen weer opgenomen met onregelmatige ademhaling en schokkende bewegingen. Het wordt toenemend hypotoon tot comateus. Bij opname vindt u de volgende laboratoriumuitslagen:

Hb	8,6	mmol/l
Ht	0,41	
leukocyten	$2,4 \times 10^9/l$	
lymfocyten	53%	
segmentkernigen	42%	
monocyten	3%	
staafkernigen	2%	
Natrium	140	mmol/l
Kalium	5,6	mmol/l
Chloride	97	mmol/l
Calcium	1,61	mmol/l
ASAT	86	U/l
ALAT	7	U/l
CRP	2	mg/l

Bloedgasanalyse (arterieel bloed):

pH	7,27	
pCO <sub>2</sub>	4,3	kPa
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	16	mmol/l
pO <sub>2</sub>	9,5	kPa
O <sub>2</sub> saturatie	92%	

- Interpreteer de resultaten van de bloedgasanalyse. Bereken de anion-gap. Wat is uw conclusie? Welke bepalingen uit het repertoire metabool vooronderzoek laat u naar aanleiding van uw bevindingen inzetten?
- Hoe interpreteert u de waarde voor het leukocytenaantal?
- De kinderarts is zo verstandig ook CITO het ammoniak te laten bepalen. De uitvoerend analist rapporteert u een met de ammonia checker gevonden uitslag van  $> 286 \mu\text{mol/l}$ . Wat doet u naar aanleiding hiervan?
- Uiteindelijk blijkt er sprake van een sterke hyperammonieëmie: ammoniak  $2520 \mu\text{mol/l}$ . Op welke groep van metabole stoornissen wijst deze combinatie van bevindingen?
- Met welke bepalingen uit de basis diagnostiek bevestigt u de diagnose? Motiveer uw keuze. Is er een indicatie voor enzymonderzoek?

### Antwoorden vraag 5

- Er is sprake van een metabole acidose, met een verhoogde anion gap van 27 mmol/l. Aanvullend metabool vooronderzoek is er op gericht een aanwijzing voor het ontbrekende anion te vinden. Lactaat en  $\beta$ -hydroxyboterzuur in plasma dienen bepaald te worden naast de pH en de ketonlichamen in urine.
- Het leukocytenaantal was normaal bij geboorte, maar sterk gedaald bij opname. Dit lage leukocytenaantal kan wijzen op een sepsis, maar de CRP spiegel is normaal. Het wijst in dit geval op een stoornis in het organische zuren metabolisme. Bij organoacidemieën wordt dikwijls een leukopenie gevonden, waarschijnlijk als gevolg van een remming in de aanmaak van witte bloedcellen in het beenmerg.
- In verband met het beleid ten aanzien van de behandeling is het voor de kinderarts essentieel te weten hoe hoog de ammoniakconcentratie echt is. De gerapporteerde waarde van  $>286 \mu\text{mol/l}$  is de bovengrens van het meetbereik van de ammonia-checker. U belt CITO de kinderarts met de voorlopige uitslag. De bepaling dient verdund ingezet te worden en de exacte waarde dient zo snel mogelijk aan de kinderarts te worden gerapporteerd.
- De combinatie van metabole acidose, leukopenie en verhoogd ammoniak wijst op een stoornis in het metabolisme van organische zuren. De meest waarschijnlijke diagnose is een methylmalonacidemie, een propionacidemie of een isovaleriaanacidemie.
- De sleutelbepaling die tot de diagnose leidt is die van organische zuren in urine m.b.v. GC/MS. Aanvullend dien ook de aminozuren (hoog ammoniak!) en het carnitine en acylcarnitine (carnitinedeficiëntie, uitgangswaarden voor carnitinetherapie) bepaald te worden. Wanneer de individuele acylcarnitines bepaald worden met bijvoorbeeld LC/MS, kan deze bepaling op zichzelf ook een aanwijzing geven voor de diagnose. Het is raadzaam de diagnose enzymatisch te laten bevestigen. Verreweg de meeste organoacidemieën zijn zeer moeilijk te behandelen erfelijke aandoeningen met een herhalingskans van 25%. De enzymbepaling vormt vaak de basis voor prenatale diagnostiek

### Vraag 6.

Geef bij de volgende beweringen aan of ze juist of onjuist zijn, en voorzie het antwoord van een korte toelichting.

- Bij een thans 57-jarige patiënt bij wie het rectaal toucher geen afwijkingen aan het licht brengt, zijn de volgende laboratoriumresultaten gevonden: 1995: Totaal (t) PSA: 3,2  $\mu\text{g/l}$ ; 1996: tPSA: 3,7; 1997: tPSA: 4,1; 1998: tPSA: 4,3; bij biopsie geen afwijkingen; 1999: tPSA: 5,0  $\mu\text{g/l}$ ; 2000: tPSA: 5,9  $\mu\text{g/l}$ ; fPSA: 0,53  $\mu\text{g/l}$ . Deze uitslagen wijzen op een maligniteit in de prostaat.
- Met het stijgen van de leeftijd neemt het aantal follikels in het ovarium af. Ook de grootte van het ovarium neemt af en het oppervlak wordt sterk ge-

rimpeld. De productie van oestradiol door het ovarium loopt sterk terug. Vanwege de wens de jarenlange orale anticonceptie te staken kan de vraag of een patiënte reeds in de menopauze is afdoende beantwoord worden met de bepaling van oestradiol na staking van de orale anticonceptie.

- c. Voor de differentiatie tussen echte (centrale of complete) pubertas praecox en pseudo pubertas praecox kan worden volstaan met meting van de basale concentraties van LH en FSH.
- d. Bij een patiënte met hirsutisme heeft bepaling van DHEA voorkeur boven die van DHEAS.
- e. Een normaal TSH sluit pathologie van de schildklieras uit.
- f. Bij het syndroom van Klinefelter is de spermatogenese gestoord, doch de functie van de Leydig cellen intact.
- g. Bij een patiënt met een cortisolspiegel van 0,1  $\mu\text{mol/l}$  om 8.00 u 's ochtends is een ACTH test noodzakelijk om de diagnose bijnierinsufficiëntie te stellen.
- h. Bij een kind van 4 jaar met puberteitskenmerken behoort een LHRH test tot de standaard laboratoriumdiagnostiek.
- i. Een prolactinoom is de hypofysetumor die van alle hypofysetumoren het meest in aanmerking komt voor medicamenteuze therapie.
- j. 25-OH-Vitamine D wordt normaliter snel in de lever omgezet in 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamine D.

#### Antwoorden vraag 6

- a. Juist. Zowel de stijging van het totaal PSA als de

F/T ratio in het laatste monster wijzen op maligniteit.

- b. Onjuist. Bij beginnende menopauze overlap van oestradiol met premenopauzale waarden. Daarom 2x FSH met enige maanden tussenruimte.
- c. Onjuist. Basale spiegels geven overlap. Een GnRH-test geeft de meeste informatie om de rijpheid van de hypothalamus-hypofyse-gonadenas na te gaan. Meer gevoelige tests maken in de toekomst de GnRH test mogelijk overbodig voor deze indicatie.
- d. Onjuist. DHEA wordt ritmisch afgegeven. DHEAS niet en is een betere maat.
- e. Onjuist. Bij hypofysaire en hypothalamische vormen van hypo- en hyperthyreoïdie en het lage T3 syndroom is het TSH vaak normaal bij afwijkende FT<sub>4</sub>.
- f. Onjuist. Vaak is de Leydigcel functie ook duidelijk gestoord (verlaagde testosteronspiegel).
- g. Juist. Recente literatuur geeft aan dat bij een cortisol kleiner dan 0,08  $\mu\text{mol/l}$  een bijnierinsufficiëntie bewezen is en geen ACTH test noodzakelijk is. Boven deze waarde is een ACTH test dus noodzakelijk.
- h. Juist. Indien een puberale respons van LH en FSH op LHRH plaatsvindt is dit bewijzend voor een centrale (=complete) pubertas praecox.
- i. Juist. De meeste prolactinomen kunnen medicamenteus goed behandeld worden (zowel daling/normalisatie van de prolactinespiegel als reductie van de grootte van de tumor).
- j. Onjuist. Omzetting vindt in de nier plaats.