

Algemene Klinische Chemie 2008

Vraag 1

Een 35-jarige vrouw presenteert zich bij de huisarts met sinds een viertal uren bestaande retrosternale pijn op de borst en sinds langere tijd bestaande klachten van dyspneu en vermoeidheid. De huisarts besluit een routine ECG te laten maken. Omdat het ECG geen afwijkingen laat zien besluit hij bloedonderzoek te laten verrichten gericht op cardiale problematiek (onderstaande tabel; 13:36 uur). Nadat de huisarts door het laboratorium telefonisch op de hoogte is gesteld van de verhoogde cardiaal troponine-I (cTnI) concentratie (0,24 µg/l), wordt patiënte direct ingestuurd naar de Spoedeisende Hulp (SEH). Het ECG is bij herhaling op de SEH normaal. Uitgebreider laboratoriumonderzoek (tabel; 20:04 uur) laat geen afwijkingen zien behalve de nog steeds verhoogde cTnI concentratie en een licht verhoogd aantal leukocyten. De conventionele thoraxopname laat geen afwijkingen zien.

Test	13:36 uur	20:04 uur	Eenheid
Natrium		139	mmol/l
Kalium		4,0	mmol/l
Ureum		3,3	mmol/l
Kreatinine		61	µmol/l
ASAT		18	U/l
ALAT		19	U/l
LD		302	U/l
CK		62	U/l
Troponine-I	0,24	0,30	µg/l
BNP	19	20	ng/l
Glucose, niet nuchter	4,5	7,9	mmol/l
CRP		4,7	mg/l
Leukocyten		13,4	10 ⁹ /l
Hemoglobine	8,6	8,7	mmol/l

- Zijn de twee troponineconcentraties significant verschillend? Bereken hiertoe het kritisch verschil. Aanname: analytische variatiecoëfficiënt = 8%; intra-individuele biologische variatiecoëfficiënt = 20%.
- De arts neemt contact met u op om aan te geven dat beide troponineresultaten bij deze patiënt niet juist zijn omdat ASAT, LD en CK niet afwijkend zijn. Wat is uw reactie ten aanzien van de diagnose Acuut Myocard Infarct (AMI)?
- Noem 4 mogelijke (patho)fysiologische oorzaken (naast AMI) van een verhoogde troponineconcentratie.
- Bij de validatie van een troponinebepaling is het van belang om inzicht te hebben in de zogenaamde

functionele detectielimiet (Limits of Quantitation) in tegenstelling tot de analytische detectielimiet (Limits of Blank).

- Hoe worden in het algemeen beide limieten vastgesteld?
 - Wanneer is in het algemeen de functionele detectielimiet van belang?
 - Hoe is bij een troponinebepaling de klinische beslissgrens gedefinieerd in relatie tot de functionele detectielimiet?
- e) Noem drie verschillen tussen de troponine I en troponine T bepaling?

Antwoorden Vraag 1

- a) $SD(\text{meting 1}) = VC * 0,24 / 100$
 $SD_{\text{totaal}}(\text{meting 1}) = \text{SQRT}((SD_{\text{analytisch}}^2) + (SD_{\text{biologisch}}^2)) = 0,052$
 Kritisch verschil = $1,96 * \text{SQRT}(2) * SD_{\text{totaal}} = 2,77 * SD_{\text{totaal}} = 0,14$

De factor 1,96 betreft het 95% betrouwbaarheidsinterval en de factor SQRT(2) betreft de SD_{totaal} (meting 2) die gelijkgesteld kan worden aan SD_{totaal} (meting 1).

Troponine concentraties binnen het bereik $0,24 \pm 0,14$ (0,10 – 0,38) zijn niet significant verschillend. De concentratie 0,30 valt binnen dit bereik.

- De afwezigheid van een verhoogde ASAT, LD en/of CK activiteit is geen argument dat pleit tegen ACS. Een goed argument zou zijn dat bij de diagnose ACS sprake dient te zijn van een stijging of daling van de troponine concentratie in seriëel afgenomen bloedmonsters (minimaal twee) met een tijdsinterval van minimaal 6 uur. In deze casus is er geen sprake van een significant stijging of daling.
- Instabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, myocarditis, longembolie, amyloidose, hemochromatose, hersenbloeding, beroerte, gedilateerde cardiomyopathie, hartfalen, endocarditis, pericarditis, vasculaire chirurgie, cardiotoxiciteit, sepsis, nierfalen, reanimatie, harttrauma, ernstige brandwonden, duursport.
- De analytische detectielimiet is de laagste concentratie die significant afwijkt van de waarde 0. De limiet wordt vastgesteld door het gemiddelde ruwe meetsignaal (bijv. n=10) van een nulcalibrator en de laagste niet-nulcalibrator uit te zetten tegen de concentratie. Uit deze calibratiecurve kan de analytische detectielimiet afgelezen worden. De concentratie die hoort bij het gemiddelde ruwe meetsignaal van de nulcalibrator ± 2 SD is de analytische detectielimiet.

De functionele detectielimiet is de laagste concentratie die nauwkeurig gemeten kan worden. Voor het vaststellen van deze limiet dient een precisie profiel (totale analytische variatiecoëfficiënt versus concentratie) opgenomen te worden. De functionele detectielimiet is de concentratie waarbij de VC 20% is.

- De functionele detectielimiet is van belang bij testen waarbij lage concentraties klinisch relevant zijn. Dit is het geval bij troponine: de klinische beslisgrens zit heel dicht tegen de detectielimiet aan.
 - De klinische beslisgrens is de functionele detectielimiet. Bij troponine wordt niet een grens van 20% maar een grens van 10% gehanteerd.
- e) - Standaardisatie: in tegenstelling tot troponine T zijn er meerdere leveranciers van de troponine I bepaling. De laatste bepaling is nog niet gestandaardiseerd waardoor resultaten van verschillende leveranciers niet goed vergelijkbaar zijn.
- Dynamiek: troponine I stijgt later en daalt ook weer sneller vanaf begin klachten dan troponine T.
 - Bij patiënten met nierinsufficiëntie komen licht verhoogde troponine T resultaten voor.

Vraag 2

De volgende laboratoriumresultaten zijn van een 32-jarige vrouw die een resectie van de dunne darm heeft ondergaan als gevolg van een mesenteriaaltrombose. Deze vrouw heeft zich meerdere malen op de polikliniek gemeld met een onbegrepen metabole acidose.

Test	Resultaat	Eenheid
Natrium	138	mmol/l
Kalium	2,6	mmol/l
Chloride	114	mmol/l
Kreatinine	72	µmol/l
Ketonen	neg.	
L-lactaat	1,0	mmol/l
D-lactaat	3,3	mmol/l
Bloedgas		
Bicarbonaat, actueel	8	mmol/l
Anion gap	19	mEq/l
Urine		
Ketonen	neg.	
D-lactaat	43	mmol/l

- a) Wat is de meest waarschijnlijke reden van de onbegrepen metabole acidose bij deze vrouw? Licht uw antwoord toe.
Is er een discrepantie tussen de mate van verlaging van de bicarbonaatconcentratie en de lactaatconcentratie in het plasma? Licht uw antwoord toe.
- b) Noem de vier meest voorkomende oorzaken van een ernstige metabole acidose.

Een 55-jarige man is in uw ziekenhuis opgenomen met klachten van dehydratie. Patiënt is bekend met de ziekte van Crohn en heeft ten gevolge hiervan al enige jaren een ileostoma. De laatste tijd is er sprake van veel secretie via dit stoma. Als medicatie gebruikt patiënt Lisinipril (een ACE-remmer). De volgende laboratoriumresultaten zijn in uw ZIS bekend:

Test	Resultaat 4 mnd eerder	Resultaat bij opname	Resultaat 2 dagen later	Eenheid
Natrium	141	135	146	mmol/l
Kalium	4,9	7,8	4,5	mmol/l
Chloride		105	114	mmol/l
Calcium	2,49	2,47	2,23	mmol/l
Magnesium		0,75	0,53	mmol/l
Fosfaat	0,89	2,47	0,58	mmol/l
Glucose, nuchter		5,5	7,8	mmol/l
Albumine	41	44	36	g/l
Kreatinine	91	271	97	µmol/l
Ureum	9,9	47,3	15,1	mmol/l
Bilirubine, totaal		7	8	µmol/l
AF		126	127	U/l
GGT		29	22	U/l
ASAT		16	14	U/l
ALAT		25	18	U/l
LD		216	211	U/l
CK		71		U/l
<i>Bloedgas</i>				
pH		7,23	7,37	
pCO ₂		3,7	4,1	kPa
pO ₂		15,1	13,2	kPa
Bicarbonaat, actueel		11	18	mmol/l
Base excess		-14,6	-6,2	mmol/l

- c) Beschrijf de zuur-base status van de patiënt bij opname en waardoor is deze ontstaan? Verklaar de lage pCO₂. Hoe verklaart u de hyperkaliëmie bij opname? Licht uw antwoord toe.
- d) Hoe verklaart u de relatief hoge ureumconcentratie bij opname in vergelijking met de kreatinineconcentratie. Noem twee andere oorzaken van een verhoging van de ureum/kreatinine ratio.
- e) De laboratoriumresultaten bij opname duiden op een acute nierinsufficiëntie. Geef van pre-, intra- en postrenale acute nierinsufficiëntie elk twee oorzaken. Wat is naar uw mening de oorzaak voor het nierfalen bij deze patiënt?

Antwoorden vraag 2

- a) Metabole lactaat acidose door overgroei van darmbacteriën. Op basis van de verlaging van de bicarbonaat concentratie tot 8 mmol/l zou een hogere D-lactaat concentratie verwacht worden dan de gevonden 3,3 mmol/l. De klaring van het D-lactaat door de nieren gaat zo snel dat de verlaging van de bicarbonaat concentratie door het geproduceerde lactaat niet overeenkomt met de gevonden plasma-waarde.
- b) Salicylaat vergiftiging, diabetische ketoacidose, nierfalen, lactaat acidose, diarree.
- c) Er is sprake van een metabole acidose deels respiratoir gecompenseerd. Deze kan worden verklaard door veel bicarbonaatverlies via het ileostoma. De hyperkaliëmie kan als volgt worden verklaard. Door de acidose wordt H⁺ in de lichaamscellen opgenomen en K⁺ uitgescheiden. Bij een acidose wordt in de nieren bij de opname van Na⁺ preferentieel H⁺ uitgescheiden ten koste van K⁺. Gebruik van ACE-remmer (lisonipril) veroorzaakt hypoaldosteronisme waardoor de terugresorptie van natrium ten koste van K⁺ en H⁺ wordt geremd waardoor de kalium concentratie stijgt.
- d) Bij nierfalen door volumedepletie zijn zowel de kreatinine en de ureum concentratie verhoogd en is de ureum/kreatinine ratio vaak verhoogd. Deze wordt veroorzaakt door een verhoogde terugresorptie van ureum in de nieren. Een verhoogde ureum/creatinine ratio wordt ook gevonden bij intestinale bloedingen, een eiwitrijk dieet, brandwonden en weefselbeschadiging en situaties waarbij er sprake is van een verhoogde afbraak van eiwitten zoals bijvoorbeeld bij sepsis en koorts het geval kan zijn.
- e) Oorzaken van acute nierinsufficiëntie kunnen in het algemeen onderscheiden worden in:
- prerenaal: ondervulling (bij shock, acute coronaire syndromen), occlusie nierarterie (o.a. bij embolie, arteriosclerose);
 - intrarenaal: microangiopathieën, glomerulaire en tubulaire afwijkingen (o.a. bij nefritis, door medicatie, kristallen, paraproteïne en ischemische necrose);
 - postrenaal: obstructie van urineafvoer (bij stenen, prostaathyperplasie of -tumor).
- De meest waarschijnlijke oorzaak van acuut nierfalen bij deze patiënt is een verminderde nierdoorbloeding ten gevolge van uitdroging/ondervulling (dus een prerenale acute nierinsufficiëntie).

Vraag 3

Een intensivist belt u om commentaar bij laboratoriumresultaten van een patiënt op zijn afdeling. Het betreft een patiënt die opgenomen is met een sepsis. Bloed en liquor kweken zijn inmiddels positief voor *N. meningitidis*, een meningococ.

Het gaat om de volgende resultaten:

Test	Resultaat	Eenheid
CH50	116	%
AP50	<10	%
Complement C3	1,2	g/l
Complement C4	0,20	g/l

- a) Interpreteer de resultaten. Vindt u de aanvraag terecht?
- b) Welk vervolgonderzoek adviseert u?
- c) Hieronder vindt u vier testen die in uw laboratorium kunnen worden aangevraagd. Geef voor iedere test een voorbeeld van een patiënt waarbij zo'n aanvraag terecht geplaatst wordt.
1. C1-esterase remmeractiviteit
 2. C1q bindingstest
 3. C1q antistoffen
 4. Mannose Binding Lectin (MBL)
- d) In uw laboratorium worden de immuunglobulines turbidimetrisch bepaald op een routine chemie-analyser. Het meetbereik van uw IgA assay is 0,50-8,00 g/l. U wordt gebeld door een arts over een resultaat waarbij IgA < 0,50 g/l is, en de overige immuunglobulines normaal zijn. Hij vraagt u of hij nu mag concluderen dat dit om een selectieve IgA-deficiëntie gaat. Wat antwoordt u en is er eventueel nog onderzoek dat u hem adviseert?

U wordt gebeld door een arts van de Spoedeisende hulp. Zij hebben een patiënt gepresenteerd gekregen met symptomen die zouden kunnen passen bij een anafylactische shock, maar zijn DD omvat ook andere zaken. Hij vraagt aan u of u een anafylactische reactie in het laboratorium kunt bevestigen.

- e) Formuleer uw antwoord aan de arts, en betrek hierin de kanttekeningen bij de bepaling(en).

Antwoorden vraag 3

- a) De C3, C4 en CH50 zijn normaal. De AP50 toont totaal geen hemolyse, dit betekent dat de complementcascade via de alternatieve route niet verloopt. Omdat de slotfase van de cascade gedeeld wordt met de klassieke route ligt er waarschijnlijk een defect in het eerste stuk van de alternatieve route. Bij volwassenen met een meningococcensepsis is testen van de complementcascade met als doel het opsporen van een complementdeficiëntie gerechtvaardigd. Echter men kan volstaan met een CH50 en AP50. Hiermee test men functioneel veel factoren tegelijkertijd. Het bepalen van geïsoleerde factoren om een complementdeficiëntie op te sporen is omslachtig en moet vermeden worden.

- b) Analyse van de factoren van de alternatieve complementroute die niet gedeeld worden met de klassieke route. Meest voor de hand liggend zijn factor P, I en D.
- c) 1. Patiënt met angio-oedeem
Patiënt met endocarditis (RA, SLE, vasculitis is niet fout te rekenen maar voegt diagnostisch niet echt wat toe)
2. Patiënt met SLE (membranoproliferatieve glomerulonefritis, hypocomplementaire urticariële vasculitis, vasculitis bij RA)
3. Patiënt met recidiverende infecties waarbij een immuundeficiëntie wordt vermoed (Cystic Fibrosis (kortere levensverwachting), AIDS (opportunistische infecties))
- d) De ondergrens van 0,5 g/l is onvoldoende laag om een IgA deficiëntie vast te stellen. In de literatuur vindt men verschillende definities van een IgA deficiëntie, maar bij de meeste is de IgA spiegel < 20-50 mg/l, dus een factor 10 lager. Dit betekent dat om deze vraag te beantwoorden u moet adviseren om een gevoeliger test in te zetten.
- e) De belangrijkste effector cellen bij een anafylactische reactie zijn mestcellen en basofielen. Zij stoten o.a. tryptase en histamine uit. Beide zaken zijn meetbaar in het laboratorium, maar hierbij dient de kinetiek in ogenschouw genomen te worden. Serum tryptase kent een piek ongeveer 30 minuten na aanvang van de klinische symptomen en heeft vervolgens een halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Dat betekent dat idealiter een serum afname tussen de 15 minuten en 3 uur na aanvang dient te worden afgenomen. Histamine is veel "vluchtiger". De piek van serum histamine is al na 5 a 10 minuten na aanvang van de symptomen, en de halfwaardetijd is slechts 2 minuten. Dat betekent dus dat serum histamine in de regel al een half uur na start van de symptomen genormaliseerd kan zijn. Daarom is het handiger om de metabolieten van histamine in de urine te meten, deze zijn langer aanwezig en kunnen tot enkele uren na klinische presentatie gedetecteerd worden. De DD omvat in het algemeen geen zaken die gepaard gaan met tryptase verhogingen (vasovagale reacties, benigne flushing, myocard infarct), daarom ondersteunt een verhoging van het serum tryptase de diagnose. Echter een normaal tryptase sluit een anafylactische reactie niet uit: met name voedsel geïnduceerde anafylaxie hoeft niet gepaard te gaan met tryptase verhogingen. Ook voor histamine geldt dat verhoogde serum spiegels de diagnose anafylaxie ondersteunen, maar dat normale spiegels de diagnose niet uitsluiten. De metabolieten van histamine (N-methylhistamine of N-methylimidazolazijnzuur) zijn circa een uur na reactie in de urine aantoonbaar, hetgeen vraagt om een urine monster 1 a 2 uur na klinische presentatie. Omdat histamine ook onderdeel is van onze voeding (vis, kaas, rode wijn, bepaalde groente) is het soms lastig om de uitslag te interpreteren: daarom is het handig om ook een urine uit een "aanvalsvrije" periode te laten analyseren als uitgangswaarde.

Vraag 4

U krijgt een aanvraag voor koper in serum. Bij navraag heeft de internist een jonge patiënt met neurologische afwijkingen en leverafwijkingen bij wie hij de verdenking Ziekte van Wilson heeft.

- a) - Vindt u de aanvraag terecht en wat verwacht u van het resultaat?
- Adviseert u aanvullend of vervangend onderzoek. Zo ja, wat verwacht u van het resultaat?

Serum ceruloplasmine is een van 7 parameters die in een diagnostisch score systeem voor de ziekte van Wilson zit. Behoudens de ziekte van Wilson zijn er nog andere oorzaken voor een verhoogd of verlaagd ceruloplasmine.

- b) Noem 2 oorzaken voor een verlaagd ceruloplasmine en 2 voor een verhoogd ceruloplasmine. NB. Het mag duidelijk zijn dat de ziekte van Wilson hier niet opnieuw genoemd mag worden.

Een gangbare methode om koper in serum of urine te meten is met behulp van atomaire absorptie spectrometrie (AAS).

- c) Beschrijf kort het principe van deze bepaling.

Een bekende alcoholist, man van 37 jaar, komt op de SEH met gegeneraliseerde klachten van pijn in zijn buik en hoofdpijn. Daarnaast voelt hij zich moe en slaapt veel. Er is bij opname geen sprake van oedeem. De man heeft een gelige kleur en heeft een alcoholische foetor. De resultaten van het laboratoriumonderzoek staan in onderstaande tabel. Na 4 dagen krijgt de man oedeem. De MDL arts doet een ascitespunctie en vraagt een Serum-Ascites Albumine gradiënt (SAAG) aan.

- d) Beschrijf de SAAG bepaling. Leg uit welke differentiaaldiagnose hiermee kan worden beantwoord en geef uw conclusie bij het resultaat van deze patiënt. Wat is het verschil met de klassieke indeling naar transsudaat en exsudaat?

Op dag 4 wordt ook een stijgende koorts gemeten.

- e) Voor welke complicatie is de MDL-arts beducht? Heeft u daar aanwijzingen voor? Zo ja, welke?

Test	Resultaat Bij opname	Resultaat op dag 4	Eenheid
Natrium	133		mmol/l
Kalium	3,0		mmol/l
Glucose, niet nuchter	8,6		mmol/l
Albumine	33	27	g/l
Bilirubine, totaal	367		µmol/l
Bilirubine, geconjugeerd	290		µmol/l
AF	321		U/l
GGT	728		U/l
ASAT	449		U/l
ALAT	80		U/l
LD	400	320	U/l
CRP	33		mg/l

Hemoglobine	7,1	6,9	mmol/l
Leukocyten	11,7	11,4	10 ⁹ /l
Trombocyten	60	57	10 ⁹ /l
<i>Ascites</i>			
pH		7,96	
Glucose		6,9	mmol/l
Albumine		7,2	g/l
LD		62	U/l
Leukocyten		0,20	10 ⁹ /l

Antwoorden vraag 4

- a) Ja, bij de ziekte van Wilson treedt er koperstapeling op als gevolg van een defect in cellulair koper transport. Ook de incorporatie van koper in het ceruloplasmine is gestoord. Dit betekent dat de serum koperconcentratie meestal evenredig verlaagd is aan de serum ceruloplasmine spiegel. Maar dit geeft al aan dat deze twee eigenlijk altijd gezamenlijk geïnterpreteerd dienen te worden. Dit is dan een indirecte maat voor het serum niet-ceruloplasmine gebonden koper. De onzekerheden en analytische variaties van beide testen moeten daarbij worden opgeteld, hetgeen resulteert in een matig betrouwbare test voor diagnostisch gebruik die voor het stellen van de diagnose niet aan te bevelen is. Daarnaast is met een verlaagde koper in serum geen onderscheid te maken tussen de ziekte van Wilson en een koperdeficiëntie. Hier is het ceruloplasmine aanvullend bij nodig. Deze is *verlaagd* bij patiënten met Wilson.
- b) Verlaagd ceruloplasmine: ziekte van Menke, eiwitmalnutritie, nefrotisch syndroom, eiwitverliezend enteropathie, koper deficiëntie. Verhoogd ceruloplasmine: acute fase respons, zwangerschap, anti-conceptie (oestrogenen), koperintoxicatie.
- c) Bij AAS worden metalen in de geatomiseerde dampfase gebracht door verhitting. Die verhitting kan geschieden door middel van een vlam (vlam-AAS) of elektrochemisch in een grafiet oven (vlamloze AAS). De dampfase van de metaalatomen wordt vervolgens in de lichtbundel van een metaal-specifieke holle cathode lamp gebracht. De metaalionen absorberen licht doordat ze geëxciteerd raken. De hoeveelheid geabsorbeerd licht is evenredig met de hoeveelheid specifiek metaal aanwezig in het monster. Door middel van een monochromator wordt bij een specifieke golflengte gemeten. Er is altijd last van achtergrondsignaal waarvoor gecorrigeerd moet worden. Dit kan door middel van een tweede signaal van een niet metaal specifieke lamp of door middel van de Zeemancorrectie (waarbij gebruik gemaakt wordt van de splitsing van atomaire spectraallijnen oiv een magnetisch veld).
- d) De bepaling van de SAAG bestaat uit de bepaling van albumine in serum (of plasma) en in ascites, met dezelfde methodiek. De waarde van de SAAG is: albumine in serum – serum in ascites (g/l). De Serum-Ascites Albumine gradiënt (SAAG) wordt gezien als het beste diagnostische criterium om onderscheid te maken tussen stuwingsvocht ten gevolge van portale hypertensie en ascites niet het gevolg van portale hypertensie, en is bij deze specifieke vraag een beter criterium dan het op totaal

eiwit en LD gebaseerde transsudaat/exsudaat onderscheid (Light criteria). Bij een transsudaat is er sprake van ultrafiltratie van bloed, terwijl er bij een exsudaat sprake is van actief gesecerneerd vocht van een ontsteking of uit tumorweefsel. In de onderstaande tabel zijn ziektebeelden aangegeven die kunnen passen bij ascites door t.g.v. portale hypertensie of door andere oorzaken.

SAAG >11 g/l past bij portale hypertensie

Levercirrose
 Alcoholische hepatitis
 Cardiale ascites
 Vena porta trombose
 Budd-Chiari syndroom
 Lever metastasen

SAAG <11 g/l
 Peritoneale carcinomatose
 Tuberculeuze peritonitis
 Pancreatische ascites
 Biliaire ascites
 Nefrotisch syndroom
 Serositis

Hier is sprake van portale hypertensie. De meest waarschijnlijk oorzaak bij deze patiënt is een levercirrose op basis chronisch alcoholmisbruik. Er is geen evidente alcoholische hepatitis, ALAT is laag, maar dat kan ook gemaskeerd worden in geval van geringe hoeveelheid resterend leverweefsel.

- e) Bij patiënten met levercirrose bestaat een grote kans op een spontane bacteriële peritonitis (SBP). Er is sprake van een SBP wanneer het aantal granulocyten > 0,25 x 10⁹/l is. Het aantal leukocyten is echter slechts 0,20 x 10⁹/l, waarmee de verdenking niet hard gemaakt kan worden. Naast de granulocytentelling dienen twee van de volgende criteria positief te zijn:
- Totaal eiwit > 10 g/l
 - Glucose < 2,8 mmol/l
 - LD > 300 U/l
- Daarnaast zijn uiteraard de kweek en gramkleuring van de ascites noodzakelijk.

Vraag 5

Een 39-jarige adipeuze vrouw heeft sinds ongeveer een maand klachten van polyurie en polydipsie. Zij wordt 's nachts op de SEH van uw ziekenhuis binnengebracht met een Kussmaulse ademhaling met een frequentie van 30 p/min, terwijl ze sterk naar aceton ruikt. Naast een sterke metabole acidose is er sprake van een hoge bloeddruk: 180/120 mm Hg. Als diagnose wordt een keto-acidotische ontregeling van diabetes mellitus de novo gesteld. De patiënt wordt op de afdeling ICU behandeld, maar ondanks rehydratie, insuline i.v. en kaliumsuppletie blijft de patiënt fors acidotisch. Daarnaast krijgt de patiënt (ondanks haar hoge tensie) een infuus met hypertoon zout waarop de hyponatriëmie echter niet verbetert.

Enkele relevante resultaten van de eerste laboratoriumonderzoeken zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Test	1:55 uur (opname)	6:30 uur (na behan- deling)	Eenheid
Kreatinine	96		µmol/l
Ureum	2,5		mmol/l
LD	217		U/l
Natrium	115	116	mmol/l
Kalium	4,7	4,8	mmol/l
Chloride	87		mmol/l
Glucose	20,4	19,6	mmol/l
<i>Bloedgas</i>			
pH	7,08		
pCO ₂	4,9		kPa
pO ₂	11,7		kPa
Bicarbonaat (actueel)	2		mmol/l
O ₂ -saturatie	98		%
<i>Urine</i>			
Osmolaliteit	568		mosmol/kg

- a) Leg uit wat het verschil is tussen een hyper-, iso- en hypovolemische hyponatriëmie. Betrek daarbij de verwachte osmolaliteit en natriumconcentratie in urine.
- b) Bij binnenkomst laat een analist u de laboratoriumresultaten zien. U mist nog een plasma-osmolaliteit en besluit die te berekenen.
- Laat zien hoe u dat doet.
 - Probeer vervolgens aan te geven wat volgens u de oorzaak is van de hyponatriëmie.
 - Welke vervolgactie heeft u daarbij in gedachten?

Een 40-jarige vrouw van Afro-Caribische afkomst waarbij recent de diagnose SLE was gesteld, wordt gezien op de SEH. Sinds 5 dagen braakt ze, heeft ze ernstige diarree en is toenemend zwak. Enkele laboratoriumresultaten: CRP 32 mg/l, ureum 31 mmol/l, kreatinine 423 µmol/l en de kaliumconcentratie is 8,1 mmol/l. De kaliumconcentratie wordt niet gerapporteerd omdat het laboratorium het beleid voert dat K resultaten van hemolytische monsters niet gerapporteerd worden. Haar klinische toestand verslechtert en een dag na opname overlijdt ze plotseling aan een hartstilstand.

- c) Leg uit wat hier waarschijnlijk aan de hand is geweest en beantwoord de vraag wat uw beleid rondom hemolytische monsters zou zijn. Indien u afwijkt van het beleid van het genoemde laboratorium, moet u dit beargumenteren.

Een 15-jarige jongen met overgewicht meldt zich met zijn ouders op de SEH. Hij is volgens zijn ouders opeens verward en slecht aanspreekbaar. Zijn spraak is ook sinds vandaag onduidelijk. De afgelopen week klaagde hij over buikpijn en slechte eetlust. De voorafgaande maanden is hij een aantal kilo afgevallen en had weinig energie. Verder waren er geen bijzonderheden. De

eerste laboratoriumresultaten staan in de tabel en zijn 2 uur na presentatie. De patiënt wordt opgenomen en ontvangt een infuus met 0,9% NaCl. Daarnaast wordt insuline toegediend per infuus (0,05 U/kg). De patiënt wordt overgebracht naar de IC en krijgt ruim vocht toegediend, onder continue insulinedrip.

Test	2 uur na presen- tatie	4 uur na presen- tatie	7 uur na presen- tatie	Een- heid
Kreatinine	265	301	345	µmol/l
Ureum	7,2	7,8	8,4	mmol/l
Natrium	132	140	144	mmol/l
Kalium	5,9	4,9	4,3	mmol/l
Chloride	94	103	109	mmol/l
Glucose	91	78	65	mmol/l
Bicarbonaat, actueel	18	18	22	mmol/l

- d) Verklaar het verloop van de laboratoriumresultaten op de verschillende tijdstippen.
- e) Bij patiënten met een diabetische keto-acidose ziet men bij normalisering van de bloedgasen en glucoseconcentraties soms een hypofosfatemie ontstaan.
- Geef een verklaring voor het onderliggend mechanisme.
 - Kunt U benoemen bij welke waarde een hypofosfatemie ernstig is?

Antwoorden vraag 5

- a) Een hypervolemische hyponatriëmie ontstaat wanneer de retentie van water in de nieren groter is dan de retentie van zout zoals bij congestief hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom en acuut of chronisch nierfalen. In deze toestand is het urinair natrium normaal tot hoog. De osmolaliteit van urine is isotoon of verlaagd omdat de nieren de situatie trachten te compenseren. Een isovolemische hyponatriëmie treedt op bij een SIADH. Door ADH wordt dan vrij water vastgehouden terwijl de natriumexcretie gehandhaafd blijft. De urine-osmolaliteit is daarbij hoger dan de serumosmolaliteit en de natriumconcentratie > 20 mmol/l. Een hypovolemische hyponatriëmie treedt op bij renaal of extrarenaal zout- en vochtverlies zoals bij braken of diarree, pancreatitis, brandwonden, acute bijnierinsufficiëntie of uiteraard diuretica. Bij extrarenaal verlies hoort een hypertone urine met een natriumconcentratie < 20 mmol/l, terwijl bij renaal verlies de natriumconcentratie > 20 mmol/l zal bedragen.
- b) Bij een hyponatriëmie ten gevolge van een ontregelde diabetes zal de plasma-osmolaliteit verhoogd zijn. Echter, de berekende osmolaliteit ($2x[\text{Na}] + [\text{gluc}] + [\text{ureum}]$) laat een verlaagde plasma-osmolaliteit zien, namelijk 253 mosmol/kg, hetgeen de twijfel moet doen opkomen of de hyponatriëmie adequaat is. Daarnaast laat het infuus met hypertoon zout géén stijging van de natriumconcentratie zien. Dit geeft aan dat er geen sprake is van een

absoluut natriumtekort. Bij een (ernstig) ontregelde diabetische ketoacidose kan de concentratie triglyceriden sterk verhoogd zijn waardoor er een pseudohyponatriëmie kan ontstaan. Dit kan alleen optreden als er gemeten wordt met een indirecte ISE-methode. (De triglyceridenconcentratie was overigens 155 mmol/l!). Een vervolgactie kan zijn het monster te ontvetten (centrifuge bij hoog toerental of behandeling met een commercieel verkrijgbaar ontvettingsreagens) om een juist natriumresultaat te krijgen. (De natriumconcentratie bleek 140 mmol/l te zijn.) Ook dient de arts te worden gewaarschuwd om te stoppen met hypertoon zout.

- c) Vanwege het beleid van dit laboratorium om geen uitslagen van sterk hemolytische monsters door te geven, is bij deze casus een geval van fulminante intravasale hemolyse gemist. Blijkbaar heeft de kliniek deze diagnose niet overwogen en is er niet actief gevraagd naar de kaliumconcentratie. Bij kaliumconcentraties > 6,5 mmol/l treden er al cardiale geleidingsstoornissen op met ECG-veranderingen. Vanaf 8 mmol/l bestaat er een hoog risico op een cardiaal arrest. In 95% van de gevallen ontstaat de hemolyse in de buis door onjuiste afname, centrifugeren, vacuüm, etc. Naar schatting in 5% van de gevallen is er sprake van intravasale hemolyse. Deze casus illustreert een dramatische consequentie van het zonder onderscheid niet rapporteren van hemolytische monsters. Wat kan het lab doen? Er zijn verschillende opties. Standaard een tweede bloedafname is een optie. Als de tweede buis opnieuw sterk hemolytisch is bij normale venapunctie, zou er sprake kunnen zijn van hemolyse in de patiënt en kan dit overlegd worden met de arts. Uitslagen moeten dan gerapporteerd worden, zeker die van kalium en LDH. Er zijn aanwijzingen dat de haptoglobine bepaling nuttig kan zijn om in vitro hemolyse van in-vivo hemolyse te onderscheiden. Sommige laboratoria corrigeren resultaten van kalium en LD in hemolytische monsters maar dit mag uitsluitend gebeuren nadat intravasale hemolyse met hoge mate van waarschijnlijkheid is uitgesloten.
- d) Er is sprake van extreme hyperglycemie en als gevolg daarvan hyperosmolariteit. Dit leidt tot een herverdeling van intra- en extracellulair vocht. Feitelijk zal de concentratie van de elektrolyten en eiwitten dus hoger zijn. Oorzaak van de hyperglycemie zonder ketose is een verminderde insuline-activiteit, niet een totaal gebrek aan insuline. Door het insulinetekort treedt er een celuutwaartse kaliumshift op, die de hyperkaliëmie veroorzaakt. Ureum en kreatinine zullen na correctie voor de osmolariteit ook hoger zijn: nierinsufficiëntie als gevolg van volumedepletie zal een verhoging van zowel ureum als kreatinine geven waarbij in verhouding de ureum wat sterker verhoogd zal zijn. Dat zie je hier niet: een renale component voor de nierinsufficiëntie kun je dus niet uitsluiten. Als gevolg van de insuline zie je de glucose dalen. Door het dalen van de glucose en het toedienen van vocht wordt de osmolariteit van het plasma ver-

laagd hetgeen resulteert in normalisering van de elektrolyten. Voor het kalium draagt de insuline-toediening bij aan een celinwaartse kaliumshift. Ondanks het feit dat er ruim vocht gegeven wordt lijkt de nierfunctie nog verder te verslechteren. Als gevolg hiervan zal er verminderde tubulaire respons op ADH ontstaan. Hierdoor is de nier steeds minder in staat om te anticiperen op de verhoogde osmolariteit en de volumedepletie en zal er een hypernatriëmie gaan ontstaan.

- e) Door het normaliseren van de glucoseconcentraties als gevolg van toediening van insuline vindt er een redistributie van fosfaat over de intra- en extra-cellulaire ruimte plaats: er is een celinwaartse beweging van fosfaat. Normaliter leidt dit niet tot een hypofosfatemie, tenzij de patiënt voorafgaand al last had van een fosfaatdepletie. Die depletie kan ontstaan zijn door een voorafgaande periode van verminderde voedselinname of verhoogde uitscheiding in de urine bijv. als gevolg van osmotische diurese. Een plasma/serum fosfaat < 0,30-0,35 mmol/l wordt als ernstig beschouwd.

Vraag 6

Geef van onderstaande beweringen aan of ze juist of onjuist zijn en geef een korte toelichting.

- Confirmatie van CDT resultaten bij juridische procedures gebeurt in Nederland met behulp van een HPLC methode.
- De concentratie van een sporenelement in serum dient altijd samen met de concentratie totaal eiwit in serum geïnterpreteerd te worden.
- Een niet-aantoonbare concentratie eiwit in urine, vastgesteld met behulp van een kwantitatieve analyse op basis van benzethoniumchloride of pyrogallolrood, sluit de aanwezigheid van Bence Jones eiwitten in urine uit.
- Een IgA nefropathie is een voorbeeld van een tubulaire proteinurie.
- Bij auto-immuun pancreatitis is de IgG2 concentratie doorgaans verhoogd.
- Een eGFR berekend met de MDRD formule bij een patiënt met acuut nierfalen is een goede afspiegeling van het daadwerkelijk filtrerend vermogen van de nieren.
- Voor het bepalen van een cryoglobuline dient een serumbuis na afname direct op ijs geplaatst te worden en koud afgedraaid te worden.
- Een specifieke IgE concentratie <0,35 kU/l voor een voedselallergeen bij kinderen sluit een voedselallergie uit.
- Bij allergie voor pinda bestaat er een risico van allergische reactie bij het nuttigen van cashewnoten.
- Na een maaltijd is de plasma glucoseconcentratie van een arterieel afgenomen monster hoger dan van een op het zelfde moment afgenomen veneus monster.

Antwoorden vraag 6

- a) Juist. De HPLC methode volgens Helander is de enige methode die in Nederland geaccepteerd is voor confirmatiedoeleinden.

- b) Juist. Sporenelementen zijn in serum gebonden aan eiwitten. Een lage concentratie eiwit leidt tot een lage concentratie sporenelement in serum.
- c) Onjuist. De bepalingen voor totaal eiwit in urine zijn niet geschikt om lage concentraties Bence Jones eiwit vast te stellen. Het uitsluiten van de aanwezigheid van Bence Jones eiwitten is mogelijk met een immunochemische bepaling gericht op Bence Jones eiwitten, immuno-electroforese en/of immunofixatie.
- d) Onjuist. Een tubulaire proteïnurie betekent in het algemeen verlies van laag moleculaire eiwitten. Bij een IgA nefropathie vindt men IgA en complement deposities in de glomeruli en als gevolg daarvan glomerulaire proteïnurie met verlies van ook hoog moleculaire eiwitten.
- e) Onjuist. Het is zinvol om hier het totaal gehalte aan IgG4 te meten. Dit is vaak verhoogd bij auto-immun pancreatitis. Insteek moet ook zijn om deze patiënten met immuunsuppressiva te behandelen.
- f) Onjuist. De MDRD is niet gevalideerd voor patiënten met acuut nierfalen.
- g) Onjuist. Om te voorkomen dat het cryoglobuline verloren gaat dient het monster na afname juist te stollen bij 37°C, en ook warm afgedraaid te worden. Vervolgens is het aldus verkregen serum het juiste uitgangsmateriaal dat koud gezet kan worden om een cryoglobuline te laten precipiteren.
- h) Onjuist. Een concentratie <0,35 kU/l kan bij heel jonge kinderen (<6 maanden) wel degelijk aanleiding geven tot een voedselallergie; 50% reageert al bij een specifiek IgE van 0,3 kU/l.
- i) Onjuist. Pinda is een peulvrucht en behoort niet tot de klasse van noten.
- j) Juist, een arterieel monster kan vlak na een glucose belasting meer dan 1 mmol/l hoger zijn dan een veneus monster.

Referentiewaarden

Test	Referentiewaarde	Eenheid
ALAT	< 35	U/l
Albumine	34 - 50	g/l
AF	< 120	U/l
AP50	70 - 130	%
ASAT	< 30	U/l
Bilirubine, totaal	< 20	µmol/l
Bilirubine, geconjugeerd	< 5	µmol/l
BNP	< 100	ng/l
Calcium	2,20 - 2,60	mmol/l
CH50	75 - 125	%
Chloride	98 - 108	mmol/l
CK	< 160	U/l
Complement C3	0,90 - 1,8	g/l
Complement C4	0,10 - 0,40	g/l
CRP	< 5,0	mg/l
Fosfaat	0,70 - 1,40	mmol/l
GGT	< 50	U/l
Glucose, niet nuchter	< 7,8	mmol/l
Glucose, nuchter	3,6 - 5,6	mmol/l
Hemoglobine (m)	8,5 - 11,0	mmol/l
Hemoglobine (v)	7,5 - 10	mmol/l
Kalium	3,5 - 4,5	mmol/l
Ketonen	neg.	mmol/l
Kreatinine (m)	60 - 110	µmol/l
Kreatinine (v)	44 - 80	µmol/l
L-lactaat	< 2,0	mmol/l
D-lactaat	neg.	mmol/l
LD	< 490	U/l
Leukocyten	4,0 - 10	10 ⁹ /l
Magnesium	0,70 - 1,00	mmol/l
Natrium	135 - 145	mmol/l
Trombocyten	150 - 400	10 ⁹ /l
Troponine-I	< 0,03	µg/l
Ureum	2,5 - 6,7	mmol/l
<i>Bloedgas</i>		
pH	7,35 - 7,45	
pCO ₂	4,7 - 6,0	kPa
pO ₂	10 - 13,3	kPa
Bicarbonaat, actueel	22-29	mmol/l
Base excess	-2,0 - 3,0	mmol/l
Anion gap	7 - 17	mEq/l
O ₂ -saturatie	> 95	%
<i>Urine</i>		
Osmolaliteit	50 - 1200	mosmol/kg
Ketonen	neg.	
D-lactaat	neg.	mmol/l