

Verdiepingstentamen 2012

Tentamen deel 1: casuïstiek

Casus 1

In het kader van de opleiding autoriseert u zelfstandig de uitslagen van de huisartsen. Van een 44-jarige man komt u onderstaande uitslagen van een algemeen oriënterend onderzoek tegen.

Test	Resultaat	Eenheid
<i>Chemie</i>		
Natrium	137	mmol/l
Kalium	4,6	mmol/l
Kreatinine	85	µmol/l
eGFR cf. MDRD	>60	ml/min/1,73m ²
Gamma GT	98	U/l
Alkalische fosfatase	119	U/l
ALAT	103	U/l
Cholesterol	5,2	mmol/l
HDL-cholesterol	1,17	mmol/l
LDL-cholesterol	3,1	mmol/l
Triglyceriden	2,27	mmol/l
Ratio totaal/HDL-cholesterol	4,4	
Glucose	14,3	mmol/l

Vraag 1

Deze uitslagen zouden kunnen wijzen op alcohol abuses.

Juist, het beeld kan passen bij een alcohol abuses, omdat hierbij vaak een verhoogd gGT, ALAT en triglyceriden gevonden. Ook medicijngebruik kan een dergelijk beeld veroorzaken.

Aangezien bij afwijkende leverwaarden het verstandig is om de meest voor de hand liggende leverpathologie uit te sluiten besluit u een aantal testen toe te voegen. De uitslagen staan vermeld in onderstaande tabel.

Test	Resultaat	Eenheid
<i>Chemie</i>		
serum ijzer	26,9	µmol/l
ASAT	83	U/l
Ferritine	831	µg/l
Transferrine	1,93	g/l
% Transferrine verzadiging	63	%

Vraag 2

Op basis van deze uitslagen en het klinische beeld kan de diagnose hereditaire hemochromatose worden gesteld.

Onjuist, bij een ferritine boven de referentiewaarde en een transferrineverzadiging >45% dient DNA-vervolgonderzoek ingezet te worden. Indien deze positief is, is er sprake van een hereditaire hemochromatose. Een dergelijk bloedbeeld kan ook ontstaan door het metabole syndroom, alcohol of een overbehandeling met ijzer.

De patiënt wordt een jaar later op de spoedeisende hulp binnen gebracht. Hij is verminderd aanspreekbaar. Heteroanamnestisch heeft de assistent van de MDL weten te achterhalen dat de patiënt een stevige drinker is en dat hij de afgelopen dagen last gehad van rugpijnklachten. Daarbij is hij de laatste tijd wat verward. De ontlasting is wat lichter van kleur. De urine lijkt wat donkerder dan normaal te zijn. Bij lichamelijk onderzoek wordt een gelige man gezien. De laboratoriumuitslagen staan in onderstaande tabel.

Test	Resultaat	Eenheid
<i>Chemie</i>		
Natrium	140	mmol/l
Kalium	3,6	mmol/l
Kreatinine	92	µmol/l
MDRD klaring	>60	ml/min/1,73m ²
Totaal Bilirubine	61,1	µmol/l
Direct bilirubine	51,3	µmol/l
Gamma GT	318	U/l
Alkalisch fosfatase	192	U/l
ASAT	63	U/l
ALAT	116	U/l
LDH	183	U/l
Amylase	72	U/l
Lipase	22	U/l
haptoglobine	1,97	g/l
CRP	122	mg/l

Vraag 3

De bepaling van ammoniak bepaling is hier geïndiceerd.

Juist, op basis van het klinisch beeld, voorgeschiedenis en labuitslagen zou er sprake kunnen zijn van een levercirrose, waarbij de kans op een hepatische encephalopathie bestaat. Het vermoeden hiervoor wordt gesteekt doordat de patiënt verminderd aanspreekbaar is.

Vraag 4

De donkere urine kan aan de hand van de laboratoriumuitslagen worden verklaard.

Juist, er is sprake van een stuwingsbeeld gezien (verhoogde gGT en AF met een geconjugeerde hyperbilirubinemie). Deze wordt veroorzaakt door een obstructie van de galafvoer waardoor de enterohepatische cyclus wordt verstoord. Hierdoor kan de bacteriële omzetting in de darm niet plaats vinden, waardoor de feces zijn kleur verliest. Het geconjugeerde bilirubine wordt nu in de urine uitgescheiden, waardoor deze donker kleurt.

Vraag 5

Op basis van deze uitslagen concludeert u dat pathologie van de pancreas is uitgesloten.

Onjuist, ondanks dat de waarden voor lipase en amylase normaal zijn kunnen er toch twee verschillende oorzaken van pancreaspathologie aanwezig zijn. Er is sprake van een cholestatisch beeld. Dit kan worden veroorzaakt door een obstructie in de galwegen zoals galstenen. Een pancreaskopcarcinoom kan echter ook leiden tot een blokkade van de galgang. Bij een pancreaskopcarcinoom kunnen normale waarden voor amylase en lipase worden gevonden

Casus 2

Vraag 6

Een jong volwassen vrouw wordt preoperatief gescreend. Er zijn geen klachten van bloeding. Bij het autoriseren van laboratoriumonderzoek ziet u de volgende uitslagen:

APTT	53 s
PT	13,3 s
Trombinetijd	22 s

De assistent Anesthesiologie belt u om een FVIII toe te voegen om hemofilie A uit te sluiten.

U gaat akkoord want FVIII-deficiëntie is bij deze patiënte de meest voor de hand liggende oorzaak van deze afwijkende uitslagen.

Onjuist, een verlengde APTT bij een symptoomloze patiënte zal niet waarschijnlijk door een factordeficiëntie veroorzaakt worden. Waarschijnlijker is de aanwezigheid van lupus anticoagulans die een verlenging van de APTT veroorzaakt en die niet gepaard gaat met een bloedingsneiging (wel tromboseneiging).

Toelichting: Factordeficiënties gepaard gaande met een dergelijke APTT zullen eerder met bloedingsverschijnselen gepaard gaan. Hierbij zou het dan bijvoorbeeld kunnen gaan om de ziekte van von Willebrand waarbij ook de factor VIII verlaagd is, of om een dragerschap van hemofilie A. Homozygote hemofilie A is nagenoeg uitgesloten. Hiervoor moet er een mutatie aanwezig zijn in beide X-chromosomen en is een symptoomloos beeld zeer onwaarschijnlijk.

Vraag 7

Een vrouw van 82 jaar ligt op de afdeling oncologie. U ziet bij het autoriseren van laboratoriumuitslagen het volgende:

APTT	59 s
PT	12,5 s
Trombinetijd	23 s

U belt met de dienstdoende assistent. Zij vertelt u dat de patiënt nu geen bloeding heeft. In het afgelopen jaar is er wel twee keer sprake geweest van bloeding, waarvan eenmaal een behoorlijk ernstige gastro-intestinale bloeding. De patiënt kon zich geen bloedingscomplicaties herinneren in het verdere verleden.

U besluit met de assistent af te spreken om eerst de APTT in dit monster te herhalen met daarbij een verdunning in plasma waarvan u zeker weet dat het niet afwijkend is.

Juist, het betreft waarschijnlijk een verworven bloedingsneiging. Hierbij moet gedacht worden aan remmers en niet zozeer aan een aangeboren factordeficiëntie. Mengproeven met normaalplasma zijn de aangewezen testen om remmers aan te tonen. Dit kan in eerste instantie op snelle wijze gebeuren door een mengproef te doen met de APTT.

Toelichting: Indien een APTT niet of onvoldoende normaliseert met normaalplasma kan een mengproef gedaan worden op individuele stoffactoren om de remmer te identificeren.

Vraag 8

U bent nog steeds bezig met uw dagelijkse autorisatie van labuitslagen. U ziet bij een poliklinische patiënt inwendige geneeskunde de volgende resultaten:

APTT	45 s
PT	28,1 s
Trombinetijd	24 s
Antitrombine	1,06 U/ml
Proteïne C	0,43 U/ml
Proteïne S	0,49 U/ml
Factor V Leiden	negatief
Protrombine G20210A	negatief
Lupus anticoagulans	positief

U belt de aanvrager om te melden dat enkele uitslagen niet bruikbaar zijn voor klinische interpretatie.

Juist, de combinatie van APTT en PT moeten u de verdenking geven op het gebruik van orale antistolling tijdens dit onderzoek (sterk verlengde PT en licht verlengde APTT) bij aanvraag van een trombosepakket, waarbij naast positiviteit van lupus anticoagulans er ook sprake is van afwijkende vitamine K afhankelijke proteïne C en proteïne S.

Toelichting: De arts dient de orale antistolling tijdelijk te staken (evt tijdelijk overschakelen op heparinoiden) voordat het onderzoek van lupus anticoagulans, proteïne C en proteïne S wordt herhaald.

Vraag 9

De lijst van te autoriseren uitslagen is eindeloos. Het begint u op te vallen dat er vandaag opvallend veel stollingsproblematiek speelt. Nu ziet u de uitslagen van een patiënt die op de cardiologische intensive care (hartbewaking) ligt:

APTT	128 s
PT	14,4 s
Trombinetijd	>240 s

Uit de status blijkt dat het gaat om een patiënt die enkele uren eerder op de eerste hulp is binnengekomen met een hoge troponinewaarde.

U belt de aanvrager om te melden dat de trombinetijd mogelijk foutief is.

Onjuist, deze patiënt is binnengekomen met een hartinfarct en wordt nu ingesteld op heparine. De trombinetijd is de meest gevoelige bepaling voor heparine. Ook de APTT is hierdoor verlengd.

Vraag 10

Vlak voor u voor het weekend naar huis gaat wordt u nog gebeld door de dienstdoende assistent inwendige geneeskunde op de eerste hulp. Deze vertelt u dat er een patiënt is binnengekomen met een gastrointestinale bloeding. De patiënt heeft een blanco voorgeschiedenis, behalve dat hij vertelde tot enkele maanden geleden onder controle van de trombosedienst geweest te zijn vanwege ritmestoornissen. U ziet de volgende uitslagen.

APTT	97 s
PT	25,4 s
Trombinetijd	>240 s

De assistent vertelt dat 4-factoren concentraat gegeven gaat worden om de bloeding proberen te stoppen.

De vraag is of dit het beste gemonitord kan worden met de APTT of met de PT(INR). Uw antwoord is de APTT.

Onjuist, het betreft waarschijnlijk een patiënt die directe stollingsremmers gebruikt, waarschijnlijk dabigatran. Routinematige testen als de APTT en PT(INR) zijn niet geschikt voor het monitoren van het antagoneren van directe stollingsremmers (N.B. overigens is antagoneren met 4-factorenconcentraat niet bewezen effectief).

Toelichting: Het betreft een patiënt die voorheen ritmestoornissen had waarvoor hij onder controle van de trombosedienst was. Nu wordt de patiënt niet meer gecontroleerd en presenteert zich nu met een ernstige bloeding en stollingsafwijkingen. Mogelijk is deze patiënt eerder overgezet van coumarines (onder begeleiding van de trombosedienst) naar een directe stollingsremmer. Op basis van de verlengde APTT en PT en de sterk verlengde trombinetijd kan er sprake zijn van dabigatran-gebruik ten tijde van deze bloeding. Het is niet bewezen dat 4-factoren concentraat in staat is om directe stollingsremmers te antagoneren. Wel is duidelijk dat stollingsremmers als de APTT en PT(INR) niet geschikt zijn voor monitoring.

Hierbij spelen issues als een niet lineaire dosis-respons relatie (APTT) en een slechte gevoeligheid (PT). Daarnaast is het niet bekend bij welke mate van verlenging een goede instelling weergeeft zodat het effect van antagoneren niet goed weergegeven kan worden. U kunt een dedicated assay aanraden zoals de verdunde trombinetijd, hoewel ook die nog onvoldoende klinisch gevalideerd zijn.

Casus 3

I.v.m. een jichtaanval wordt bij een 68-jarige patiënte bloedonderzoek verricht: hierbij bleek dat er sprake

was van te 'dik bloed' (zoals vermeld stond in de verwijsbrief van de huisarts):

Bezinking	12	mm/uur
Hb	8,3	mmol/l
Trombocyten	1405	$\times 10^9/l$
Leukocyten	20,7	$\times 10^9/l$
Differentiatie:		
Segmentkernige granulocyten	14,4	$\times 10^9/l$
Lymfocyten	2,9	$\times 10^9/l$
Monocyten	0,4	$\times 10^9/l$
Eosinofiele granulocyten	0,6	$\times 10^9/l$
Basofiele granulocyten	0,4	$\times 10^9/l$
Myelocyten	0,8	$\times 10^9/l$
Metamyelocyten	0,8	$\times 10^9/l$
Blasten	0,4	$\times 10^9/l$
Erytroblasten	1,0	$\times 10^9/l$

Er is sprake van een leuko-erytroblastisch bloedbeeld. In het rode bloedbeeld worden traandruppelcellen gezien.

Patiënte werd verwezen naar de afdeling interne geneeskunde van het ziekenhuis voor nader onderzoek. O.a. werd een crista biopsie verricht.

Uitslag beenmergonderzoek. Kwantitatief

Blasten	2 %
Pro-erytroblasten	2 %
Erytroblasten	13 %
Promyelocyt	2 %
Myelocyten	12 %
Metamyelocyten	5 %
Staafkernige granulocyten	8 %
Segmentkernige granulocyten	30 %
Eosinofiele elementen	8 %
Basofiele elementen	2 %
Monocyten	2 %
Lymfocyten	13 %
Plasmacellen	1 %

Beschrijving van het beenmerg

Algemeen

Normaal celrijk beenmerg.

Megakaryocyten

Kwantitatief: Sterk verhoogd
Kwalitatief: Dysplasie: grillige kernvormen (sommige mononucleair), hypersegmentatie van de kern, deels met losse kernlobben; ook emperipolesis aanwezig

Granulopoïese

Kwantitatief: Normaal M/E ratio is 4,0
Kwalitatief: Verhoogd aantal eosinofiele granulocyten

Erytropoïese

Kwantitatief: Normaal
Kwalitatief: Geen duidelijke afwijkingen

Lymfocyten Geen bijzonderheden

Plasmacellen Geen bijzonderheden

In het verslag van de patholoog wordt vermeld dat er fibrose aanwezig is.

De verslagen van de beenmergbeoordelingen geven dus aanwijzingen voor een myeloproliferatieve ziekte: Polycytemia Vera (PV), Essentiële Trombocytemie (ET) of een Primaire Myelofibrose.

Vraag 11

Gezien de gevonden afwijkingen in het perifere bloed en de bevindingen in het beenmerg staat een ET het hoogst in de DD.

Het antwoord kan zowel juist zijn als onjuist, al naar gelang de argumentatie:

Juist, het aantal trombocyten is in het perifere bloed sterk verhoogd, daarbij is er een toename aan megakaryocyten en er wordt melding gemaakt van uitgerijpte megakaryocyten die hypersegmentatie van de kern vertonen: dit past bij een Essentiële Trombocytemie.

Echter er is ook sprake van een leuko-erytoblastisch bloedbeeld en in het rode bloedbeeld worden traandrappelcellen gezien; de patholoog maakt melding van fibrose in het beenmerg. Deze bevindingen zijn compatibel met een Primaire Myelofibrose.

Hoewel er in het beenmerg ook megakaryocyten gezien worden die grillige kernen hebben passend bij een Polycythaemia Vera is het Hb in perifere bloed daarmee niet in overeenstemming.

Onjuist, hoewel het aantal trombocyten in het perifere bloed sterk verhoogd is en daarbij in het beenmerg een toename aan uitgerijpte megakaryocyten welke hypersegmentatie van de kern vertonen - compatibel met een Essentiële Trombocytemie - is er ook sprake van een leuko-erytoblastisch bloedbeeld dat niet hierbij past. Samen met de bevinding van traandruppels in het rode bloedbeeld en fibrose in het beenmerg. Is dit meer compatibel met een Primaire Myelofibrose.

Vraag 12

Deze myeloproliferatieve aandoeningen hebben een gemeenschappelijke molecuair-biologische afwijking: BCR-ABL, hierdoor is een op maat gesneden behandeling mogelijk.

Onjuist, deze afwijkingen hebben wel een gemeenschappelijke molecuair-biologische afwijking: JAK2 mutatie, echter hier is op dit moment nog geen specifieke therapie op gebaseerd, zoals in het geval van CML, waar remmers van het genfusieproduct BCR-ABL worden toegepast, bijvoorbeeld Imatinib (Gleevec).

Vraag 13

In de DD van één van de myeloproliferatieve ziekten komt ook roken als oorzaak voor: reden een hoge concentratie van COHb.

Juist, de aanwezigheid van Hb-CO, verhoogd bij rokers, veroorzaakt hypoxie hetgeen de erythropoiese activeert, waarbij een op PV gelijkend bloedbeeld kan ontstaan.

De arts-assistent heeft i.v.m. een verdenking op een hematologische aandoening bij de beenmergafname ook een monster verzameld voor een immunofenotypering.

Vraag 14

Uit de beschikbare gegevens is duidelijk dat dit onderzoek dient te worden verricht.

Onjuist, immunofenotypering is niet geïndiceerd bij de diagnostiek van myeloproliferatieve aandoeningen. Ook wordt in de beschikbare gegevens geen enkele melding gemaakt van een lymfocytose of de aanwezigheid van een lymfoom, dus typering van de lymfocytosepopulatie is hier ook niet geïndiceerd.

De immunofenotyperingsuitslag van de lymfocytosepopulatie luidt als volgt:

CD3: 9%

CD4: 3%

CD8: 6%

CD5: 9%

CD19: 4%, waarvan 3 % kappa lichte Ig-keten positief en 1% lambda lichte Ig-keten positief

CD19+CD5+: < 1%

CD19+CD23+: <1%

Vraag 15

Deze uitslag geeft een indicatie voor de aanwezigheid van een mantelcellymfoom.

Onjuist, er is geen toename van een monoclonale B-cel populatie. Bij een mantelcellymfoom is er sprake van een monoclonale B-cel populatie, die tevens CD5 positief is, echter i.t.t. een B-CLL is het MCL CD23 negatief.

NB: in het beenmerg wordt in vergelijking met het perifere bloed een omgekeerde verhouding van CD4/CD8 gezien.

Casus 4

Mevrouw G komt bij de gynaecoloog in verband met subfertiliteit sinds anderhalf jaar en een irregulaire cyclus. Er wordt oriënterend fertiliteitonderzoek en een cyclus analyse ingezet.

Dat levert onder andere de volgende resultaten op:
Nuchtere afname, 8.00 uur, 12 september

Test	Resultaat van nuchtere afnames op		Eenheid
	12 sept. 8:00 uur	19 sept. 8:00 uur	
Androsteendion	14	16	nmol/l
Testosteron	1,9	2,0	nmol/l
DHEAS	6,5	6,3	µmol/l
17OH-P	3,6	2,8	nmol/l
LH	15,1	10,6	U/l
FSH	4,1	5,9	U/l
Oestradiol	230	254	pmol/l
SHBG	31	34	nmol/l
Progesteron	<2	<2	nmol/l
TSH	3,8		mU/l
Insuline	150		pmol/l

Vraag 16

17OH-P (17-hydroxy progesteron) wordt bepaald in verband met diagnostiek naar een late-onset Adrenogenitaal Syndroom (AGS).

Juist, een late-onset AGS kan leiden tot subfertiliteit en kan gepaard gaan met een irregulaire cyclus. Bij een late on-set AGS is er een partiële enzymdeficiëntie (meestal 21 - hydroxylase), waardoor er stapeling van 17OH-P plaats vindt.

Vraag 17

De laboratoriumuitslagen passen bij Polycysteus Ovarium Syndroom (PCOS).

Juist, verhoogde androgenen (androstenedion) en de verhouding tussen LH en FSH (en de verhoogde insuline concentratie) passen bij PCOS.

Vraag 18

Op basis van deze uitslagen is duidelijk dat er een ovulatie is opgetreden.

Onjuist, progesteron is op beide data <2 nmol/l. Na een ovulatie zie je een verhoogd progesteron (geproduceerd door het gele lichaam).

Vraag 19

TSH is niet strikt noodzakelijk om in een subfertiliteitscreening mee te bepalen.

Onjuist, zowel hypo als hyperthyreïdie kan een oorzaak zijn van subfertiliteit (en ook van een irregulaire cyclus).

Vraag 20

Voor u de insuline autoriseert, vindt u het noodzakelijk eerst een glucose te bepalen.

Onjuist, een nuchtere insuline ruim boven de referentiewaarden duidt op insulineresistentie. Dit past ook bij de PCOS. Voor het autoriseren van de insulineconcentratie heeft u geen glucoseconcentratie nodig.

Casus 5

Een 15-jarige jongen wordt opgenomen op de verschijnselen van een psychose. Bestudering van de status laat zien dat gedurende de laatste jaren er een geleidelijke teruggang in cognitie is, zich vooral uitend in verslechterende schoolprestaties. Bij uitgebreid neurologisch onderzoek worden extrapyramidale, Parkinsonachtige verschijnselen gevonden.

Door de neuroloog wordt oriënterend laboratoriumonderzoek ingezet, waarbij de volgende afwijkingen worden gevonden:

Bilirubine	120 μ mol/l
ASAT	180 U/l
Albumine	30 g/l

Op basis van deze afwijkende bevindingen vraagt de neuroloog u in consult, hij wil met name advies over de noodzaak van metabool onderzoek. Volgens hem zou dit beeld ook kunnen passen bij een ureumcyclusdefect, waarbij een OrnithineTransCarbamylase (OTC) deficiëntie als eerste in aanmerking zou kunnen komen.

Vraag 21

Gezien het klinisch beeld geeft u aan dat een OTC deficiëntie niet waarschijnlijk is.

Juist, OTC deficiëntie is een X-linked aandoening en zal bij jongens al zeer snel na belasting met eiwit aanleiding geven tot een ernstige hyperammoniaemie. Vrouwen die draagster zijn van deze aandoening kunnen zich met bovengenoemde klachten presenteren.

De ammoniakspiegel blijkt niet verhoogd te zijn bij deze patiënt, maar voor de neuroloog is hiermee de casus nog niet opgelost. Hij vraagt u om een CDG-syndroom uit te sluiten. (CDG= Congenital Disorder of Glycosylation/Congenitaal Defect Glycosylering)

Vraag 22

Gezien de leverfunctiestoornissen en de neurologische klachten vraagt de neuroloog toch een ammoniak aan. Een verhoogde ammoniak wordt alleen bij erfelijke defecten in de ureumcyclus gevonden.

Onjuist, ook bij vetzuuroxidatiedefecten en organo-acidemiën wordt een verhoogd ammoniak beschreven.

De ammoniakspiegel blijkt niet verhoogd te zijn bij deze patiënt, maar voor de neuroloog is hiermee de casus nog niet opgelost. Hij vraagt u om een CDG-syndroom uit te sluiten.

Vraag 23

Om een CDG-syndroom te classificeren is een isoelectrofocusering van sialotransferrines in serum voldoende.

Het patroon van sialotransferrines in plasma blijkt niet afwijkend te zijn. In de tussentijd heeft de neuroloog de oogarts gevraagd om deze patiënt te onderzoeken. Volgens de oogarts worden er zogenoemde Kayser-Fleischer ringen gezien. Op basis van deze rapportage en de eerder gevonden levertestafwijkingen besluit u om de ziekte van Wilson uit te sluiten.

Onjuist, bij bepaalde CDG-syndromen, met name type II volgens de oude nomenclatuur, worden naast afwijkingen in de N-glycosylering ook afwijkende patronen in de O-glycosylering van eiwitten gevonden.

Vraag 24

De meting van koper in serum alleen is voldoende sluitend om de diagnose te bevestigen.

Onjuist, de concentratie van koper in serum kan normaal zijn door het vrijkomen van koper uit beschadigd (lever)weefsel.

Vraag 25

Het transport van koper in het lichaam wordt voor een groot deel verzorgd door ceruloplasmine. Een normale ceruloplasmineconcentratie sluit de ziekte van Wilson echter niet uit.

Juist, ceruloplasmine is een acute fase eiwit en zal in het geval van een leverziekte omhoog gaan en zodoende normaal gevonden kunnen worden.

Casus 6

Een meisje van 12 komt bij de kinderarts met een afbuigende groeicurve bij extreme gewichtstoename, striae over de buik en aan de binnenkant van de benen en de armen en een buffalo hump. Zij gebruikt geen medicatie. De kinderarts denkt aan het syndroom van Cushing.

Vraag 26

Screening op het syndroom van Cushing kan op de volgende drie manieren:

1. cortisol in 24-uurs urine.
2. dexamethason suppressietest
3. late night (speeksel) cortisol

Juist, diagnostiek naar het syndroom van Cushing kan op deze drie manieren. Er moet van minimaal 2 manieren gebruik gemaakt worden bij elke patiënt en deze moeten beide positief zijn.

Vraag 27

De standaard serum- en speekselcortisol bepaling is een bepaling van het totale cortisol (vrije fractie plus gebonden aan CBG), terwijl in 24 uurs urine alleen de vrije fractie cortisol bepaald wordt.

Onjuist, ook in speeksel wordt alleen de vrije fractie gemeten.

Uit de screening op het syndroom van Cushing blijkt dat er inderdaad sprake is van hypercortisolisme. Om de bron van het hypercortisolisme op te sporen bepaalt u nu de ACTH concentratie.

Vraag 28

Bij een meetbaar ACTH zal er sprake zijn van de ziekte van Cushing (hypofysaire bron).

Onjuist, ook een ectopische Cushing is nog mogelijk.

Stel dat het een ACTH producerend hypofyse-adenoom was en patiënte wordt hieraan transsfenoïdaal (via de neus) geopereerd. Na de operatie krijgt patiënte hydrocortison.

Vraag 29

Patiënte krijgt al enkele weken hydrocortison toegediend. U meet tijdens deze therapie een onmeetbaar lage cortisolconcentratie in haar serum.

Onjuist, hydrocortison is hetzelfde als cortisol en dit meet u dus mee in uw cortisol assay, en dus kan er geen sprake zijn van een onmeetbaar cortisol.

Patiënte ontwikkelt postoperatief een passagère diabetes insipidus.

Vraag 30

Deze passagère diabetes insipidus ontstaat door een tijdelijke verhoging van de ADH secretie.

Onjuist, bij een diabetes insipidus is juist sprake van een verlaging van de ADH

Tentamen deel 2: Theorie

Vraag 31

Bij een 16-jarig meisje worden de volgende laboratoriumresultaten gevonden:

Hb 6,0 mmol/l, Ht 0,28, erythrocyten $4,0 \times 10^{12}/l$, leukocyten $8,7 \times 10^9/l$, trombocyten $543 \times 10^9/l$. Deze uitslagen zouden kunnen passen bij een ijzergebrek.

Juist, er is sprake van een laag Hb, een MCV van 70 fl (te berekenen door Ht/erythrocyten) en een toegenomen aantal trombocyten.

Vraag 32

Bloeduitstrijken kunnen tot 24 uur na bloedafname uit EDTA-bloedmonsters worden gemaakt, zonder dat er morfologische veranderingen optreden.

Onjuist, indien cellen langer dan 4 uur aan EDTA blootgesteld worden, kunnen de volgende artefacten optreden:

- Trombocyten zwellen op en vertonen cytoplasmauitlopers
- Erythrocyten veranderen in doornappelvormen (echinocyten)
- Bij leukocyten ontstaan:
 - a. vacuolen in het cytoplasma van neutrofiële granulocyten en monocyten
 - b. normale en toxische korrels van neutrofiële granulocyten vervloeien en verdwijnen tenslotte
 - c. in de kern van lymfocyten en monocyten treedt kloof- en segmentvorming op en de kern zwelt op
 - d. de chromatinestructuur van de kern van leukocyten kan minder duidelijk worden
 - e. uiteindelijk (na 24 uur) treedt celdegeneratie met o.a. kerncondensatie en kernfragmentatie op

Vraag 33

De aanwezigheid van erythrocyten met Howell-Jolly lichaampjes duidt op een slechte miltfunctie.

Juist, de milt vervult een belangrijke functie bij de verwijdering van erythrocyten met insluitsels uit de circulatie. De aanwezigheid van erythrocyten met Howell-Jolly lichaampjes (kernresten) duidt op een slechte miltfunctie of geeft aan dat er een splenectomie is verricht.

Vraag 34

De anemie bij chronisch nierfalen gaat gepaard met een lage haptoglobineconcentratie in het bloed.

Onjuist, de anemie wordt veroorzaakt door een onvoldoende aanmaak in het beenmerg vanwege een te lage erythropoïetineproductie in de nieren.

Vraag 35

Bij een 15-jarige jongen wordt het volgende bloedbeeld gevonden

Hb	7,3 mmol/l
Ht	0,39 l/l
Erythrocyten	$5,7 \times 10^{12}/l$
MCV	69 fL
MCH	1,28 fmol
Ferritine	78 µg/l
<hr/>	
HbA	98,1 %
HbA2	1,9 %
HbF	0,0 %

De kinderarts concludeert, nadat oriënterend DNA-onderzoek op α -thalassemie negatief is uitgevallen, dat zowel α -thalassemie als β -thalassemie is uitgesloten.

Onjuist, het microcytaire bloedbeeld met relatief hoog aantal erythrocyten zou kunnen passen bij een thalassemie. De verlaagde HbA2 past niet bij een -thalassemie. Wel is een -thalassemie mogelijk bij een licht verlaagde HbA2-fractie. DNA-onderzoek op -thalassemie is geïndiceerd op basis van deze uitslag.

Vraag 36

Het Hodgkinlymfoom is een klonale proliferatie van T-lymfocyten.

Onjuist, de etiologie van de ziekte van Hodgkin is nog onbekend, mogelijk speelt het Epstein-Barrvirus een rol.

De WHO onderscheidt verschillende entiteiten: het nodulair lymfocytair predominante Hodgkin Lymfoom en het klassiek Hodgkin Lymfoom. Karakteristiek zijn afwijkende, grote cellen in de aangedane weefsels: mononucleaire Hodgkincellen en cellen met meer kernen, de Reed-Sternbergcellen.

Vraag 37

Een patiënt heeft 12% plasmacellen in het beenmerg met suspect maligne aspect en overwegend expressie van μ -zwarte ketens en -lichte ketens. Deze patiënt heeft een multiple myeloom.

Onjuist, bij de diagnose Multiple Myeloom zijn meer parameters betrokken: aantal plasmacellen, monoclonaliteit, aanwezigheid en hoogte van een M-proteïne, Hb-daling, nierfunctie, Ca-spiegel en orgaanschade. In dit geval is slechts een klein aantal gegevens bekend.

Vraag 38

Hemoglobine-electroforese is geïndiceerd bij de diagnostiek van sferocytose.

Onjuist, Hb-electroforese speelt geen rol bij de diagnostiek van een sferocytose; de osmotische resistentie-

test of de glycerolysistest zijn functionele testen om na te gaan of er een membraandefect is in de erythrocyten; daarnaast kan onderzoek naar de cytoskeletwitten (spectrine, ankyrine, band 4.1) van de erythrocyt plaatsvinden.

Vraag 39

De assistent van de cardiologie wil graag een bepaling van de LDH-isoenzymen. Hij heeft op Up-to-Date gelezen dat met deze bepaling een onderscheid gemaakt kan worden tussen hart- of skeletspierschade als oorzaak van de eerder gevonden verhoogde LDH. U weigert deze aanvraag.

Juist, om een onderscheid te maken tussen hart- en skeletspierschade kan gebruikt worden van een CK-MB bepaling.

Vraag 40

U wordt gebeld door uw analiste van het liquorlaboratorium. Na isoelectrofocussing wordt bij een patiënt hoog op de gel in zowel de serum- als de liquorlaan een ladderpatroon gezien: 5 banden op gelijke afstand met geleidelijk afnemende intensiteit. U gaat kijken en duidt dit als een spiegelbeeldpatroon en zet geen verder onderzoek in.

Onjuist, bij de aanwezigheid van een karakteristiek ladderpatroon hoog op de gel moet gedacht worden aan een M-proteïne. Bij een onbekende patiënt laat u dit verder uitzoeken.

Vraag 41

Bij een patiënt met een hypoalbuminemie en een hyperlipidemie dient onderzoek in 24uurs urine plaats te vinden.

Juist, er kan sprake zijn van een nefrotisch syndroom.

Vraag 42

Een zwangere vrouw verliest tijdens de weeën een vloeistof met een licht gele kleur. Uw verloskundige heeft een klein beetje opgevangen en naar het laboratorium gestuurd. Ze wil graag weten of dit urine of vruchtwater is. U vraagt uw analist om een -foetoproteïne (AFP) bepaling uit te voeren.

Juist, de bepaling van AFP is praktisch en snel uit te voeren. In vruchtwater zal de waarde circa 100x hoger zijn dan in serum.

Vraag 43

CA125 kan niet als tumormarker gebruikt worden voor de diagnose van een ovariumcarcinoom en is evenmin inzetbaar voor de follow-up bij de behandeling een patiënt met een ovariumcarcinoom..

Onjuist, CA125 kan niet als tumormarker gebruikt worden voor de diagnose van een ovariumcarcinoom. Echter de bepaling is juist wel inzetbaar voor de follow-up bij de behandeling een patiënt met een ovariumcarcinoom

Vraag 44

Patiënten met de ziekte van Duchenne hebben normale kreatiniewaarden in hun bloed.

Onjuist, daar patiënten met de ziekte van Duchenne vrijwel geen spierweefsel hebben, is de creatinine spiegel (afhankelijk van de nog aanwezige spiermassa) laag tot zeer laag.

Vraag 45

Bij de ziekte van Glanzmann kan de plaatjesaggregatie via fibrinogeen niet goed verlopen.

Juist, bij de ziekte van Glanzmann is de glycoproteïne IIb/IIIa receptor niet aanwezig of niet functioneel. Dit is de receptor van fibrinogeen, welke het belangrijkste mechanisme is achter trombocytenuitstapting.

Vraag 46

Factor XI en XII spelen een belangrijke rol bij de positieve feedback loop in de stollingscascade, waardoor vorming van kleine hoeveelheden trombine kan leiden tot een sterke stollingsactivatie.

Onjuist, dit geldt wel voor FXI maar niet voor FXII. FXII staat in het actuele model van de stollingscascade niet meer in het “vliegwieltje”. Het is wel een activator van de stolling maar speelt in de cascade waarschijnlijk geen fysiologische rol.

Vraag 47

De meest gebruikte methode om factor V Leiden aan te tonen is het bepalen van proteïne C resistentie.

Onjuist, tegenwoordig dient dit met een DNA-test voor factor V Leiden te worden gedaan.

Vraag 48

De PFA100 is een betere screeningstest voor von Willebrand ziekte dan voor trombocytopenieën als de ziekte van Glanzmann en het syndroom van Bernard-Soulier.

Juist, dit komt omdat bij PFA100 analyse de aggregatie van trombocytenuitstapting gemeten na activatie met een agonist en onder condities van “shear stress”. Omdat het von Willebrand eiwit vooral een rol heeft bij de adhesie van trombocytenuitstapting, is de methode met name erg sensitief voor de ziekte van von Willebrand. Bij erfelijke trombocytopenieën is alleen de trombocytenuitstapting verstoord door receptordefecten. Hierbij worden door de PFA vaker (zwakke) trombocytopenieën gemist.

Vraag 49

De aanwezigheid van antistoffen tegen Sm wordt als een aanwijzing gescoord in de classificatiecriteria van SLE.

Juist, in de classificatiecriteria zijn immunologische stoornissen opgenomen, beschreven als de aanwezigheid van anti-dsDNA, anti-Sm of antifosfolipidenantistoffen.

Toelichting: Daarnaast zijn antinucleaire antistoffen (ANA) als apart criterium gedefinieerd.

Vraag 50

Met HEP2000-cellen is de sensitiviteit voor de ziekte van Sjögren hoger dan voor HEP2-cellen.

Juist, want HEP2000-cellen zijn HEP2-cellen die zijn getransfekteerd met het Ro60-antigeen van SSA, anti-Ro60 antistoffen worden dan beter opgepikt.

Vraag 51

Een positieve ANA-uitslag bij een persoon zonder specifieke klachten is voor een huisarts reden om de patiënt door te verwijzen naar een internist of reumatoloog.

Onjuist, want een positieve uitslag komt naar grove schatting voor bij 5% van gezonde individuen.

Vraag 52

Een positieve uitslag van een c-ANCA met daarbij een negatieve uitslag van zowel anti-PR3 als anti-MPO is een reële combinatie van uitslagen.

Juist. De specificiteit van de ANCA is lager. Positiviteit kan veroorzaakt worden door diverse aandoeningen die niet gepaard gaan met een positiviteit van anti-MPO of anti-PR3 ELISA's. Ook kan een ANCA positief zijn door ANA-antistoffen (atypische ANCA) of door antistoffen tegen bv elastase of lactoferrine.

Vraag 53

Antistoffen tegen mitochondriën hebben een hoge specificiteit voor autoimmuun hepatitis (AIH).

Onjuist, deze antistoffen zijn specifiek voor primaire biliëre cirrose (PBC). Positiviteit voor antistoffen tegen mitochondriën bij cholestatische afwijkingen geeft een sterke aanwijzing voor een autoimmunologische oorzaak. Slechts een laag aantal patiënten met AIH heeft antistoffen tegen mitochondriën (en hebben daarnaast een hepatitisbeeld en geen overwegende cholestase)

Vraag 54

Precipiterende antistoffen worden bepaald voor type IV allergie.

Onjuist, type IV is T-celgemedieerde contact-overgevoeligheid. Hiervoor bestaan met name huidtesten. Precipiterende antistoffen zijn IgG-antistoffen die bij type III immuuncomplex-gemedieerde overgevoeligheid gevormd worden (bv aspergillose, boerenlong duivenmelkerslong etc).

Vraag 55

C3-nephritic factor is een autoantistof die C3-afbraak stimuleert.

Juist, C3-convertase (C3-afbrekend enzym) wordt gestabiliseerd, waardoor deze sterker werkt en C3 omzet naar C3d.

Vraag 56

Met de CH50 bepalen we de activiteit van de klassieke complementroute door hemolyse van gesensibiliseerde schapenerythrocyten.

Juist, de klassieke complementfactoren worden geactiveerd door antigeen/antistofcomplexen. De CH50-titer is de reciproke serumverdunding die 50% van deze schapenerythrocyten lyseert.

Vraag 57

Een verlaagd totaal T4 en een normaal TSH als resultaat van de neonatale screening is voldoende bewijs voor een (centrale) hypothyreoïdie bij een kind van een week.

Onjuist, TBG deficiëntie is naast een centrale hypothyreoïdie een mogelijke oorzaak en dient uitgesloten te worden

Vraag 58

Vrouwelijke dragers van een X-linked recessieve ziekte vertonen geen ziekteverschijnselen.

Onjuist, vrouwen die recessief drager zijn van een X-linked aandoening kunnen wel degelijk ziekteverschijnselen vertonen, voorbeelden: Ziekte van Fabry, OTC-deficiëntie.

Vraag 59

Bij een permanent verhoogde concentratie van urinezuur in plasma hoeft alleen een stoornis in het purine-metabolisme te worden uitgesloten

Onjuist, een verhoogd urinezuur in plasma wordt eveneens gezien bij patiënten met een glycogeenstapelingsziekte en (in extreme gevallen) bij vetzuroxidatiedefecten.

Vraag 60

Een verhoogde fenylalanineconcentratie in het bloed past bij fenylketonurie. Hieraan ligt altijd een defect van het enzym fenylalaninehydroxylase ten grondslag.

Onjuist, er kunnen ook defecten optreden in de cofactoren die nodig zijn voor de werking van fenylalaninehydroxylase.