

Casuïstiek

Recidiverende hyponatriëmie

M.J.W. JANSSEN¹ en R.P. KOOPMANS²

Wanneer een patiënt zich presenteert met een hyponatriëmie is er een uitgebreide differentiële diagnose. Deze is in een aantal gevallen met eenvoudige diagnostiek op te lossen. Echter, veelal komt het voor dat de oorzaak van de hyponatriëmie niet aan het licht komt, zoals deze casus toont.

Ziektegeschiedenis

Patiënte A, een 66-jarige vrouw, werd tot drie maal toe opgenomen met een ernstige, symptomatische hyponatriëmie. De voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en een ischemisch CVA in 1984 met sedertdien spraakstoornissen en hoofdpijn. Verder werd er in 1998 een cytologische punctie uit een mammatumor verricht waaruit geen maligniteit bleek.

Opname 1: september 1999

De anamnese liep via de familie. De laatste twee maanden klaagde de patiënte in toenemende mate over hoofdpijn. Tevens werd zij geleidelijk aan, doch met name de laatste dagen, steeds suffer en werd ze traag in haar denkvermogen. Op de dag van opname werd de patiënte thuis comateus. Als medicatie gebruikte zij atenolol (bètablokker), chloortalidon (thiazidediureticum) en ibuprofen (NSAID). De patiënte hield een streng zoutbeperkt dieet.

Bij aankomst op de Spoedeisende Hulp werd er een subcomateuze vrouw gezien die spontaan de ogen opende, doch niet in staat was tot communicatie. Er was sprake van mutisme (een enige uren of dagen durende toestand van sprakeloosheid) en de patiënte voerde geen opdrachten uit. De pijnlokalisatie leek ongestoord. De bloeddruk was 240/190 mm Hg en de pols was 70/min. De patiënte was normothermisch en de CVD was niet verhoogd. De huid was droog en de turgor was iets verminderd. Neurologisch onderzoek liet geen aanwijzingen voor lateralisatie zien. Verder waren er geen bijzonderheden bij het lichamenlijk onderzoek. De resultaten van het laboratoriumonderzoek bij opname zijn vermeld in tabel 1.

Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie¹ en Afdeling Inwendige Geneeskunde², Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie: Dr. M.J.W. Janssen, Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam.
Ingekomen: 15.01.01
e-mail: m.j.janssen@amc.uva.nl

De ernstige hyponatriëmie werd geduid als passend bij het gebruik van chloortalidon in combinatie met een streng zoutbeperkt dieet. De correctie van de natriumconcentratie geschiedde op de afdeling Intensive Care. Na een periode van aanvankelijk herstel, ontwikkelde zich ongeveer een week na overplaatsing naar de verpleegafdeling een neuropsychiatrisch ziektebeeld met verwardheid, motorische onrust, wisselende spraakstoornissen en verstoring van het dag- en nachtritme. De neuroloog liet een MRI van het brein verrichten en vond geen verklaring voor het neuropsychiatrisch ziektebeeld. De psychiater concludeerde dat er mogelijk sprake was van een toestand van delier. De patiënte reageerde redelijk op haloperidol. Bij ontslag was de bloeddruk goed gereguleerd en waren de electrolytwaarden gedurende langere tijd stabiel. Er resteerde echter een neuropsychiatrisch beeld, mogelijk op basis van een delier dan wel hersenschade na ernstige hyponatriëmie.

Opname 2: februari 2000

Er werd wederom een hetero-anamnese afgenomen in verband met een verminderd bewustzijn van de patiënte. Hieruit bleek dat de patiënte sinds enkele dagen veel moeite had om de juiste woorden te vinden. Het werd niet duidelijk of de patiënte last had van polydipsie of polyurie. Er was geen sprake van krachtsverlies. Op de dag van opname was zij geleidelijk minder aanspreekbaar geworden. Als medicatie gebruikte zij lisinopril (ACE-remmer), metoprolol (bètablokker) en carbasalaatcalcium (NSAID).

Bij opname werd een zieke vrouw gezien met een verminderd bewustzijn, schuim op de mond en trekkingen in de rechter gelaatshelft. De bloeddruk was 150/100 mm Hg en de pols was 90/min. De lichaamstemperatuur was 36 °C. Er werd een spoortje pitting oedeem aan beide benen waargenomen. Verder waren er geen bijzonderheden bij het lichamenlijk onderzoek. De resultaten van het laboratoriumonderzoek bij de tweede opname (tabel 1) lieten een hyponatriëmie en een ernstige hyperglykemie zien. Er werd geconcludeerd dat het hier ging om een ernstige hyperosmolaire hyperglykemische ontregeling van diabetes mellitus de novo. De patiënte werd gerehydrateerd met een zoutinfuus waaraan insuline toegevoegd was. Vervolgens werd ze behandeld met de orale antidiabetica glibenclamide en metformine. De hyponatriëmie herstelde na correctie van de glucoseconcentratie, zodat deze gezien werd als een hyperosmolaire hyponatriëmie. De toestand met een verminderd bewustzijn en

Tabel 1. Resultaten van het laboratoriumonderzoek bij opname

Test	Referentiewaarden	Opname 1	Opname 2	Opname 3
<i>Bloedplasma</i>				
Osmolaliteit (mOsm/kg)	280-295	210	344	256
Natrium (mM)	135-145	95	118	120
Kalium (mM)	3,5-4,5	2,6	2,9	3,3
Chloride (mM)	97-104	60	85	
Ureum (mM)	3,0-7,2	6,7	10,7	3,7
Creatinine (μ M)	75-110	70	94	58
Glucose (mM)	3,5-5,6 (nuchter)	15,5	67,4	11,7
Albumine (g/l)	35-50	43		
<i>Volbloed</i>				
pH	7,35-7,45	7,41		
pCO ₂ (kPa)	4,4-6,3	3,5		
Bicarbonaat (mM)	22-28	16,2	22,3	
Base excess (mM)	-2,0-2,0	-7,0		
pO ₂ (kPa)	10,0-13,3	24,3 ^a		
HbO ₂ (%)	95-100	98,5		
<i>Urine</i>				
	24-Uurs urine	Urineportie		24-Uurs-urine
Volume (ml)				3950
Osmolaliteit (mOsm/kg)	300-900	193		167
Natrium	40-220 mmol	47 mM		102,7 mmol
Kalium	25-125 mmol	20 mM		39,5 mmol
Creatinine	5,8-10,6 ^b mmol			6,3 mmol

^a Met O₂-suppletie; ^b Gewicht: 60 kg

trekkingen in de rechter gelaatshelft werd geduid als een precoma met aanwijzingen voor epilepsie. Het EEG zou goed kunnen passen bij epilepsie. Het insult werd gecoupeerd met het anti-epilepticum clonazepam en de patiënte werd ingesteld met fenytoïne. De klachten verminderden gedurende de opname en aanvullende diagnostiek werd niet verricht.

Opname 3: juni 2000

Sinds enkele weken was de patiënte niet lekker en had, net als eerdere periodes, aanvalsgewijs lichte trekkingen in de rechter lichaamshelft. Tevens had ze aanvallen van vraatzucht en hoofdpijn. De patiënte hield een normaal dieet met extra zout sinds enkele dagen. Er werd door de huisarts geen hypertensie vastgesteld. Als medicatie gebruikte zij glimepiride en metformine (orale antidiabetica), carbasalaatcalcium (NSAID), valproïnezuur (anti-epilepticum) en lisinopril (ACE-remmer).

Bij opname werd een verwarde patiënte gezien die moeilijk sprak en erg onrustig was. Ze was wel bij bewustzijn. De bloeddruk was 200/100 mm Hg en de pols was 100/min. De lichaamstemperatuur was 36 °C. Verder waren er geen bijzonderheden bij het lichamelijke onderzoek.

Uit de resultaten van het laboratoriumonderzoek bij

de derde opname (tabel 1) blijkt wederom een hyponatriëmie. Behandeling met zoutinfusen resulteerde in normalisatie van de natriumconcentratie. Twee dagen na opname werd de patiënte plotseling benauwd, daalde het bewustzijn en kreeg zij een hartstilstand. De patiënte werd gereanimeerd. Asthma cardiale kon niet worden aangetoond. Waarschijnlijk was er sprake van een myocardinfarct. Gedurende de opname op de Intensive Care bleef de patiënte comateus. In verband met epileptische aanvallen werd zij behandeld met valproïnezuur waarop deze verminderden. De patiënte werd teruggeplaatst naar de verpleegafdeling met een onveranderd neurologisch beeld bestaande uit apathie (stoornis in het gevoelsleven) en afwezigheid, ondanks een helder bewustzijn. Dit beeld werd geduid als post-anoxische hersenbeschadiging. Ze ademde met behulp van een tracheostoma, kreeg vocht via een infuus en lag er rustig bij. Na uitvoerig overleg met de familie werd besloten om verdere complicaties niet meer te behandelen waarop de patiënte overleed. Er werd toestemming verkregen voor obductie.

De belangrijkste bevinding bij obductie was een oud myocardinfarct in de achterwand. Tevens waren er multipale kleine infarcthaarden in de linker ventrikel als gevolg van een uitgebreide atherosclerose en forse

vernaauwing van de linker coronaire arterie. Dit kan de oorzaak geweest zijn van de hartstilstand vier weken voor overlijden. Bronchopneumie werd in beide longen aangetroffen; deze was de directe doodsoorzaak van de patiënte. Bij lichaamsobductie werd geen oorzaak gevonden die de hyponatriëmie kon verklaren, met name geen morfologische afwijkingen in de bijniëren, nieren of longen. Als toevalsbevinding werd een carcinoïd in de pancreas gevonden. De hersenobductie toonde zeer uitgebreide hypoxische/ischemische afwijkingen, zowel van recente als oudere datum. Centraal in de pons was een gebied dat goed kan passen bij een zogenaamde 'centrale pontiene myelinolyse'. De afwijkingen zoals deze gevonden werden bij de hersenobductie verklaren de neurologische uitvalverschijnselen van de patiënte en zijn haast zeker een gevolg van (recidiverende) ernstige hyponatriëmie.

Differentiële diagnostiek

Uit de resultaten van het laboratoriumonderzoek bij de eerste opname bleek een ernstige hyponatriëmie met renaal zoutverlies. Er was geen sprake van een nierinsufficiëntie. De bloedgasanalyse liet een chronische respiratoire alkalose zien. Bovenaan in de differentiële diagnose stond natriumdepletie. Dit is het meest waarschijnlijk omdat de patiënte tekenen van vasculaire ondervulling liet zien. De natriumdepletie zou ontstaan kunnen zijn als gevolg van overgedoseerd diureticumgebruik of als gevolg van een bijniërschorsinsufficiëntie op basis van mineralocorticoïddeficiëntie (aldosteron). De differentiële diagnose bevatte ook wateroverschot als gevolg van SIADH of als gevolg van wederom een bijniërschorsinsufficiëntie, maar nu op basis van glucocorticoïddeficiëntie (cortisol). Aanvullend laboratoriumonderzoek liet echter een normale spontane cortisolconcentratie zien en de resultaten van de synacthentest (respons van de test werd gevolgd met ACTH- en cortisolbepaling) waren niet afwijkend. Hiermee werd een bijniërschorsinsufficiëntie uitgesloten. SIADH kan ontstaan als gevolg van ectopische produktie van ADH door verschillende soorten tumoren of als gevolg van ongecontroleerde hypofysaire secretie van ADH. Dit laatste kan onder andere voorkomen bij hypothyreoïdie, longziekten en cerebrale aandoeningen. Aanvullend laboratoriumonderzoek (TSH, vrij T4) sloot een hypothyreoïdie uit. Bij SIADH is de osmolaliteit van de urine hoger dan de plasma-osmolaliteit, wat bij de patiënte niet het geval was. Er waren verder ook geen klinische aanwijzingen voor SIADH. Conclusie: de ernstige hyponatriëmie bij de eerste opname werd geïdentificeerd als passend bij het gebruik van chloortalidon in combinatie met een streng zoutbeperkt dieet.

De hyponatriëmie bij de tweede opname werd gezien als een hyperosmolaire hyponatriëmie ten gevolge van een ernstige hyperglykemie. Bij een hyperosmolaire hyponatriëmie wordt, ten gevolge van de hyperosmolaliteit in het bloed, water vanuit de extravasculaire ruimten aangetrokken waardoor er een verdunningseffect in het bloed optreedt.

De patiënte werd voor de derde maal opgenomen ter

nadere evaluatie en verklaring van de hyponatriëmie. Er werd een differentiële diagnose opgesteld welke vergelijkbaar is met de eerste opname. Echter, de patiënte gebruikte nu geen diureticum. Aanvullend laboratoriumonderzoek sloot wederom een hypothyreoïdie en een bijniërschorsinsufficiëntie uit. De urine van de patiënte was hypo-osmolair. Er waren geen klinische aanknopingspunten voor SIADH.

Beschouwing

De hyponatriëmie bij de eerste opname werd gezien als gevolg van het gebruik van een diureticum. Dit verklaart echter niet volledig de sterk verlaagde natriumconcentratie van 95 mM. Bovendien recidiveerde de hyponatriëmie, ook na het staken van chloortalidon. Waarschijnlijk was er bij deze patiënte sprake van een onderliggend lijden dat primair de hyponatriëmie veroorzaakte.

De vraag kan gesteld worden of bij deze patiënte voldoende onderzoek naar een bijniërschorsinsufficiëntie uitgevoerd is. Bij laboratoriumanalyse van het bloed worden bij patiënten met een bijniërschorsinsufficiëntie meestal hyponatriëmie, hyperkaliëmie, uremie, acidose, hypoglykemie, hypercalciëmie, normocyttaire anemie en/of lymfocytose gevonden. Bij de patiënte uit deze casus werd alleen de hyponatriëmie gezien. De synacthentest werd gebruikt om een bijniërschorsinsufficiëntie uit te sluiten. Deze test sluit echter alleen een primaire glucocorticoïd deficiëntie uit. Voor de aldosteronhomeostase speelt ACTH nauwelijks een rol. Om een mogelijke geïsoleerde primaire mineralocorticoïddeficiëntie op te kunnen sporen zou de bepaling van aldosteron in het bloed van de patiënte zinvol geweest zijn (1). Zij had echter hypertensie en werd onder andere behandeld met zoutbeperking, antihypertensiva en een diureticum. Onder deze omstandigheden is het meten van de aldosteronspiegels niet informatief. Primaire en secundaire mineralocorticoïddeficiënties gaan gepaard met respectievelijk verhoogde en verlaagde reninespiegels. Voor de bepaling van renine in het bloed gelden echter dezelfde beperkingen als bij de bepaling van aldosteron. Secundaire bijniërschorsinsufficiëntie (uitval van hypothalamus of hypofyse) is niet uitgesloten bij de patiënte, doch is wel minder waarschijnlijk door het normale spontane cortisolgehalte en de normale TSH-concentratie in het bloedplasma. Het aantonen van secundaire uitval vereist een stimulatietest met corticotropin-releasing hormoon, lysinevasopressine of insuline. Een alternatief voor de insulinetolerantietest is de metopirontest. Deze testen zijn echter niet uitgevoerd bij de patiënte.

De diagnose SIADH dient, na lichaamsobductie, te worden heroverwogen omdat er een tumorogeen proces in de pancreas gevonden werd. Het bestaan van de relatie SIADH-pancreascarcinoïd wordt niet als zodanig in de literatuur bevestigd maar SIADH wordt wel geassocieerd met carcinoïden afkomstig uit andere weefselsoorten. Tevens is ADH aangetoond in humaan pancreasweefsel (2). Recent zijn in pancreasweefsel van de rat transcripten aangetoond die coderen voor ADH (3). Een andere reden waarom de diagnose SIADH dient te worden heroverwogen is het feit

dat de mogelijkheid bestaat dat de patiënte een thiazidegeïnduceerde SIADH heeft ontwikkeld. Dit fenomeen is recent beschreven (4) en kan aangetoond worden met de thiazideprovocatietest. Deze test is echter niet uitgevoerd bij de patiënte.

De criteria voor SIADH zijn (5): (i) hyponatriëmie met corresponderende hypo-osmolaliteit, (ii) continue excretie van natrium in urine, (iii) geen klinische aanknopingspunten voor hypovolumie, (iv) lage plasma-osmolaliteit bij een relatief hoge urine-osmolaliteit, en (v) normale functie van nieren, bijniere en schildklier. Een verhoogde ADH-concentratie in het bloed wordt niet als een van de criteria voor SIADH gezien. De patiënt voldoet echter niet aan criteria (iii) en (iv). In dit geval had de bepaling van ADH in het bloed een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het onttrafen van de differentiële diagnose bij deze patiënt (6). Deze test is echter niet uitgevoerd.

Deze casus beschrijft een belangrijk, vaak voorkomend klinisch (chemisch) probleem: hyponatriëmie. Er is in deze casus geen eenduidige verklaring voor de recidiverende hyponatriëmie gevonden, mogelijk ten gevolge van onderdiagnostiek. Deze non-diagnose

is echter wel de conclusie die tot op heden veelal in de praktijk getrokken wordt. Een optimale communicatie tussen klinici en klinisch chemici is daarom essentieel om de juiste balans tussen onderdiagnostiek en overdiagnostiek te vinden.

Literatuur

1. Melby JC. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism and isolated hypoaldosteronism. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 977-995.
2. Amico JA, Finn FM, Haldar J. Oxytocin and vasopressin are present in human and rat pancreas. *Am J Med Sci* 1988; 296: 303-307.
3. Mechaly I, Macari F, Laliberte MF, Lautier C, Serrano JJ, Cros G, Grigorescu F. Identification by RT-PCR and immunolocalization of arginine vasopressin in rat pancreas. *Diabetes Metab* 1999; 25: 498-501.
4. Van Assen S, Mudde AH. Severe hyponatraemia in an amiloride/hydrochlorothiazide-treated patient. *Neth J Med* 1999; 54: 108-113.
5. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238: 97-110.
6. Meinders AE. Hyponatraemia: SIADH or SIAD? *Neth J Med* 1993; 43: 1-4.

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 159-160

Polydipsie

M.J.W. JANSSEN¹ en A.J. MEINDERS²

Wanneer een patiënt zich presenteert met een hyponatriëmie is er een uitgebreide differentiële diagnose. Deze is echter in een aantal gevallen met eenvoudige middelen te onttrafen, zoals deze casus toont.

Ziektegeschiedenis

Patiënte A, een 29-jarige vrouw, meldde zich op de Spoedeisende Hulp met klachten van braken, diarree, extreme dorst en flauwvallen. Er was polyurie zonder nycturie. Deze klachten zouden zijn ontstaan in aansluiting op een behandeling in verband met multiële voedselallergieën. In het kader van deze behandeling kreeg de patiënte onder andere calcitriol (geactiveerd vitamine D₃) voorgeschreven. Verder zou haar zijn geadviseerd hierbij tenminste 6 l water per etmaal te drinken. Ze dronk echter gemiddeld 8 l en later zelfs 12 l water per dag gedurende 2 weken. De klachten

zouden verergerd zijn sinds de start van calcitriol. De verdere anamnese leverde geen richtinggevende klachten op. De voorgeschiedenis vermeldde een opname in Nieuw Zeeland in verband met hypertensie met daarbij een hyponatriëmie. Er werd daar diagnostiek naar een bijniertumor verricht waarbij geen afwijkingen gevonden werden. De patiënte werd zonder diagnose ontslagen, verdere gegevens over deze episode ontbraken.

Bij het lichamelijk onderzoek werd een niet-acuut zieke vrouw gezien met een bloeddruk van 140/100 mm Hg en een pols van 72/min. De patiënte had een normale turgor, de slijmvliezen waren vochtig en er werd geen oedeem waargenomen. Verder waren er geen bijzonderheden bij het lichamelijk onderzoek.

De resultaten van het laboratoriumonderzoek van bloedplasma en een urineportie zijn vermeld in tabel 1. Bij routine hematologisch laboratoriumonderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Beschouwing

Naar aanleiding van de anamnese en het lichamelijk onderzoek gingen de gedachten uit naar een diabetes de novo, hypercalciëmie t.g.v. vitamine D intoxicatie of een primaire polydipsie. De eerste twee oorzaken werden met eenvoudig laboratoriumonderzoek uitgesloten. Er bleek hier sprake te zijn van een hypo-

Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie¹ en Afdeling Inwendige Geneeskunde², Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie: Dr. M.J.W. Janssen, Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam.
Ingekomen: 15.01.01
e-mail: m.j.janssen@amc.uva.nl