

Examens

Endocrinologie, Metabolisme en Diversen 2002

Vraag 1

- Waarom is het minder juist de termen hyperthyreoïdie en ziekte van Graves door elkaar te gebruiken?
- Wat zijn de belangrijke klinische (thyreotoxische) en biochemische kenmerken bij de ziekte van Graves.
- Bij de ziekte van Graves en bij hyperthyreoïdie wil men onder meer meestal weten of er thyroïd-stimulerende immunoglobulinen aanwezig zijn. Waarom? Wat zijn de consequenties van een positieve testuitslag, en wat van een negatieve?
- Hoe meet men doorgaans deze auto-antistoffen; geef commentaar bij de meetmethode.
- Bij de ziekte van Hashimoto (thyreoïditis), die vaak uitmondt in een hypothyreoïdie, zijn meestal de antistoffen tegen TPO positief. In ca 4% van de gevallen blijkt ook de gebruikelijke meetmethode voor de thyroïdstimulerende antistoffen een positief resultaat te geven. Wat is hierop uw commentaar!

Antwoorden vraag 1

- Hyperthyreoïdie is de toestand waarbij de schildklier een te hoge hormoonproductie onderhoudt. Bij de ziekte van Graves behoort o.a. een hyperthyreoïdie t.g.v. een auto-immuunstimulatie van de schildklier. Tevens is de vaak voorkomende oftalmopathie erg karakteristiek. Echter patiënten met oftalmopathie en specifieke antistoffen hebben de ziekte van Graves, maar behoeven geen hyperthyreoïdie te hebben. Bovendien kan een hyperthyreoïdie ook ontstaan zonder dat auto-antistoffen de oorzaak zijn, bijvoorbeeld bij thyreoïditis in de hyperthyreote fase, bij de ziekte van Plummer (toxisch multinodulair struma) of medicatie-geïnduceerd, maar dan spreekt men strik genomen over thyreotoxicose). Kortom het syndroom "ziekte van Graves" is niet synoniem aan hyperthyreoïdie.
- De klinische en biochemische kenmerken van de ziekte van Graves zijn: een verhoogd basaalmetabolisme, dit veroorzaakt o.a. tachycardie, tremor, gejaagdheid, gewichtsverlies etc. Vaak een vergrote, gladde schildklier met een gelijkmatige (diffuse) jodiumopname zichtbaar op het scintigram; ook geregeld een oftalmopathie (o.a. exophthalmus). De pathobiochemische kenmerken zijn: een verhoogde FT₄/TT₃, een onderdrukte TSH-waarde. Een positieve TBII-bepaling wordt bij >95% van de patiënten aangetroffen.

- De afwezigheid van thyroïd-stimulerende antistoffen gemeten met een moderne TBII, maakt het aanwezig zijn van een ziekte van Graves erg onwaarschijnlijk. Bij een hyperthyreoïdie bij de ziekte van Graves, wordt een medicamenteuze behandeling gestart met schildklierblokkerende stoffen (thyreostatica). Na enige tijd ziet men vaak een remissie. Bij een niet-Graves hyperthyreoïdie moet de hyperthyreoïdie (over het algemeen) bestreden worden met ablatietherapie: chirurgisch of met ¹³¹jodium.
- De schildklierstimulerende antistoffen zouden in principe bepaald moeten worden met een schildklierceelstysteem waarbij de antistoffen de schildkliercel stimuleren, hetgeen gemeten zou kunnen worden aan de hand van cAMP-productie. De TBII is een meetsysteem waarbij de binding van gelabeld TSH aan hTSH-receptoreiwit wordt geremd door de auto-antistoffen in patiëntenserum. De rechtvaardiging voor de meting van de binding aan receptoreiwit berust op de goede correlatie van de aanwezigheid van stimulerende antistoffen bij Graves-patiënten en de inhibitie in de TBII.
- Het is bekend dat TSH-receptorantistoffen heterogeen kunnen zijn m.b.t. hun eigenschappen de TSH-receptor te binden, te stimuleren of te blokkeren. De thyreoïditis, zoals bedoeld in de vraag, mondt uit in een hypothyreoïdie, dus een primaire auto-immuun hypothyreoïdie. Indien hierbij schildklierreceptorantistoffen worden aangetroffen met een moderne TBI-I-assay, dan mogen we aannemen dat ze eerder blokkerende dan stimulerende eigenschappen hebben.

Vraag 2

- Patiënt B. is 4 jaar geleden geopereerd wegens een hypofysetumor. Sindsdien wordt hij 's ochtends oraal gesubstitueerd met hydrocortison en levothyroxine en maandelijks i.m. met sustanon (een verzameling testosteronesters). Hij is al jaren bekend met een extreme obesitas en klaagt de laatste tijd over toenemende moeheid. De endocrinoloog laat laboratoriumonderzoek verrichten om therapietrouw van zijn patiënt te onderzoeken. Serumwaarden van TSH en FT₄ zijn resp. <0,01 mE/l en 20 pmol/l (referentiewaarden: TSH: 0,35-5,0 mE/l; FT₄: 9-23 pmol/l).
- Hoe verklaart u het onmeetbare TSH? De endocrinoloog vermoedt dat de patiënt een GH-deficiëntie heeft en vraagt bepaling aan van de bloedspiegels van groeihormoon, IGF-1, IGF-BP3 en laat een insulinetolerantietest verrichten.

- b. Wat is de waarde van de genoemde bepalingen bij deze indicatie? De insulinetolerantietest wordt als volgt verricht. Om 9:00 u. (t=0) worden 24 E insuline intraveneus aan de nuchtere patiënt, die overigens wel zijn normale medicatie heeft gehad, toegediend. Cortisol, ACTH en GH worden volgens de juiste afnamecondities afgenomen. Glucose wordt cito gemeten. Na 40 min worden nogmaals 12 E insuline toegediend. In onderstaande tabel vindt u de resultaten (referentiewaarden: cortisol: 0,20-0,65 $\mu\text{mol/l}$; ACTH: 1-70 ng/l; GH <5mE/l; glucose nuchter 3,8-6,4 mmol/l).

Tabel 1. Laboratorium onderzoek vraag 2

t min	glucose mmol/l	GH mE/l	ACTH ng/l	Cortisol $\mu\text{mol/l}$	Insuline- dosis E
0	4,7	<0,1	2,5	0,39	24
20	3,5	<0,1	2,3	0,36	
30	3,3	<0,1	2,0	0,35	
40	3,0	<0,1	2,2	0,44	12
60	3,0	<0,1	2,1	1,18	
90	2,5	<0,1	1,8	1,08	
120	3,5	<0,1	1,3	0,89	

- c. Kunt u verklaren waarom een tweede dosis insuline nodig is?
 d. Hoe beoordeelt u de respons van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras in deze test?
 Bij kinderen en patiënten met hartklachten is de insulinetolerantietest gecontra-indiceerd.
 e. Waarom? Kent u een alternatieve test?

Antwoorden vraag 2

- a. Door de hypofyseoperatie, of door de hypofysetumor zelf (al vóór OK). Het TSH kan dus niet gebruikt worden als parameter voor substitutie.
 b. Biochemisch vaststellen van GH-deficiëntie is bij extreme adipositas zeer moeilijk. Bepaling van GH en IGF-I onderscheiden niet of nauwelijks tussen normaal en GH-deficiënt omdat GH normaliter pulsatieel wordt afgegeven en een IGF-I-verlaging, hoewel beter onderscheidend dan GH-bepaling, ook bij andere aandoeningen voorkomt. Een afwijkende ITT is bewijzend voor een GH-deficiëntie. Over de waarde van IGF-BP3 is de discussie nog niet afgerond. Overigens is er een contra-indicatie voor het uitvoeren van een ITT bij bijnierinsufficiëntie.
 c. Insuline behoort binnen 30 minuten een hypoglykemie te veroorzaken. Het glucose behoort tot < 2,2 mmol/L te dalen om de GH en bijnieras te stimuleren. Er wordt een 2^e dosis gegeven omdat het glucose na 30 min nauwelijks gedaald is. Het geven van een 2^e dosis is geen standaardtest. Het uitblijven van een reactie op insuline wordt waarschijnlijk door de obesitas veroorzaakt. Dit kan leiden tot insulineresistentie.
 d. Normaliter stijgt cortisol 15 min na de ACTH-piek. Bij deze patiënt stijgt het cortisol aanzienlijk

terwijl het ACTH constant laag blijft en zelfs wat onderdrukt wordt. De cortisolstijging is dus ACTH-onafhankelijk. Dit wordt veroorzaakt doordat de patiënt 's ochtends zijn substitutietherapie heeft ingenomen. Het gemeten cortisol is dus geen endogeen maar exogeen cortisol.

- e. Een hypoglykemie kan ernstige cerebrale complicaties bij kinderen veroorzaken en bij patiënten met cardiologische problemen hartklachten verergeren o.a. door de tachycardie en catecholamine-output bij hypoglykemie. Omdat bij de ITT de GH en (hypothalamus)-hypofyse-bijnieras onderzocht wordt kan voor evaluatie van de groeihormoon-synthese ook een arginine-plus-GHRH-test worden gedaan. Voor de hypofyse-bijnier-as zijn de glucagontest en de metopyrontest beschikbaar.

Vraag 3

Een echtpaar bezoekt de huisarts wegens ongewenste kinderloosheid. Oriënterend lichamelijk onderzoek en semenonderzoek bij de man leveren geen afwijkingen op. Bij de vrouw wordt bij bloedonderzoek een verhoogde prolactinespiegel gemeten (1000 mE/l; ref: <500 mE/l).

- a. Noem minimaal 4 oorzaken van een hyperprolactinemie en beschrijf kort hoe een hyperprolactinemie kan leiden tot verminderde vruchtbaarheid.

De vrouw wordt verwezen naar de internist-endocrinoloog. Beeldvormende diagnostiek van het hypothalamus-hypofysegebied laat een grote hypofysetumor zien in de voorkwab net onder de hypofysesteel. Bij verder onderzoek blijkt de patiënte reeds gezichtsvelduitval te hebben. De waarschijnlijkheidsdiagnose prolactinoom wordt overwogen. Bij een dergelijk grote tumor wordt echter een veel hogere prolactinespiegel gezien. De internist vraagt u om advies: is er soms iets mis met de bepaling?

- b. Welke factoren kunnen de bepaling storen en hoe kunnen deze worden geïdentificeerd?

U laat een nieuw monster analyseren en houdt nu rekening met mogelijk storende factoren in de bepaling. Opnieuw wordt een verhoogd prolactinegehalte gemeten in dezelfde orde van grootte. Op basis van o.a. dit gegeven wordt de patiënte geopereerd. Pathologisch onderzoek van de tumor laat zien dat het een niet-functionerend macroadenoom betreft.

- c. Wat is de meest voor de hand liggende oorzaak geweest voor de milde hyperprolactinemie?

U loopt met de endocrinoloog mee met de "grote visite". Hij bezoekt de patiënt 1 dag na de hypofyseoperatie. Zij voelt zich naar omstandigheden goed, maar klaagt over dorst. Bij lichamelijk onderzoek valt op dat patiënte uitgedroogd is en dat de urine opvangzak (zij heeft een blaaskatheter), die pas enkele uren aanhangt, bol staat en gevuld is met heldere, lichtgele urine.

- d. Wat heeft deze patiënte en welke laboratoriumdiagnostiek zal de endocrinoloog aanvragen om dit te bevestigen?

- e. Is er bij de diagnose hyperprolactinemie nog plaats voor de TRH-test? Leg uit waarom wel of waarom niet.

Antwoorden vraag 3

- a. Zwangerschap, borstvoeding, stress, hypothalamuslaesie (tumor, ontsteking, infiltratie), prolactinoom, zgn. steelsyndroom door druk op of laesie van de hypofysesteel, hypothyreoidie, uremie, medicatie (oestrogenen, neuroleptica etc.), gordelroos of trauma in thoracaal gebied, big prolactin (macroprolactinemie). PRL remt de afgifte van LHRH; er ontstaat dan een hypogonadotroop hypogonadisme met als gevolg onder andere verminderde fertiliteit.
- b. In het algemeen kunnen preanalytische storingen zoals hemolyse, lipemie en hyperbilirubinemie interfereren, afhankelijk van de gebruikte assay. Er kunnen pipettefouten gemaakt worden bij onvoldoende of slecht gestold materiaal. Tijdens de analyse kan interferentie zijn met HAMA's. Meest waarschijnlijk doelt de internist op het "high-dose hook" effect. Bij macroadenomen kan de prolactinespiegel inderdaad zo hoog zijn dat dit effect optreedt. Oplossingen: visuele inspectie van het monster om evt. preanalytische stoornissen op te sporen; monster verdund inzetten om het "high-dose hook" effect op te sporen; HAMA's bij uitsluiting aantonen.
- c. Gezien de grootte van de tumor en de locatie (vlakbij de hypofysesteel) is hier sprake van het zogenaamde steelsyndroom: door druk van de tumor op de hypofysesteel is de hypothalamische dopamineafgifte verminderd en ontstaat een milde hyperprolactinemie.
- d. Na hypofyseoperaties ontstaat soms door passagere uitval van de ADH-secretie een diabetes insipidus die gemakkelijk behandeld kan worden. De diagnose kan bevestigd worden met bepaling van natrium en osmolaliteit in serum en urine. Een patiënt die geen adequate vochtintake heeft zal een hypernatriëmie ontwikkelen terwijl de urineosmolaliteit laag blijft.
- e. Vroeger werd de TRH-test nogal eens gebruikt om een hyperprolactinemie veroorzaakt door een prolactinoom te onderscheiden van andere oorzaken. Bij een prolactinoom is de respons van prolactine op TRH namelijk vlak. Het onderscheidend vermogen is echter te gering en ook bij andere oorzaken kan een vlakke respons gezien worden. De TRH-test heeft dus geen betekenis voor de verdere diagnostiek van een hyperprolactinemie.

Vraag 4

Het bepalen van het apolipoproteïne-E-genotype wordt relevant geacht voor de diagnostiek van hyperlipidemie en de ziekte van Alzheimer.

- a. Heeft het zin om het apo-E-genotype te bepalen bij een persoon met systematisch normale serumspiegel van cholesterol en triglyceriden? Indien men het toch bepaalt, welk genotype tendeert dan naar een hoger serumcholesterol: het genotype E2/2 of E4/4?
- b. Wanneer is er nu officieel sprake van familiäre dysbetalipoproteïnemie? Zijn de diagnostische criteria hieraan verbonden specifiek en bruikbaar voor genetisch onderzoek of de risicoschatting op atherosclerose?

- c. Kan men zeggen dat bij een 40-jarige persoon met het apo-E-genotype E-4/4 het risico op Alzheimer vergroot is? Geef nadere uitleg bij uw antwoord.

Een tot dan toe gezond, 17 maanden oud jongetje wordt opgenomen nadat hij 's ochtends door zijn moeder in bed was aangetroffen met toenemende sufheid, trillerigheid en zweten. Volgens moeder voelde hij zich al enige tijd niet lekker en had de dag tevoren slecht gegeten. De kinderarts denkt aan een metabole stoornis. Enkele waarden uit het vooronderzoek zijn: pH: 7,31; base excess: -8 mmol/l; ammoniak: 168 µmol/l; glucose: 1,5 mmol/l. (Referentiewaarden: pH: 7,35-7,45; base excess: -3 - +3 mmol/l; ammoniak: 22-39 µmol/l).

- d. Met welke metabole stoornissen kunt u hier te maken hebben? Motiveer uw antwoord kort.
- e. Welke additionele bepalingen uit het metabole vooronderzoek stellen u in staat beter te differentiëren tussen de verschillende mogelijkheden en is er nog aanvullend onderzoek geïndiceerd?

Antwoorden vraag 4

- a. In principe is het risico op hart- en vaatziekten een kwestie van verhoogde serumspiegels van lipiden en lipoproteïnen, dus als de serumlipiden normaal zijn dan is het risico onafhankelijk van het apo-E genotype. Dit blijkt vooral bij vrouwen met familiäre dysbetalipoproteïnemie: pas na de menopauze nemen de serumlipiden toe. Epidemiologisch is het allel E4 sterker geassocieerd met een verhoogd serumcholesterol dan het allel E3 of E2.
- b. Er moet sprake zijn van een typische verhoging van VLDL-remnants of J-VLDL, vast te stellen via elektroforese (klassiek), of via de ratio VLDL-cholesterol/serumtriglyceriden, te bepalen met de ultracentrifuge. Hoe hoger deze ratio, des te meer remnants of J-VLDL zitten er in het serum. Voor de risicoschatting voor atherosclerose is de hoogte van de VLDL-cholesterolconcentratie relevant want deze geeft een goed inzicht in de leefstijl van de patiënt. Voor erfelijkheidsonderzoek is bovengenoemde ratio dan uiteraard minder bruikbaar; hiervoor is apo-E-fenotypering of genotypering met valide methodes aangewezen.
- c. Bij patiënten met Alzheimer (AD) is de frequentie van het apo-E4-allel veel hoger dan bij patiënten met laat optredende AD of controles; 80% versus 50% versus 15%. Echter, een 40-jarige heeft statistisch gezien nog ruim 20-40 jaar voor de boeg alvorens AD zich presenteert. In die tijd kunnen zich nog allerlei ziekten manifesteren. Goede epidemiologische gegevens met betrouwbare risicoberekeningen ontbreken nog.
- d. Een ureumcyclusdefect is op grond van deze combinatie van een acidose, een licht verhoogde ammoniak en een hypoglykemie niet waarschijnlijk. Ook de klinische presentatie wijst niet in die richting. Een stoornis in het organische zurenmetabolisme moet zeker overwogen worden op grond van de metabole acidose en de lichte verhoging in de ammoniakspiegel. De combinatie van hypoglykemie, milde metabole acidose en licht verhoogde ammoniakspiegel en de klinische presentatie kun-

nen passen bij een stoornis in de beta-oxidatie van vetzuren of in de biosynthese van ketonlichamen (op het niveau van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-lyase; HMG-CoA-lyase)

- e. De bepaling van β -hydroxyboterzuur in crisisplasma en de bepaling van ketonlichamen in crisisurine zijn hier in eerste instantie voor aangegeven. Een hypoketose in combinatie met een hypoglykemie wijst op een vetzuuroxidatiestoornis of een deficiëntie van HMG-CoA-lyase. Door middel van gaschromatografische-massaspectrometrische analyse van de organische zuren in, bij voorkeur, een crisisurine zal een gespecialiseerd laboratorium onderscheid kunnen maken tussen de genoemde metabole defecten. In geval er sprake is van een vetzuuroxidatiestoornis zal op zo'n laboratorium door middel van een analyse van acylcarnitines in een (crisis-)plasma (Tandem-MS) een nadere plaats van het defect kunnen worden vastgesteld. Ter bevestiging van de resultaten uit de GC-MS-analyse is onderzoek op enzymniveau noodzakelijk. Onderzoek op enzymniveau en DNA-niveau is zeker geïndiceerd, in verband met de mogelijke voorbereiding voor prenatale diagnostiek.

Vraag 5

Op verzoek van de uroloog wordt op uw laboratorium jaarlijks in maart de PSA-spiegel bepaald bij een thans 57-jarige patiënt (A) werkzaam als knaagdierenverzorger bij een instituut voor wetenschappelijk onderzoek, die op eigen verzoek jaarlijks wordt gecontroleerd. Bij het rectaal toucher worden telkens geen afwijkingen gevonden. De volgende waarden worden gevonden: 1996: Totaal PSA: 3,2 $\mu\text{g/l}$ (ref: <3,5); 1997: Totaal PSA: 3,7; 1998: Totaal PSA: 4,1. In 1999 is in uw laboratorium na uitgebreide evaluatie een z.g. equimolaire response assay geïntroduceerd, terwijl daarvoor met een "skewed-response" assay werd gewerkt. Er wordt nog enige tijd met zowel de oude als de nieuwe bepaling gemeten, die beiden een variatiecoëfficiënt van ca 6% hebben. 1999: Totaal PSA: oude assay: 4,3; nieuwe assay 15,8.

- a. De uroloog meent dat er een sterke stijging heeft plaatsgevonden en omdat hij nog steeds geen afwijking palpeert, roept hij uw hulp in. Leg uit hoe deze resultaten mogelijk te verklaren zijn.

Omdat hij een en ander toch niet vertrouwt doet de uroloog een z.g. sextantbiopsie, waarbij hij zes bipten verkrijgt uit verschillende gebieden van de prostaat. Twee weken later meldt A zich voor een jaarlijkse keuring bij zijn bedrijfsarts die routinematig, en nog onkundig van het onderzoek bij de uroloog, ook PSA laat bepalen. Het resultaat liegt er niet om: 88 $\mu\text{g/L}$, en desgevraagd meldt patiënt dat hij nog een pijnlijk gevoel heeft en een biopsie heeft ondergaan.

- b. Is hier sprake van een passagère verhoging ten gevolge van de biopsie of moet er een andere oorzaak voor deze wel drastische stijging worden gezocht?

De follow-up met de oude methode is voortgezet. In 2000 wordt een PSA spiegel van 5,0 $\mu\text{g/l}$ gevonden,

in 2001 5,9 $\mu\text{g/l}$ en in 2002 6,8 $\mu\text{g/l}$. Inmiddels heeft u ook een bepaling voor vrij PSA (FPSA) in gebruik genomen. Bij de laatste controle was de FPSA-spiegel 0,53 $\mu\text{g/l}$. Er is sinds 1999 niet gebiopteerd.

- c. Adviseert u de uroloog, als die u er om zou vragen, wederom een biopsie te verrichten?

De discrepantie tussen de oude en de nieuwe assay in uw laboratorium wordt nader onderzocht.

Van een *andere* patiënt (B) worden daarbij de volgende resultaten gevonden: totaal PSA oude assay 14,9 $\mu\text{g/l}$; nieuwe assay: 0,9 $\mu\text{g/l}$; vrij PSA: 3 $\mu\text{g/l}$

- d. Beschrijf hoe deze resultaten te verklaren zijn en geef aan hoe u daarvoor de bewijsvoering opzet.

Bij patiënt C, evenals patiënt A op jaarlijkse controle, wordt een totaal PSA-spiegel van 67,8 $\mu\text{g/l}$ gevonden. Op geleide hiervan wordt uitgebreid naar een maligniteit gezocht, maar deze wordt niet aangetroffen. Bij verder laboratoriumonderzoek werd een verhoogd totaal eiwit (84 g/l; ref: 60-80), IgA (6 g/l; ref: 0,9-4,5) en IgG (21 g/l; ref: 8-18) gevonden. U vraagt een collega die PSA met een andere assay bepaalt het monster ook te analyseren. Hij/zij rapporteert: 2,1 $\mu\text{g/l}$.

- e. Wat kan een mogelijke verklaring zijn voor de waargenomen discrepantie en hoe zou u deze mogelijke(i)d(en) kunnen bevestigen of uitsluiten?

Antwoorden vraag 5

- a. Skewed: signaal per molecuul FPSA > dan per molecuul PSA-ACT complex. Bij normalen relatief hoge F/T ratio, >0,20 d.w.z. overschakelen op equimolaire assay zal tot lagere uitslagen moeten leiden, mits de standaardisatie van de assays overeenkomt. Gezien de uitgebreide evaluatie ligt een standaardisatieprobleem niet voor de hand. Aangezien in de oude assay nauwelijks een stijging wordt gevonden, moet er dus iets anders aan de hand zijn. De nieuwe assay maakt natuurlijk uitsluitend gebruik van monoklonale antilichamen en de mogelijkheid van heterofiele antilichamen kan niet worden uitgesloten.
- b. Gezien de halfwaardetijd (2-3 dagen), de hoogte van de PSA concentratie na 2 weken en de pijn is hier sprake van een acute prostatitis, mogelijk als gevolg van de biopsie. Hier geen verhaal over standaardisatie!
- c. Zowel de stijging van het totaal PSA als de F/T ratio (0,08) in het laatste monster wijzen op maligniteit, dus biopsie geïndiceerd.
- d. De nieuwe assay onderschat de totale PSA-concentratie. Mogelijk herkent één of beide monoklonalen het PSA niet als gevolg van een moleculair defect bij deze patiënt. Mogelijkheden tot aantonen hiervan: kleuren van coupes van het weefsel (op grond van de oude assay wordt zeker gebiopteerd) met de monoklonalen in de nieuwe assay, eventueel gevolgd door mRNA-isolatie en RT-PCR ter aantoning van een defect.
- e. De meest voor de hand liggende mogelijkheid is die van heterofiele antilichamen. Monster pre-incuberen in buizen met blokkerend reagens voor heterofiele antilichamen is de meest simpele test (naar: Ann Clin Biochem 2002; 39: 160-161).

Vraag 6

Geef aan of u de volgende uitspraken juist of onjuist vindt en motiveer het antwoord met een zeer korte toelichting (1 à 2 regels).

- Bij metabool onderzoek vindt u bij een patiënte een lactaatconcentratie van 5,72 mmol/l en een pyruvaatconcentratie van 542 μ mol/l. Deze bevindingen vormen een sterke aanwijzing voor een ademhalingsketendefect. Juist/onjuist?
- Ernstige nierinsufficiëntie leidt tot secundaire hyperparathyreoïdie. Juist/onjuist?
- Bij een onderdrukt TSH en een normaal fT4 is een T3-bepaling geïndiceerd. Juist/onjuist?
- Bij de diagnostiek naar hyperaldosteronisme (bepaling aldosteron en PRA) moeten diuretica gestaat worden. Juist/onjuist?
- Een verlaagde secretie van PTH kan zowel bij hyper- als hypocalciëmie worden gevonden. Juist/onjuist?
- Bij een normale nierfunctie geeft de bepaling van 25-OH-vitamine D voldoende informatie over de beschikbaarheid van biologisch actief vitamine D. Juist/onjuist?
- Actief vitamine D (1,25-(OH)₂-vitamine D) verhoogt de reabsorptie van calcium in de nier. Juist/onjuist?
- Met behulp van laboratoriumonderzoek is na te gaan of de menopauze reeds is ingetreden. Voor het verrichten van dat onderzoek is het staken van orale anticonceptie niet nodig. Juist/onjuist?
- Een normale serum-TSH-concentratie sluit wel een hyperthyreoïdie, doch niet een hypothyreoïdie voor 100% uit. Juist/onjuist?
- Bij het syndroom van Klinefelter is de spermatogenese gestoord, doch de functie van de Leydigcellen altijd intact. Juist/onjuist?

Antwoorden vraag 6

- Onjuist. Bij een ademhalingsketendefect is de ratio lactaat/pyruvaat verhoogd (>20).
- Juist. Bij ernstige nierinsufficiëntie is de nier onvoldoende in staat om 25-OH-vitamine D om te zetten in het biologisch actieve 1,25-(OH)₂-vitamine D waardoor de opname van calcium uit de darm onvoldoende is, waardoor PTH stijgt.
- Juist. Een T3-toxicose moet worden uitgesloten.
- Juist. Vele diuretica verlagen de kaliumspiegel, waardoor het aldosteron daalt en de uitslagen niet te interpreteren zijn. Bovendien kan de PRA stijgen door hypovolemie.
- Juist. Een hoge calciumconcentratie in bloed onderdrukt de afgifte van PTH en in geval van hypoparathyreoïdie is de mobilisatie van calcium uit bot, de tubulaire reabsorptie van calcium in de nier en de absorptie van calcium uit de darm (door verminderde omzetting van 25-OH-vitamine D in 1,25-(OH)₂-vitamine D) verminderd, waardoor hypocalciëmie ontstaat.
- Juist. Bij een normale nierfunctie mag men aannemen dat de omzetting van 25-OH-vitamine D naar 1,25-(OH)₂-vitamine D ongestoord verloopt.
- Onjuist: 1,25-(OH)₂-vitamine D verhoogt de absorptie van calcium in de darm, doch heeft geen effect op de reabsorptie van calcium in de nier.
- Onjuist. Anticonceptie geeft negatieve feedback op de release van FSH. Die waarden zullen dan zeker niet verhoogd zijn, zoals wel het geval is bij menopauze.
- Onjuist: normale serum-TSH-concentratie sluit noch een hyper-, noch een hypothyreoïdie voor 100% uit. Bij secundaire hyper-/hypothyreoïdie kan de serum-TSH-concentratie normaal zijn.
- Onjuist: vaak is de Leydig-cel-functie ook duidelijk gestoord (verlaagde testosteronspiegel).

Ned Tijdschr Klin Chem 2003; 28: 96-102

Algemene klinische chemie 2002

Vraag 1

Een slachtoffer van een hotelbrand wordt in bewusteloze toestand opgenomen op de IC-afdeling van het ziekenhuis. Analyse van arterieel bloed geeft de volgende resultaten: pH: 7,38; pCO₂: 3,7 kPa; pO₂: 14,6 kPa; sO₂: 98 %. Omdat voor weefselhypoxie wordt gevreesd, wordt de lactaatconcentratie in plasma bepaald. Deze blijkt 6,2 mmol/l te zijn.

- Hoe hoog is de bicarbonaatconcentratie in het bloed: circa 12, 18, 24, of 30 mmol/l? Geef een korte motivatie.

- HbCO blijkt bij nader onderzoek 40% uit te maken van het totale hemoglobinegehalte. Hoe omschrijft u de zuur-basestatus? Licht uw antwoord toe.
- Hoe verklaart u dat het rapport van de bloedgas-analyser toch een zuurstofverzadiging van 98% weergeeft?
- Noem 5 factoren welke in het algemeen het ontstaan van weefselhypoxie kunnen veroorzaken.
- Bij deze patiënt is sprake van weefselhypoxie; wat is de meest waarschijnlijke oorzaak?

Antwoorden vraag 1

- a. Circa 18 mmol/l. Bij een normale pH 7,40 is de verhouding tussen de bicarbonaatconcentratie en de $p\text{CO}_2$ ongeveer $24/5,3 = 4,5$ mmol/l. Daar de actuele pH van 7,38 niet significant van 7,40 verschilt, is de genoemde verhouding gelijk en de bicarbonaatconcentratie dus circa $4,5 \times 3,7 = 17$ mmol/l.
- b. Als de pH dicht in de buurt van 7,40 ligt, dan is het op papier altijd moeilijk om de oorzaak van de CO_2 /bicarbonaat-verstoring eenduidig te benoemen. Een verklaring is het bestaan van een metabole acidose, (grotendeels) respiratoir gecompenseerd. Deze gedachte wordt versterkt door de hoge lactaatconcentratie. Een andere verklaring is het bestaan van een respiratoire alkalose (hyperventilatie), metabool gecompenseerd. Aan deze laatste verklaring moet in het geval van een brandslachtoffer zeker worden gedacht. Door een acuut tekort aan HbO_2 (CO-intoxicatie) treedt hyperventilatie op. De CO_2 -uitwisseling is niet gestoord en $p\text{CO}_2$ daalt. De pH stijgt echter niet omdat gelijktijdig weefselhypoxie optreedt, waardoor lactaat gevormd wordt. Deze verklaring is in het geval van het brandslachtoffer het meest waarschijnlijk.
- c. Bloedgasanalysatoren berekenen de $s\text{O}_2$ veelal met behulp van een zuustofdissociatiecurve waarbij geen rekening wordt gehouden met de aanwezigheid van dyshemoglobinen zoals HbCO en MetHb. Bij een $p\text{O}_2$ van 14,6 kPa behoort een verzadiging van 98% van het aanwezige functionele hemoglobine. Ook instrumenten die hemoglobine-derivaten spectroscopisch berekenen drukken de zuurstofverzadiging veelal uit in procenten van het functionele hemoglobine en rapporteren niet de FO_2Hb .
- d. Een lage hemoglobineconcentratie.
Een verminderde ventilatie en/of perfusie waardoor $p\text{O}_2$ en hierdoor HbO_2 dalen.
Een verminderde *cardiac output* (hartminuutvolume), waardoor weinig bloed aan de weefsels wordt aangeboden.
Sepsis, waarbij naast voldoende *cardiac output*, dilatatie van perifere vaten plaatsvindt en dus minder bloed aan de weefsels wordt aangeboden.
Een verhoogde affiniteit van hemoglobine voor zuurstof ($p50$ laag), waardoor zuurstof minder makkelijk door hemoglobine aan weefsels wordt afgedragen.
- e. De lactaatconcentratie van bloed is aanzienlijk verhoogd als gevolg van anaërobe glycolyse als gevolg van weefselhypoxie. De vermoedelijke oorzaak is de koolmonoxide-intoxicatie (doordat verbrandingsgassen zijn ingeademd). Door de binding van het koolmonoxide aan hemoglobine (HbCO) neemt de zuurstoftransportcapaciteit van bloed sterk af. De $p\text{O}_2$ en HbO_2 zullen niet dalen (eerder stijgen als gevolg van hyperventilatie). De verlaagde zuurstoftransportcapaciteit van bloed (ook wel zuurstofcontent, ctO_2 , genoemd) heeft weefselhypoxie tot gevolg; de ademhalingsketen wordt geremd en lactaatvorming wordt versterkt.

Vraag 2

In het ziekenhuis waar U werkzaam bent rijst de vraag of het gebruik van “point of care”-testen (POCT) kan worden ingevoerd.

- a. Noem 3 zwaarwegende voordelen om “point of care”-testen in te voeren. Noem ook 3 zwaarwegende nadelen. Geef s.v.p. een beknopt antwoord; een toelichting is niet nodig.
- b. Noem tenminste 4 geheel verschillende toepassingsgebieden waarin “point of care”-testen kunnen worden toegepast. Geef voor elk van deze toepassingsgebieden een voorbeeld van een bepaling.
- c. In samenspraak met de kliniek heeft U besloten “point of care”-apparatuur aan te schaffen. Uiteraard gaat u met de kliniek samen goed nadenken over hoe deze apparatuur gebruikt gaat worden, alvorens tot definitieve aanschaf en introductie over te gaan. Denk bijvoorbeeld aan de analytische performance. Noem tenminste 6 andere belangrijke aspecten. Geef s.v.p. een beknopt antwoord; een toelichting is niet nodig.
- d. De gynaecologen hebben het verzoek om een bloedgasanalyser te plaatsen op de verloskundefunctie afdeling ten behoeve van de bloedgasanalyse bij pasgeborenen. Beschrijf heel kort minstens 7 stappen in de procedure die U zou volgen om deze apparatuur op de afdeling in gebruik te kunnen nemen.

Antwoorden vraag 2

- a. Voordelen:
Alles gaat sneller: de voortgang van het metabolisme is geringer en de uitslag is sneller bekend, waardoor mogelijk minder morbiditeit/mortaliteit optreedt.
POCT is patiëntvriendelijker: de patiënt hoeft niet naar de bloedafnamepoli en de uitslagen zijn mogelijk sneller bekend.
POCT is overal inzetbaar.
POCT draagt bij aan het ontlasten van het laboratorium.
Weinig monster benodigd.
Nadelen:
De kostprijs per test is hoger.
De kwaliteit van de uitvoering van de testen is slecht controleerbaar.
Het uitvoeren van kwaliteitscontrole is mogelijk lastiger en bewerklijker.
Data handling: het is vaak gecompliceerd om de uitslagen in het ZIS te krijgen.
Extra belasting aan het bed.
- b. Screening op afwijkingen:
occult bloed in feces, cholesterol, glucose, Coagcheck (INR).
Diagnostiek:
zwangerschapstest, cardiale markers (troponine).
Behandeling:
bedside glucose, bloedgasanalyse, elektrolyten.
Risicoanalyse/triage:
cardiale markers.
Thuisbehandeling/diagnose:
glucose, zwangerschapstest.

- c. Hoe worden de mensen die de apparatuur gaan gebruiken getraind.
 Hoe voorkomen we mogelijk foutief gebruik van de apparatuur.
 Hoe is het met de storingsgevoeligheid en robuustheid.
 Welke stoorfactoren bestaan.
 Hoe organiseren we de kwaliteitscontrole: monsters, frequentie, interpretatie, welke actie bij problemen.
 Welk monstertype is geschikt.
 Hoe organiseren we de data handling; koppeling aan het ZIS, hoe gebeurt de invoer en autorisatie van gegevens in het ZIS.
 Hoe gebeurt de patiëntidentificatie.
 Wie is verantwoordelijk, wie betaalt.
 (Hoe is de analytische performance: juistheid, precisie, analytisch bereik, carry over).
- d. Het instellen van een werkgroep/gebruikersgroep (interdisciplinair en diverse niveaus per onderdeel).
 Analyse: zijn "point of care"-testen de juiste oplossing voor dit verzoek, of zijn er betere alternatieven.
 Werkplekonderzoek: waar komt de apparatuur, wie gaan er mee werken, hoe groot is de groep die met deze apparatuur gaat werken.
 Keuze voor type apparaat op basis van voorgaande afwegingen.
 Opstellen scholings- en introductieplan inclusief accreditatie van medewerkers.
 Organisatie kwaliteitscontrole / onderhoud apparatuur / hoe te handelen bij problemen en storingen.
 Data management / wie is waarvoor verantwoordelijk.
 Organisatie bijscholing / onderhoud kennis / inwerken nieuwe medewerkers.
 Evaluatie nut / gebruik.

Vraag 3

Een 33-jarige Hindoestaanse vrouw uit Suriname presenteerde zich op de spoedeisende hulpafdeling met progressieve spierzwakte sinds een viertal dagen. De spierzwakte betrof met name armen en benen. Traplopen was niet meer mogelijk. Ook kon patiënte haar hoofd niet meer optillen. Sinds een maand was zij misselijk en braakte, de week voor opname was het braken toegenomen. Zij had geen last van diarree. Lichamelijk onderzoek toonde een jonge vrouw met spierzwakte, maar geen spieratrofie. Verder viel een Kussmaul-ademhaling op. Anamnestic waren er geen aanwijzingen voor intoxicatie.

Er is sprake van een 33-jarige Hindoestaanse vrouw met spierzwakte ten gevolge van een ernstige hypokaliëmie, aanwijzingen voor rhabdomyolyse (in de loop van de opname is het CK tot 7229 U/l gestegen), en een metabole acidose met een normale anion gap. Op basis van aanvullende anamnese (klachten van een droge mond) en lichamelijk onderzoek wordt de diagnose syndroom van Sjögren waarschijnlijk geacht.

Tabel 1. Laboratoriumonderzoek vraag 3

Bepaling	Uitslag	Eenheid
<i>Bloedgassen</i>		
pH	7,23	
pCO ₂	3,6	kPa
Bicarbonaat	10,7	mmol/l
<i>Serum</i>		
Natrium	134	mmol/l
Kalium	1,5	mmol/l
Chloride	111	mmol/l
Anion gap (Na ⁺ - Cl ⁻ - HCO ₃ ⁻)	12,3	mmol/l
Calcium	2,40	mmol/l
Creatinine	109	µmol/l
CK	811	U/l
Totaal eiwit	87	g/l
Eiwitspectrum	twee zwakke extra eiwitbanden: biclonaal IgG-kappa	
<i>Urine</i>		
pH	7 later 8,5	
Albumine kwalitatief	++	
<i>Sediment</i>		
Erythrocyten	40-140	/gezichtsveld
Natrium	91	mmol/24 uur
Kalium	45	mmol/24 uur
Chloride	118	mmol/24 uur
Albumine	0,85	g/24 uur

- Noem minstens drie oorzaken voor een metabole acidose met een normale anion gap.
Welke oorzaak acht u bij deze patiënt het meest waarschijnlijk? Verklaar uw antwoord.
- Verklaar de hypokaliëmie.
- Welk van de gepresenteerde uitslagen wijst op rhabdomyolyse? Welke andere bepalingen zijn zinnig om rhabdomyolyse vast te stellen en de patiënte te vervolgen?
- Welk laboratoriumonderzoek adviseert u ter ondersteuning van de diagnose syndroom van Sjögren?
- Beschrijf hoe u na de detectie van verdachte bandjes in een eiwitspectrum deze nader dient te typeren.

Antwoorden vraag 3

- gastro-intestinaal bicarbonaatverlies (diarree)
 - renaal bicarbonaatverlies (proximale renale tubulaire acidose type 2)
 - nierlijden (sommige gevallen van nierfalen, hypoadosteronisme, distale renale tubulaire acidose type 1)
 - intoxicatie (ammoniumchloride).
 Bij deze patiënt is gastro-intestinaal bicarbonaatverlies onwaarschijnlijk (a.g.v. het ontbreken van diarree). De urine-pH is te hoog voor proximale renale tubulaire acidose type 2, bovendien is hierbij de bicarbonaatconcentratie in plasma niet zo laag. Voor intoxicatie zijn geen aanwijzingen. Gezien de hoge urine-pH en de diepe hypokaliëmie past het beeld bij een renale tubulaire acidose type 1.

- b. Bij rhabdomyolyse wordt normaliter een normaal of eventueel verhoogd kalium gevonden. De hypokaliëmie kan echter op verschillende wijzen verklaard worden. Ten eerste moet door verminderde H⁺-secretie (bij de acidose) de Na⁺-reabsorptie gecompenseerd worden door K⁺-secretie. (Naast de H⁺-ATPasepomp is mogelijk ook de H⁺-K⁺-ATPasepomp defect.) Verder leidt metabole acidose tot een verminderde proximale resorptie van NaCl. Het dreigende Na⁺-verlies leidt tot een secundair hyperaldosteronisme, met K⁺-verlies als gevolg.
- c. Rhabdomyolyse wordt gekenmerkt door gegeneraliseerde of locale necrose van (meestal) skeletspieren. Door beschadiging van het membraan van de spiercel lekt een groot aantal celcomponenten (ASAT, LD, CK, enz.) naar buiten. Kenmerkend bij deze patiënte is de verhoging van de CK-activiteit in bloed. Andere zinnige bepalingen als leidraad voor de behandeling van rhabdomyolyse zijn myoglobine in bloed en urine.
- d. ANA en ENA (SS-A- en SS-B-antistoffen).
- e. Immunofixatie met de antisera: anti-IgA, anti-IgM, anti-IgG, anti-kappa en anti-lambda. Indien alleen een lichtketen-M-proteïne wordt gevonden heeft het de voorkeur om vervolgonderzoek te laten plaatsvinden met anti-D en eventueel met anti-E en/of antisera gericht tegen vrije kappa- en lambda-ketens.

Vraag 4

Danny, een jongen van 4 jaar oud, heeft een zusje gekregen en lijkt daardoor van streek. Evenals z'n ouders is Danny de hele nacht wakker geweest, is jengelig, heeft dorst en krijgt steeds Roosvicee (een glucoserijke vruchtensiroop) te drinken. De volgende dag wordt Danny wat suf en na tussenkomst van de huisarts wordt Danny in het ziekenhuis opgenomen. Er wordt bloedonderzoek verricht met de volgende resultaten.

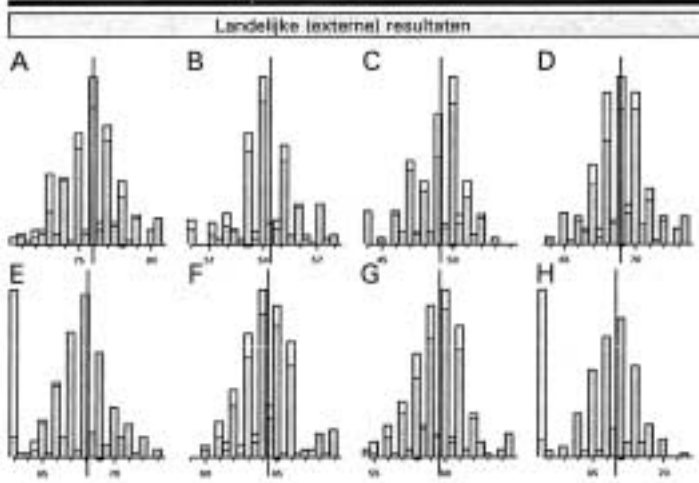
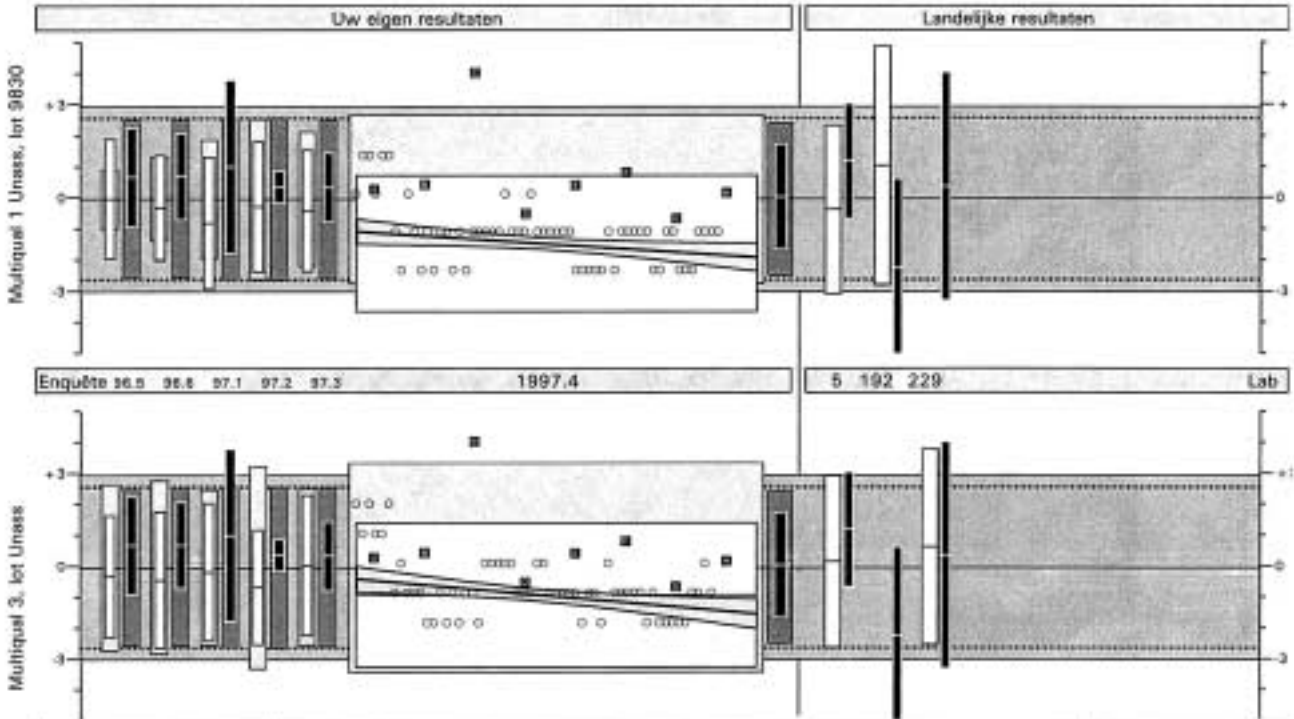
Tabel 2. Laboratoriumonderzoek vraag 4

Bepaling	Uitslag	Eenheid
<i>Bloedgassen</i>		
pH	7,33	
pCO ₂	5,1	kPa
Bicarbonaat	20	mmol/l
Base excess	-5,6	mmol/l
pO ₂	7,7	kPa
sO ₂	92	%
<i>Serum</i>		
Natrium	116	mmol/l
Kalium	5,9	mmol/l
Chloride	80	mmol/l
Glucose (nuchter)	62,2	mmol/l
Creatinine	128	μmol/l
Ureum	8,1	mmol/l
Osmolaliteit	319	mosmol/kg
Albumine	47	g/l
CRP	< 3	mg/l

- a. Waardoor ontstaat de hoge osmolaliteit bij deze lage natriumconcentratie? Onderbouw dat de meting van de osmolaliteit klopt.
- b. Hoe kunnen het lage natrium en het hoge kalium worden verklaard?
- c. De pH in het bloed wordt zowel onder normale als onder pathologische omstandigheden zo goed mogelijk constant gehouden. Welke buffersystemen en/of andere regelmechanismen spelen hierbij een rol?
- d. Er is nauwelijks sprake van een acidose bij deze recent ontstane diabetes. Geef hiervoor een verklaring.
- e. Wat is de oorzaak van de hoge creatinineconcentratie?

Antwoorden vraag 4

- a. De hoge osmolaliteit ontstaat door de aanwezigheid van grote hoeveelheden glucose. De berekende osmolaliteit is $(Na + K) \times 2 + glucose = (116 + 6) \times 2 + 63 = 244 + 63 = 307$. Uitgaande van nog wat lage concentraties van andere ionen (Ca/Mg), ureum en de aanwezigheid van een geringe hoeveelheid ketozuren bij deze recent ontstane diabetes klopt de osmolaliteit die gemeten is.
- b. Door de hyperglykemie ontstaat glucosurie (osmotische diurese), waardoor de urineproductie toeneemt en er Na en K met de urine verloren gaan (er ontstaat uitdroging gezien de hoge albumineconcentratie). Als gevolg van de hoge glucoseconcentratie ontstaat een hogere plasma-osmolaliteit, waardoor een transcellulaire osmotische gradiënt ontstaat. Water gaat van intra- naar extracellulair. Onder normale omstandigheden is er voldoende insuline om een goede werking van de Na-K-pomp te garanderen. Echter hier is dat door de diabetes niet het geval. Daardoor zal K niet voldoende terugkeren in de cel, waardoor extracellulair een hoog K ontstaat (de overmaat verdwijnt met de urine). Omdat glucose in bloed hoog is zal Na extracellulair gaan dalen om dezelfde osmolaliteit zoveel mogelijk te handhaven (per 3,5 mmol/l glucosestijging zal de natriumconcentratie met circa 1 mmol/l afnemen).
- c. De buffersystemen hierbij zijn: bicarbonaatbuffer, fosfaatbuffer, eiwitbuffer en Hb-buffer. De longen door beïnvloeding van CO₂-eliminatie. De nieren door beïnvloeding van de eliminatie en vorming van ammonia, bicarbonaat en zuur.
- d. Door het overmatig gebruik van Roosvicee (veel glucose) in een relatief kort tijdsbestek is de situatie ontspoord door de hyperglykemie. Het is in korte tijd ontstaan en er is dus relatief kort overmatige vetverbranding geweest, met dus een geringe productie van organische zuren. Daardoor is er nauwelijks acidose ontstaan.
- e. Door het vochtverlies t.g.v. de diabetes is Danny uitgedroogd, waardoor uiteindelijk weinig urineproductie meer optreedt en de creatinineconcentratie in serum zal toenemen. Daarnaast kan bij de bepaling van creatinine volgens Jaffé glucose storen, waardoor het creatinine te hoog gemeten wordt. Bij een diabetes zal daarnaast een overproductie van α-ketozuren optreden en ook deze kunnen bij deze creatininebepaling storen.



Totaal Eiwit g/l

Regio : Geen regio
 Level1 : Multiquel 1 Unass, lot 9830
 Level2 : Multiquel 3, lot Unass
 Uw reagentia : Roche
 Uw apparaat : Roche Hitachi B17
 Uw methode : Biuret, automatisch, discreet
 Uw groep : Biuret

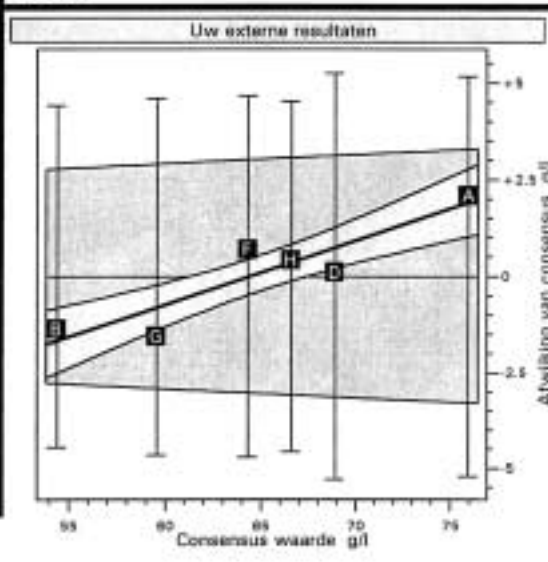
	Level 1			Level 2			Extern		
	Lab	Cons	Met	Lab	Cons	Met	Lab	Cons	Met
Gem.	40.8	42.0	42.0	68.1	69.0	69.0	65.0	64.9	64.9
V.C. (%)	1.5	1.8	1.8	1.2	1.7	1.7	0.8	1.3	1.3
S.D.	0.6	0.7	0.7	0.8	1.2	1.2	0.6	0.8	0.8
SD ₉₅	0.8	0.8	0.8	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
nTotal	57	4	4	98	4	4	6	1051	1033
nUitbiter	4	0	0	3	0	0	0	77	66
Ingesteld									

Samenvatting externe resultaten (uw methode-groep)

	A	B	C	D	E	F	G	H
Uw resultaten	78	53	50	69	69	65	58	67
Consensus	75.9	54.4	49.1	68.9	68.1	64.3	59.5	66.6
Binnenlab (%)	1.1	1.6	1.7	1.2	1.2	1.3	1.4	1.3
Tussenlab (%)	2.3	2.7	3.5	2.5	2.5	2.4	2.6	2.3

- Precisie bij 70.0 g/l
- Afwijking gemiddelde waarde bij 70.0 g/l
- Minimum/maximum afwijking van consensus
- Regressielijn
- Score (percentage uitslagen binnen normgrenzen)
- Rank
- Aantal uitbeters

◄ = Significant afwijkend van streefniveau / uitbiter
 ◻ = Uitsluitend van score-berekening



Vraag 5

- Wat is de invloed van de houding van een patiënt (staan of zitten in vergelijking met minstens 15 minuten liggen) op de uitslag van totaal eiwit in serum?
- Wat is de klinische betekenis van een kwalitatieve nitrietbepaling in urine? Noem 2 beperkingen van dit onderzoek.
- Bij kwalitatief urineonderzoek wordt een licht verhoogde eiwitconcentratie gevonden. Bij kwantitatieve meting wordt een veel hogere concentratie gevonden. Wat zou de verklaring kunnen zijn?
- Een deelnemer aan de Combi-enquête Algemene Chemie vraagt zich af of er geen fout in de presentatie is gemaakt, zoals in bijgaande figuur van de totaal-eiwit-bepaling weergegeven (zie pagina 99). Het laboratoriumgemiddelde van de zes bij de scoreberekening betrokken monsters (65,0 g/l) sluit goed aan bij het consensusgemiddelde (64,9 g/l). De individuele uitslag van monster C (50 g/l) is ook redelijk in overeenstemming met het consensusgemiddelde van monster C (49,1 g/l). Om deze redenen vindt de deelnemer het erg vreemd dat de ligging van het geplote resultaat van monster C in de twee bovenste diagrammen zo sterk afwijkt van de rest van de monsters. Gegeven het feit dat er geen fout is gemaakt in de berekeningen, kunt u aan deze deelnemer verklaren wat er aan de hand is?
- Het meten van Na en K kan met behulp van verschillende analytische methoden geschieden. Noem minstens 4 methoden. Geef aan welke methode uw voorkeur heeft en waarom.

Antwoorden vraag 5

- Als een patiënt in staande of zittende houding wordt geprikt zal er door hydrostatische druk in de laagstgelegen lichaamsdelen een soortgelijke indikking optreden als wanneer er gestuwd wordt; door menging zal zich deze indikking door het hele vaatstelsel verspreiden. Dit zal ertoe leiden dat de totaal eiwitconcentratie circa 5% hoger is dan in liggende houding.
- Het aantonen van gramnegatieve bacterien in urine. De diagnostiek van urineweginfecties met behulp van de nitrietstrip heeft alleen zin als de urine direct na de productie naar het laboratorium wordt gebracht en vervolgens direct geanalyseerd wordt. Koeling maakt een bewaarperiode mogelijk. In andere gevallen kan bacteriegroei zijn ontstaan in het monster zelf (dus niet afkomstig van de patiënt). Verder dient er nitraat in de urine aanwezig te zijn en worden niet alle bacteriën gedetecteerd: m.n. de grampositieve niet.
- De strip is vooral gevoelig voor albumine en veel minder voor andere eiwitten. Indien in de urine andere eiwitten aanwezig zijn, zoals Bence Jones-eiwitten, dan wordt met de strip een foutief verlaagde waarde gevonden.
- De grafische weergave van de monsters in de bovenste twee diagrammen is de spreiding rond de regressielijn van de afwijkingen van de eigen uitslagen versus de consensuswaarden afgezet tegen

de consensuswaarden. Op het niveau van 49,1 g/l zou op basis hiervan in het laboratorium een waarde van 46,6 g/l gevonden worden (zie ook de vergelijking van de regressielijn). De gerapporteerde waarde van 50 g/l is dus 3,4 g/l te hoog ten opzichte van de verwachting. De ligging van punt C is 3,4/1,0 SDsa-eenheden te hoog (de opgave van SDsa staat vermeld in de tabel rechts). Dit komt overeen met de getekende afwijking van punt C in de bovenste twee diagrammen.

- Vlamfotometrie; ISE direct; ISE indirect; fotometrisch met chromogeen ionofoor of kryptand. Bij het antwoord op de vraag naar de voorkeur moet in elk geval aandacht besteed worden aan: de mechaniseerbaarheid, het kostenaspect en het solvent-exclusie-effect.

Vraag 6

- U heeft een Ammonia checker II aangeschaft en wilt de ammoniakbepaling in bloed op dit instrument controleren op juistheid. Daartoe laat u een waterige verdunningsreeks van ammoniumsulfaat meten. De bepaling geschiedt via microdiffusie van in alkalisch milieu vrijgemaakt ammoniak, gevolgd door een reflectometrische meting van de kleurverandering van broomcresolgroen met behulp van een striplezer. Dit levert een ijklijn op met een helling van 1,8 waarbij alle punten vrijwel op de lijn liggen (x-as: berekend, y-as: gemeten). Een tweede vergelijking van een enzymatische (glutamaatdehydrogenase) handmethode (x-as) met de Ammonia checker (y-as) met behulp van de waterige verdunningsreeks van ammoniumsulfaat levert een vergelijkbare lijn op met een helling van 1,6. Geef een verklaring voor de van 1,0 afwijkende hellingen en geef aan hoe u een juistere methodevergelijking zou kunnen uitvoeren.
- Noem twee indicaties voor het bepalen van ammoniak.
- Noem een indicatie voor het meten van antistoffen tegen mitochondriën. Evenzo voor het meten van antistoffen tegen het glomerulair basaal-membraan.
- Een pasgeborene heeft de volgende uitslagen: totaal bilirubine 150 $\mu\text{mol/l}$, geconjugeerd bilirubine 5 $\mu\text{mol/l}$. Verklaar de relatief lage concentratie van het geconjugeerd bilirubine.
- Bij een 38-jarige vrouw wordt een alkalisch fosfatase van 7000 U/l gevonden; ASAT, ALAT, LD en gamma-GT zijn allen normaal, evenals natrium, kalium en creatinine. Er is geen sprake van een recent trauma. De assistent vraagt u om een verklaring van de gevonden resultaten en of vervolgonderzoek nodig is. Wat antwoordt u?

Antwoorden vraag 6

- Het apparaat geeft te hoge waarden met waterige standaarden, hetgeen bevestigd wordt door vergelijking met de enzymatische methode. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door snellere diffusie van ammoniak vanuit een waterige oplossing dan vanuit volbloed.

- De juistheid van de bepaling kan gecontroleerd worden middels standaardadditie aan volbloed. Als alternatief kan de bepaling in volbloed, van monsters met een normale hematocriet, op de Ammonia checker vergeleken worden met een bepaling in het bijbehorend plasma volgens een enzymatische methode.
- Het onderscheiden van een hepatisch coma van andere oorzaken van coma, de controle van ernstig icterische patiënten ter voorkoming van pre-coma. Onderzoek naar erfelijke metabole stoornissen.
 - Primaire biliaire cirrose en auto-immuunziekte van de nieren.
 - Door de nog onrijpe lever is er onvoldoende van het enzym glucuronyltransferase beschikbaar en kan het bilirubine onvoldoende geconjugeerd worden.
 - Gezien de normale leverenzymen is het hoge alkalische fosfatase zeer waarschijnlijk van bot-origine. Dit kan worden bevestigd door de bepaling van het bot-iso-enzym of evt. door iso-enzym-elektroforese. Ook is het mogelijk dat er sprake is van een macro-AF. Een skeletfoto kan worden overwogen.

Tabel 3. Overzicht Referentiewaarden

Bepaling	Referentie-waarden	Eenheid
<i>Bloed (arterieel)</i>		
pH	7,35-7,45	
pCO ₂	4,4-6,3	kPa
Bicarbonaat	21-27	mmol/l
Base excess	-3 - +3	mmol/l
pO ₂	10,0-13,3	kPa
sO ₂	> 95	%
Hemoglobine (mannen)	8,5-11,0	mmol/l
Hemoglobine (vrouwen)	7,5-10,0	mmol/l
<i>Serum/plasma</i>		
Creatinine (mannen)	70-110	μmol/l
Creatinine (vrouwen)	55-90	μmol/l
Creatinine (jonge kinderen)	< 50	μmol/l
Ureum	2,5-7,5	mmol/l
Fosfaat	0,70-1,40	mmol/l
Natrium	135-145	mmol/l
Kalium	3,6-5,0	mmol/l
Chloride	95-108	mmol/l
Anion gap (Na ⁺ - Cl ⁻ - HCO ₃ ⁻)	5-11	mmol/l
Calcium	2,25-2,65	mmol/l
Albumine	35-55	g/l
Totaal eiwit	60-80	g/l
Glucose (nuchter)	3,5-6,0	mmol/l
Glucose (at random)	3,5-7,8	mmol/l
Totaal bilirubine	< 17	μmol/l
Geconjugeerd bilirubine	< 5	μmol/l
Lactaat (plasma)	< 2,2	mmol/l
CK (mannen)	< 200	U/l
CK (vrouwen)	< 170	U/l
CRP	< 10	mg/l
Osmolaliteit	285-310	mosmol/kg
<i>Urine Kwalitatief</i>		
Glucose	negatief	
Albumine	negatief	
Ketonen	negatief	
Urobiline	negatief	
Erytrocyten	negatief	
Leukocyten	negatief	
pH	5-7	
<i>Sediment</i>		
Erytrocyten	< 10	/ gezichtsveld
<i>Urine Kwantitatief</i>		
Natrium	40-220	mmol/24 uur
Kalium	25-125	mmol/24 uur
Chloride	110-250	mmol/24 uur
Albumine	< 0,15	g/24 uur