

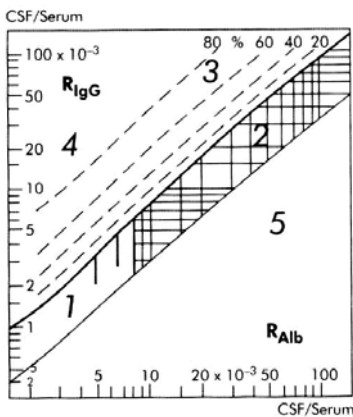
Examens

Algemene klinische chemie 2003

Vraag 1

Een neurologe in uw ziekenhuis doet een aanvraag voor IgG in liquor. U rapporteert een IgG-index. In uw laboratorium worden daarnaast de resultaten altijd ook grafisch gepresenteerd. De meetresultaten waren als volgt: IgG in liquor = 50 mg/l; IgG in serum = 10 g/l; albumine in liquor = 200 mg/l en albumine in serum = 44 g/l.

- Waarom volstaat het niet om alleen IgG in liquor te bepalen?
- Bereken de IgG-index. Heeft de grafische weergave meerwaarde? Licht uw antwoord toe.
- In de figuur voor grafische weergave van de IgG-ratio en de albumineratio hieronder staan 5 nummers. Er is een en ander in de legenda verwisseld. Welke letter hoort bij welk nummer?
a: Intrathecale productie, b: intrathecale productie en bloedhersenbarrière-dysfunctie, c: analysefout, d: bloedhersenbarrière-dysfunctie en e: referentie-bereik.



- Voor de bepaling van de index laat u altijd zowel albumine als IgG in serum en liquor op de nefelometer bepalen. Omdat er van dezelfde dag al een albumine in het serum van de patiënt bepaald was op de routine chemie analyser, had de dienstdoend analist het serumalbumine niet opnieuw op de nefelometer bepaald. U laat het serumalbumine opnieuw meten op de nefelometer. De uitslag is nu 38 g/l. Bespreek de verschillende meetmethoden voor albumine en geef een mogelijke verklaring voor het verschil. Hoe kan het dat de uitslag nu lager is?
- Tijdens het gesprek met de neurologe vraagt u haar naar de reden van de aanvraag. Het blijkt te

gaan om de verdenking MS. U adviseert in dat kader ook oligoklonale banden in de CSF te laten bepalen. Beschrijf welke methode uw laboratorium gebruikt voor het aantonen van oligoklonale banden. Noem minstens 2 andere methoden en geef aan welke overwegingen naar uw mening een rol spelen bij het maken van een keuze tussen die methoden.

Antwoorden vraag 1

- Alleen een IgG-bepaling in liquor geeft geen informatie over eventuele intrathecale IgG-productie. Om de IgG-concentratie in liquor te kunnen beoordelen is het nodig om ook IgG in serum en albumine in serum en liquor te meten. Het laatste ter beoordeling van het functioneren van de bloedhersenbarrière.
- De IgG-ratio = $5,0 \times 10^{-3}$ en de albumineratio = $4,5 \times 10^{-3}$ en daarmee is de IgG-index $5,0 / 4,5 = 1,11$ en dus verhoogd, hetgeen past bij intrathecale IgG-productie. Bij een verhoogde albumineratio passeren moleculen groter dan albumine gemakkelijker de bloedhersenbarrière dan puur op basis van de albumineratio verwacht zou worden. De relatie tussen de albumine-ratio en de IgG-ratio is dus niet lineair en daarmee is de IgG-index geen optimale maat voor intrathecale productie. Dit is ook in het plaatje te zien: voor een IgG-index van 0,8 is links in het plaatje wel sprake van intrathecale productie, maar rechts niet meer. Bij een hoge albumine-ratio horen dus eigenlijk hogere referentiewaarden voor de IgG-index.
- 4a: intrathecale productie, 3b: intrathecale productie en bloedhersenbarrière-dysfunctie, 5c: analysefout, 2d: bloedhersenbarrière-dysfunctie en 1e: referentie-bereik.
- De chemieanalyser maakt voor de albuminebepaling gebruik van een minder specifieke broomcresolgroen- of broomcresolpurpermethode dan de immunochemische methode op de nefelometer. De chemieanalyser meet mogelijk een foutief verhoogd of verlaagd albumine. Naast een verschil in methode kunnen ook verschillen in kalibratoren en het eenvoudige feit dat door het gebruik van een andere methode een interrun-variatie geïntroduceerd is, bijdragen aan een verschil. Ook al zijn de kalibratoren geïkt op dezelfde primaire standaard, dan nog zullen door gebrekkige commuteerbaarheid verschillen kunnen blijven bestaan. De analyses moeten in hetzelfde serummonster worden uitgevoerd.

- e. De beste methode is iso-elektrisch focuseren (IEF) gevolgd door immunokleuring tegen IgG. Andere methoden zijn:
- IEF gevolgd door immunokleuring tegen IgG, IgM (en IgA)
 - elektroforese gevolgd door immunokleuring
 - elektroforese gevolgd door goudkleuring totaal eiwit
 - IEF gevolgd door goudkleuring totaal eiwit
- De elektroforesemethoden geven in de enquêtes steeds onvoldoende sensitiviteit voor oligoklonale patronen. Goudkleuringen zijn ook onvoldoende sensitief. Het aantonen van IgM en IgA levert geen toegevoegde waarde bij de vraagstelling MS.

Vraag 2

Een 42-jarige vrouw bekend met diabetes mellitus wordt opgenomen met reeds twee maanden bestaande klachten van polydipsie en polyurie. De laatste week voor opname heeft patiënte eveneens klachten van misselijkheid en braken.

Tabel. Uitslagen laboratoriumonderzoek in bloed en in urine

Bepaling	Uitslag 2 weken voor opname	Uitslag bij opname	Uitslag bij ontslag	Eenheid
Natrium		136		mmol/l
Kalium		4,4		mmol/l
Glucose (random)		27,5		mmol/l
Creatinine	72	104	71	μmol/l
Ureum		5,5		mmol/l
Albumine		45	33	g/l
pH		7,01		
pCO ₂		1,1		kPa
Bicarbonaat		2,0		mmol/l
Base excess		-27,0		mmol/l
pO ₂		20		kPa
sO ₂		0,98		
Hemoglobine	7,6	8,9	7,4	mmol/l
pH in urine		5,0		
ketonen in urine		3+		

- a. Hoe benoemt u de zuur-basestatus van de patiënt?
- b. Bij deze patiënt wordt in de eerste uren na opname de kaliumconcentratie in plasma vaak gecontroleerd. Waarom?
- c. Geef een verklaring voor de normale natriumconcentratie.
- d. Hoe verklaart u de stijging in de concentratie van het plasmacreatinine? Noem 3 mogelijke oorzaken.
- e. Op de tweede dag van opname blijkt de fosfaatconcentratie in plasma 0,20 mmol/l te zijn. Kunt u dit verklaren?

Antwoorden vraag 2

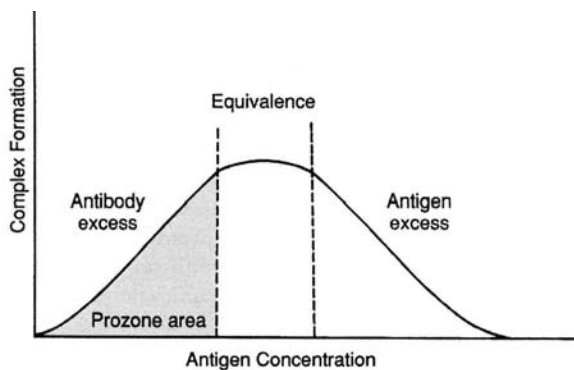
- a. Er is sprake van een metabole (keto)acidose met partiële respiratoire compensatie.
- b. Bij deze patiënt is sprake van een hyperglykemie door een relatief insulinetekort en als gevolg daarvan osmotische diurese. Meestal is er dan sprake van een absoluut kaliumtekort door verlies van kalium via de urine en eventueel ten gevolge van braken. Door het insulinetekort en correctie van de acidose treedt er echter een celuitwaartse kaliumshift op. De kaliumconcentratie in plasma kan verhoogd, normaal of verlaagd zijn. Zodra deze patiënt behandeld wordt met insuline zal kalium weer door de cellen opgenomen worden, met als resultaat een plasmahypokaliëmie. Adequate supplementie van kalium onder controle van deze bepaling is geïndiceerd.
- c. Door hyperglykemie ontstaat osmotische diurese met (hypotoon) vochtverlies. Bij deze patiënt uit het vochtverlies zich in verhoogde concentraties van hemoglobine en albumine in plasma. Het vochtverlies zal hypernatriëmie induceren, maar door de plasmahyperglykemie en door de bijbehorende plasmahyperosmolaliteit zal water uit de cellen worden aangetrokken, (herverdeling van intra- en extracellulair volume) waardoor de natriumconcentratie daalt. Bij een langer bestaande hyperosmolaliteit als gevolg van een hoge glucoseconcentratie kan hyponatriëmie worden verwacht, omdat natrium wordt uitgescheiden vanwege het streven naar een normale osmolaliteit.
- d. Er is sprake van een (prerenale) nierfunctieverlechtering ten gevolge van hypovolemie. De creatininebepaling wordt uitgevoerd met een Jaffé-methode, die foutief wordt verhoogd door de aanwezigheid van ketonen. De patiënt is uitgedroogd. Hemoglobine, albumine en creatinine zijn bij opname alle verhoogd ten opzichte van de uitslagen van 2 weken voor opname en bij ontslag.
- e. Bij een metabole acidose neemt de proximale reabsorptie van fosfaat af. Dit leidt tot een toegenomen fosfaatexcretie. Als gevolg van het toegediende insuline zal het fosfaat ook de cellen binnentreden. Bij braken zal er ook een verminderde intake van fosfaat zijn.

Vraag 3

- a. Geef bij onderstaande 24 combinaties van pre-analytisch aspect en bepaling met een X aan indien er sprake is van een relevante invloed op de uitslag van de bepaling.

	Na	ALAT	Glucose	Totaal eiwit	Creatinine	IJzer	Trigl.	K
Maaltijd								
Zwangerschap								
Zware inspanning								

- b. Klinisch-chemische laboratoria krijgen regelmatig materiaal aangeboden waarbij de aanvrager twijfelt aan de exacte oorsprong van het materiaal. Meestal luidt dan de vraag: is dit... of ... ? Welke bepalingen kunnen u helpen een onderscheid te maken tussen de volgende vochten:
- Liquor of neusvocht
 - Urine of vruchtwater
 - Maagsap of pancreasvocht?
- c. Noem uit de referentiewaardenlijst 10 bepalingen waarvan een sterk afwijkende uitslag naar de aanvrager doorgebeld dient te worden in verband met direct medisch handelen. Het betreft uitslagen waarmee de patiënt nog niet bekend is. Geef bij elke bepaling met een of enkele trefwoorden aan welk klinisch probleem u bij de aanvrager onder de aandacht wilt brengen.
- d. U besluit de bepalingen van de immuunglobulinen (IgG, IgA en IgM) over te zetten op een nieuwe analyser. Welke analytische aspecten toetst U (of moeten door anderen goed getoetst zijn) alvorens deze bepalingen op het nieuwe apparaat worden vrijgegeven voor het productieproces? Noem tenminste 7 aspecten en licht deze kort toe.
- e. Bij het ontwikkelen van een kwantitatieve bepaling gebaseerd op lichtverstrooiing door immuuncomplexen (nephelometrie of turbidimetrie) moet zorgvuldig rekening worden gehouden met de fysieke karakteristieken van de antigeen-antilichaamreactie in de immunoprecipitatie-reactie, die beschreven wordt in de zogenaamde Heidelberger-Kendall-curve (zie onderstaande figuur). Beschrijf minstens twee mogelijkheden om het probleem van antigeenovermaat op te lossen.



Antwoorden vraag 3

a.

	Na	ALAT	Glucose	Totaal eiwit	Creatinine	IJzer	Triglyceride	K
Maaltijd	Gelijk	Gelijk	Verhoogd	Gelijk	Sterk verhoogd kort na vleesrijke maaltijd	Verhoogd	Verhoogd	Normaal of licht afwijkend
Zwangerschap	Gelijk tot licht verlaagd	Gelijk tot licht verlaagd	Gelijk	Verlaagd	Gelijk tot licht gedaald	Gelijk tot licht dalend	Gelijk	Gelijk tot licht verlaagd
Zware inspanning	Gelijk	Gelijk	Verlaagd	Verhoogd	Verhoogd; daalt weer snel na staken inspanning	Verlaagd	Verlaagd	Verlaagd

- b. Liquor of neusvocht: Neusvocht heeft een hoge kaliumconcentratie (12-26 mmol/l) in tegenstelling tot andere lichaamsvochten. Een lage concentratie wijst op liquor, maar bij een hoge concentratie kan bijmenging van liquor niet worden uitgesloten. De glucoseconcentratie in neusvocht is daarentegen lager in neusvocht dan in liquor of bloed. Mocht dit niet voldoende onderscheid bieden dan kan elektroforese uitkomst bieden. Liquor bevat prealbumine en een tau-band (asialotransferrine). Aanwezigheid van het 'beta-trace protein' wijst op liquor.
- Urine of vruchtwater: De varentest en de bepaling van creatinine. De varentest is niet erg betrouwbaar maar wel snel uitvoerbaar en kan aan bed worden uitgevoerd. Vruchtwater droogt op een karakteristieke manier op op een objectglas. Betrouwbaarder is het bepalen van creatinine. In urine ligt de concentratie in de mmol-range, in vruchtwater in de μ mol-range. AFP is hoger in vruchtwater dan in urine.
- Maagsap of pancreasvocht: De pH van maagsap bedraagt 1 à 2 en de chlorideconcentratie is hoog (> 160 mmol/l). De pH van pancreasvocht is circa 8 en pancreasvocht heeft een veel lagere chlorideconcentratie. Pancreasamylase bepalen kan uiteraard ook.
- c. Na, K, Ca, (neonatale) glucose, creatinine, bloedgassen (astrup), lactaat, ammoniak, CK-MB en/of troponine, neonatale bilirubine. Elk van deze bepalingen zal bij een sterk afwijkende waarde aanleiding zijn tot direct medisch handelen:
- Na: uitdroging, overhydratie, hersenoedeem
 - K: ernstige nierfunctiestoornis, zuur-basestoornis, celverval, hartritestoornissen
 - Ca: tetanie, paralyse, hartritestoornissen
 - Glucose: hypoglykemie, hyperglykemie
 - Creatinine of ureum: ernstige nierinsufficiëntie
 - Bloedgassen: zuur-basestoornis
 - Lactaat: weefselhypoxie
 - Ammoniak: ernstige leverinsufficiëntie, neurotoxiciteit
 - CK-MB en/of troponine: myocardinfarct
 - Neonatale bilirubine: hyperbilirubinemie op basis van hemolytische ziekte van de pasgeborene, ernstige leverfunctiestoornis of enzymdeficiëntie

- d. Bij een gewijzigde methode dient te worden vastgesteld of de wijziging effect heeft op het prestatieniveau van de test. Doorgaans moeten daarvoor de volgende prestatiekenmerken worden getoetst:
- Juistheid: overeenstemming tussen gemeten en werkelijke waarde. Vaak wordt hiervoor de nieuwe met de huidige methode vergeleken. Eventueel kan referentiemateriaal worden gebruikt.
 - Dupliceerbaarheid: spreiding tussen meetwaarden in dezelfde run gemeten met hetzelfde materiaal en onder identieke omstandigheden ('within-run-precision')
 - Reproduceerbaarheid: spreiding tussen meetwaarden bij verschillende metingen over een groot aantal dagen met identiek materiaal ('between-run-precision')
 - Detectielimiet: de laagste concentratie die nog (met vastgestelde onzekerheid) vastgesteld kan worden.
 - Lineariteit: in welk meetbereik is sprake van een lineair verband tussen de concentratie van het analyt en de gevonden resultaten.
 - Recovery: de fractie van het te bepalen analyt dat bij analyse wordt teruggevonden na toevoeging van een bekende hoeveelheid van het analyt
 - Interferenties: invloed van (hoge concentraties) van andere componenten die van invloed kunnen zijn op de uitkomst van de meting (bijv: lipemie, hemolyse, etc.)
 - Carryover: afhankelijk van de techniek die wordt gebruikt om een 'sample' te nemen uit het aangeboden materiaal.
 - Meetbereik: dit kan zijn veranderd. Indien dit van invloed is op de rapportage, dan dient hier ook een vergelijkend onderzoek naar te worden gedaan.
 - 'High-dose-hook'-effect': zeker bij immunochemische bepalingen (zoals het bepalen van immunoglobulines) is dit een effect dat zorgvuldig moet worden onderzocht.
- e. - Achteraf extra antigeen toevoegen (bij voorkeur in de vorm van hetzelfde patiëntenmonster). Bij antigeen overmaat zal de hoeveelheid precipitaat verder afnemen (minder lichtverstrooiing).
- In dit geval zal de bepaling herhaald moeten worden met een grotere verdunning.
 - Een hogere antilichaamconcentratie gebruiken zodat een sterk pathologische antigeenconcentratie niet leidt tot een foutief verlaagde waarde.
 - Direct verschillende monsterverdunningen inzetten.
 - Gebruik maken van verschillen in de initiële reactiesnelheid bij verschillende antigeenconcentraties.
 - Alternatieve methode gebruiken om sterk pathologische waarden te detecteren (een eiwitpectrum om in geval van een M-proteïne een sterk pathologische immunoglobulineconcentratie te detecteren; een kwantitatieve bepaling van eiwit in urine om een sterk verhoogde albumineconcentratie te detecteren).

Vraag 4

Een 54-jarige vrouw, bekend met buikklasten en alcoholmisbruik wordt comateus opgenomen. Laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen.

Bepaling	Uitslag	Eenheid
Na	104	mmol/l
K	4,2	mmol/l
Cl	70	mmol/l
Creatinine	37	μmol/l
Ureum	2,1	mmol/l
Glucose	7,5	mmol/l
Bicarbonaat	11	mmol/l
Lactaat	9,1	mmol/l
Totaal bilirubine	65	μmol/l
Direct bilirubine	29	μmol/l
Ammoniak	32	μmol/l
Osmolaliteit	265	mosmol/kg (vriespuntsmeting)
AF	223	U/l
gamma-GT	280	U/l
ALAT	146	U/l
ASAT	436	U/l
LD	845	U/l
Lipase	139	U/l
Ketonen in urine	positief	

- a. Bereken de 'anion gap' en verklaar de uitkomst.
- b. Bereken de 'osmol gap'. Geef commentaar op het verschil tussen de anion gap en de osmol gap.
- c. Waarom wordt bij deze patiënt lipase aangevraagd?
- d. Bespreek kort de resultaten van de bepalingen die inzicht geven in de toestand van de lever van deze patiënt.

Antwoorden vraag 4

- a. De 'anion gap' is $[Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-] = 104 - 70 - 11 = 23$ mEq/l. De verhoging wordt verklaard door de aanwezigheid van de hoge lactaatconcentratie en door de aanwezigheid van ketonen.
- b. De 'osmol gap' is $265 - 2(Na^+ + K^+) - \text{ureum} - \text{glucose} = 39$ mosmol/kg. Het verschil tussen 'osmol gap' en 'anion gap' (16 mmol/l) wordt veroorzaakt door ongeladen moleculen zoals ethanol of andere alcoholen. Ervan uitgaande dat alles ethanol (C₂H₅OH) is, komt men op een concentratie van $16 \times 46/1000 = 0,7$ ‰. Het gemeten alcoholgehalte was 0,5 ‰. In feite is dit een grove schatting omdat in de 'anion gap' kalium, magnesium en fosfaat niet zijn verrekend.
- c. Lipase wordt aangevraagd om een acute pancreatitis uit te kunnen sluiten.
- d. Het hoge gamma-GT is een gevolg van het alcoholisme. Verder is er mitochondriale schade omdat ASAT sterker verhoogd is dan ALAT. Bovendien is cholestase niet uitgesloten, gezien het verhoogde bilirubine en AF. Bij deze patiënten kan men een steatose van de lever verwachten, hetgeen hier ook het geval was. De hoognormale ammoniakconcentratie wijst erop dat de lever nog net voldoende capaciteit heeft om ammoniak in ureum om te zetten.

Vraag 5

- Er is een patiënt opgenomen met proteïnurie. Geef aan hoe u adviseert om een glomerulaire dan wel een tubulaire oorzaak vast te kunnen stellen.
- Bij het vergelijken van de rapportage van een aantal ziekenhuislaboratoria in een regio, blijkt dat de referentiewaarden die deze laboratoria hanteren aanzienlijke verschillen vertonen. Een specialist werkzaam in meerdere ziekenhuizen ervaart dit als een probleem en vraagt u een verklaring. Hoe luidt uw verklaring? Geef aan hoe de laboratoria in de regio dit probleem zouden kunnen oplossen.
- In de figuur ziet u de resultaten van de Combi Algemene Chemie enquête van bilirubine in laboratorium A. Het laboratorium gebruikt een 'vaste' kalibratiefactor voor de bilirubinebepaling. Tijdens de bespreking van de externe kwaliteitscontrole-resultaten wordt geopperd om de kalibratiefactor aan te passen met een factor (1,125 = 14,4 / 12,8) zodat het laboratoriumgemiddelde goed overeenkomt met het methodegemiddelde. Hoe beoordeelt u dit voorstel? Beargumenteer uw antwoord.
- In de NHG-standaard (NHG = Nederlands Huisartsen Genootschap) zijn criteria opgenomen voor de diagnostiek van diabetes mellitus in veneus plasma.

In de richtlijn wordt expliciet vermeld: verricht bij een waarde die duidt op diabetes mellitus enkele dagen later een controlebepaling in nuchtere toestand.

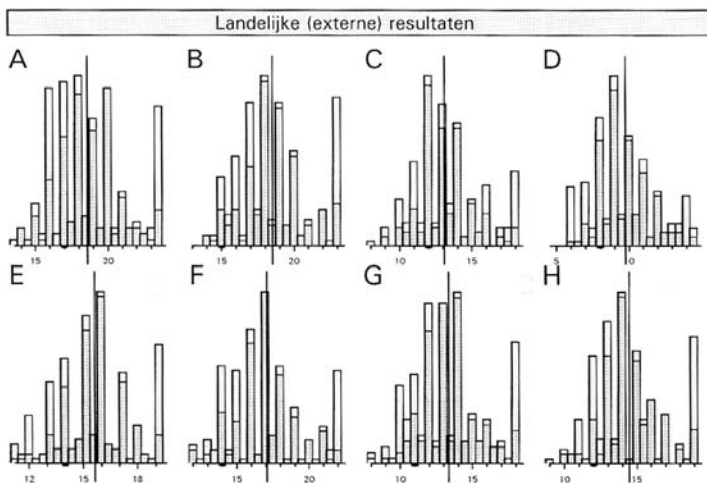
Normaal	Glucose nuchter	< 6,1 mmol/l
Glucose	niet nuchter	< 7,8 mmol/l
Gestoord	Glucose nuchter	> 6,1 en < 6,9 mmol/l
Diabetes mellitus	Glucose nuchter	> 6,9 mmol/l
Glucose niet nuchter		> 11,0 mmol/l

Geef een verklaring voor deze richtlijn om een controlebepaling te verrichten. Maak daarbij gebruik van de volgende gegevens: de intra-individuele spreiding in de nuchtere glucoseconcentratie is 7 % en de analytische spreiding in de glucosebepaling is 4 %.

- Voor test Y voor ziekte X met een prevalentie van 10 %, worden verschillende beslisgrenzen gerapporteerd met de volgende karakteristieken.

Beslisgrens	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
150	84,1	97,7
170	36,9	99,7

Welke beslisgrens kiest u als u de test wilt gebruiken om de ziekte uit te sluiten? Bereken de voorspellende waarde van een negatieve testuitslag bij de genoemde beslisgrenzen om tot uw keuze te komen.



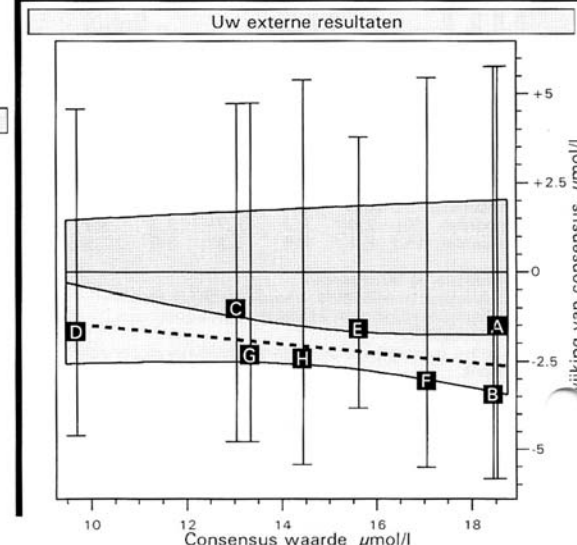
Samenvatting externe resultaten (uw methode-groep)

	A	B	C	D	E	F	G	H
Uw resultaten	17	15	12	8	14	14	11	12
Consensus	18.5	18.4	13.0	9.7	15.6	17.0	13.3	14.4
Binnenlab [%]	5.3	5.3	7.5	10.1	6.3	5.7	7.3	6.8
Tussenlab [%]	10.5	10.5	12.2	15.8	8.1	10.7	11.9	12.5

- Precisie bij 20.0 $\mu\text{mol/l}$ 0.9 $\mu\text{mol/l}$
- Afwijking gemiddelde waarde bij 20.0 $\mu\text{mol/l}$ -2.7 $\mu\text{mol/l}$ ◀
- Minimum/maximum afwijking van consensus -3.4 -1.0 $\mu\text{mol/l}$
- Regressielijn $-0.3 + 0.875 * C$ $\mu\text{mol/l}$ ◀
- Score (percentage uitslagen binnen normgrenzen) 34 % ◀
- Rank 14 %
- Aantal uitbijters 0

◀ = Significant afwijkend van streefniveau / uitbijter

Bilirubine $\mu\text{mol/l}$									
Regio	: Geen regio								
Level1	: Liquichek 1, lot 75211								
Level2	: Liquichek 2, lot 75212								
Uw reagentia	: WHO								
Uw apparaat	: Roche Modular								
Uw methode	: 2,5-DiCl-Phenyl Diaz.zout (DPD)								
Uw groep	: Jendrassik-Grof achtigen								
	Level 1			Level 2			Extern		
	Lab	Cons	Met	Lab	Cons	Met	Lab	Cons	Met
Gem.	23.1	26.7	24.9	72.0	81.0	76.7	12.8	14.9	14.4
V.C. [%]	0.0	3.1	0.7	0.0	1.7	0.3	5.8	6.5	5.0
S.D.	0.8	0.2	0.2	1.4	0.2	0.7	1.0	1.0	0.7
SD _{sa}	0.8	0.8	0.8	1.8	2.0	1.9	0.6	0.6	0.6
nTotaal	1	6	3	1	6	3	8	1166	308
nUitbijter	0	0	0	0	0	0	0	69	10
Ingesteld									



Antwoorden vraag 5

- a. Glomerulaire proteinurie treedt op wanneer de filtratie van plasma-eiwitten die normaal niet of nauwelijks worden gefiltreerd, de normale (terug-)resorptiecapaciteit overschrijdt, waardoor de concentratie in urine van eiwitten als albumine sterk toeneemt. M.b.v. een selectiviteitsindex kan worden onderzocht of de proteinurie alleen kleinere eiwitten (zoals albumine of transferrine; index < 0,2) of kleine en grote eiwitten (zoals IgG; index > 0,2) betreft. Dismorfe erythrocyten en/of erythrocytencilinders in het urinesediment wijzen op glomerulonefritis. Tubulaire proteinurie treedt op wanneer de (terug)resorptie van normaal gefiltreerde eiwitten is gestoord door beschadiging van tubulusepithel, waardoor laagmoleculaire eiwitten in urine verschijnen. Het betreft meestal een milde proteinurie. De concentratie van beta-2-microglobuline of andere kleine eiwitten in urine (zoals lysozym) is verhoogd. Leukocyten en/of leukocyten cilindres in het urinesediment wijzen op pyelonefritis.
- b. De verklaring is dat laboratoria vaak wel de resultaten van een bepaling afstemmen op andere laboratoria aan de hand van een referentiemethode, of evt. op basis van consensus. Dit gebeurt bijvoorbeeld indien een laboratorium slecht scoort in een SKML-enquête. Er wordt dan niet altijd aan gedacht om de referentiewaarden, afkomstig uit de (oude) literatuur of uit een (oud) onderzoek, eveneens aan te passen. De (regionale) laboratoria kunnen dit probleem oplossen door het meetniveau in elk laboratorium met elkaar te vergelijken door verse monsters rond te sturen en de resultaten te vergelijken en eventueel aan te passen. Daarnaast dienen dan de referentiewaarden te worden aangepast aan dit (regionale) meetniveau.
- c. Het is onjuist om op basis van de uitslagen van deze externe enquête de kalibratiefactor aan te passen. Bovendien geeft de SKML een consensuswaarde voor de bilirubinebepaling, en geen uitslag van een referentiemethode. De monsters die in deze enquête zijn rondgestuurd, hebben allen een bilirubine concentratie kleiner dan 20 µmol/l. Deze enquêteresultaten geven onvoldoende inzicht of er hier sprake is van een afwijkende richtingscoëfficiënt (slope) en van een afwijkende asafsnede (intercept). Het controleren van de juistheid van de kalibratiefactor moet plaatsvinden met een voor de methode geschikte kalibrator of door een vergelijking met de referentiemethode. Bij het gebruik van een kalibrator moet voorkomen worden dat onder invloed van licht bilirubine degradeert.
- d. Stel de patiënt heeft een gemiddelde nuchtere glucose van 7,5 mmol/l. De $SD_{\text{biologisch}}$ is dan $0,07 \times 7,5 = 0,525$, de $SD_{\text{analytisch}}$ is dan $0,04 \times 7,5 = 0,300$ en de SD_{totaal} dus wortel $(0,525^2 + 0,3^2) = 0,605$. Bij een eenmalige meting wordt met 95 % kans een waarde tussen 6,3 en 8,7 mmol/l gemeten. Door een controlebepaling te verrichten ontstaat er meer zekerheid.

e. Bij beslisgrens 150 geldt:

	# testen met pos uitslag	# testen met neg uitslag	Totaal
# met de ziekte	8410	1590	10000
# zonder de ziekte	2070	87930	90000
Totaal	10480	89520	100000

$$PV = (87930 / 89520) \times 100\% = 98,2\%$$

Bij beslisgrens 170 geldt:

	# testen met pos uitslag	# testen met neg uitslag	Totaal
# met de ziekte	3690	6310	10000
# zonder de ziekte	270	89730	90000
Totaal	3960	96040	100000

$$PV = (89730 / 96040) \times 100\% = 93,4\%$$

Bij beslisgrens 150 is de voorspellende waarde van een negatieve testuitslag hoger.

Vraag 6

Een 52-jarige vrouw wordt opgenomen met klachten van moeheid en jeuk. Zij blijkt hier al enkele jaren in meer of mindere mate last van te hebben. Er is geen sprake van gewichtsverlies, veranderd defecatiepatroon en verminderde eetlust. Geen pijn in de buik. Er zijn geen duidelijke tekenen van geelzucht. Wel heeft mevrouw in het verleden af en toe donker gekleurde urine gehad. Zij ontkent overmatig gebruik van alcohol en gebruik van drugs en geneesmiddelen. Als kind heeft zij nooit 'geelzucht' gehad. De lever is flink vergroot, de milt is niet voelbaar. De internist vermoedt een chronisch virale hepatitis.

- a. Welk laboratoriumonderzoek adviseert u de internist voor bevestiging dan wel uitsluiting van deze hypothese? (U denkt niet aan witte raven en u gaat doelmatig om met menskracht en middelen).
- b. Er blijkt geen sprake te zijn van een viraal infect. De internist overweegt vervolgens de diagnoses ziekte van Wilson, hemochromatose en alfa-1-antitrypsine(AAT)-deficiëntie. Welke bepalingen adviseert u? Hoe moeten de resultaten van deze bepalingen worden geïnterpreteerd?
- c. Vervolgens past de internist een wat ongebruikelijke aanvraagvolgorde toe en vraagt nu algemeen laboratoriumonderzoek aan, hetgeen de volgende resultaten oplevert:

Screening hematologie	geen bijzonderheden	
Bilirubine	20	µmol/l
gamma-GT	110	U/l
AF	450	U/l
ASAT	48	U/l
ALAT	75	U/l
Amylase	95	U/l
Hepatitisserologie	negatief	

Hoe interpreteert U deze resultaten?

- d. Op basis van echoscopisch onderzoek denkt de internist aan de diagnose primaire biliare cirrose. Welk onderzoek adviseert U om deze diagnose te ondersteunen?

Antwoorden vraag 6

- a. Anti-HBc (totaal of IgG) en anti-HCV.
 b. Ziekte van Wilson: ceruloplasmine. Een verlaagde concentratie koper in serum, een licht tot sterk verlaagde concentratie van ceruloplasmine in serum en een verhoogde uitscheiding van koper met de urine versterken de diagnose.
 Hemochromatose: de transferrineverzadiging en ferritine zijn verhoogd.
 AAT-deficiëntie: kwantitatieve bepaling van AAT in serum. Fenotypering indien verlaagd.
 c. Er bestaat intrahepatische of extrahepatische obstructie. Er is geen actieve parenchymbeschadiging.
 d. De bepaling van antistoffen tegen mitochondrieën.

Tabel. 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	μmol/l
Glucose ('at random')	3,5-7,8	μmol/l
Totaal bilirubine	< 17	μmol/l
Geconjugeerd bilirubine	< 5	μmol/l
Neonataal bilirubine (1 ^e dag)	< 100	μmol/l
(2 ^e dag)	< 140	μmol/l
(3 ^e -5 ^e dag)	< 200	μmol/l
Ammoniak	11-32	μmol/l
LD	200-450	U/l
gamma-GT	< 35	U/l
AF	< 120	U/l
ASAT	< 40	U/l
ALAT	< 45	U/l
Amylase	< 220	U/l
Lipase	< 240	U/l
Lactaat (plasma)	< 2,2	mmol/l
CK (mannen)	< 200	U/l
CK (vrouwen)	< 170	U/l
CK-MB	< 5	μg/l
Troponine	< 0,1	μg/l
CRP	< 10	μg/l
Osmolaliteit	285-310	mosmol/kg

Liquor

Albumineratio	2-8 10 ⁻³
IgG-ratio	<3 10 ⁻³
IgG-index	0,30-0,60

Urine

Kwalitatief

Glucose	negatief
Albumine	negatief
Ketonen	negatief
Urobiline	negatief
Erytrocyten	negatief
Leukocyten	negatief
pH	5-7

Sediment

Erytrocyten	< 10	/ gezichtsveld
-------------	------	----------------

Kwantitatief

Natrium	40-220	mmol/24 uur
Kalium	25-125	mmol/24 uur
Chloride	110-250	mmol/24 uur
Albumine	< 0,15	g/24 uur