

Necrotiserende pancreatitis door zwangerschap en een heterogene lipoproteïnelipaseactiviteit

De casus met bovenstaande titel in het oktobernummer van dit tijdschrift was bijzonder leerzaam en ik hoop dat het de aandacht heeft getrokken niet alleen van lipidenspecialisten maar ook van algemeen werkende klinisch chemici. Een les die men uit het artikel kan trekken is dat men direct actie moet ondernemen bij een extreem hoog triglyceridengehalte. Natuurlijk is het bekend, dan wel zal men het snel ervaren, dat de troebeling ten gevolge van de verhoogde chylomicrons en VLDL, zelfs na sterke verdunning, zorgt voor een positieve interferentie in de meeste colorimetrische methoden. Om dit te elimineren hebben diagnosticafabrikanten vaak een detergent toegevoegd aan de reagentia, hetwelk ten minste voor een deel de troebeling doet verdwijnen. Verstandiger is het echter, in zulke gevallen het serum/plasma reeds tevoren te behandelen. Boer en Koeze vermelden dat in hun laboratorium daarvoor een procedure met 1,1,2 trichloortrifluoroethaan; toevoeging aan het materiaal werkt 'verhelderend'. Echter, of het ook in het onderhavige plasma/serum met een triglyceridengehalte van meer dan 100 mmol/l afdoende werkt is twijfelachtig.

Op ons laboratorium wordt daarvoor een klaring met de ultracentrifuge gebruikt: 30 min 100.000 g. Met een 'high speed' of eppimicrofuge (20 min 13.000 g) kan men het effect benaderen dat de triglyceridenrijke partikels zich na centrifugatie op de meniscus verzamelen. Met een speciale aspiratietechniek kan men hierna redelijk vetvrij plasma/serum verkrijgen. Men steekt hiertoe een pasteurse pipet door de vetkoek heen tot op de bodem van de buis en zuigt daarna met een pipetteerballon langzaam de onderliggende vloeistof weg.

Niet alleen vanwege de positieve interferentie in vele colorimetrische bepalingen, maar ook vanwege negatieve interferenties is het belangrijk een extreem hypertriglyceridemisch monster te herkennen, zodat het vetarmer gemaakt kan worden alvorens men het gaat analyseren. Bij het pipetteren kan het vetgehalte namelijk 6-8% van het totale volume uitmaken, reden waarom uitslagen voor Na^+/K^+ 6-8% te laag uitkomen. Mogelijk is ook de lage Ca^{2+} -concentratie die Boer en Koeze vaststelden ten minste voor een deel aan dit verschijnsel te wijten?

Indien men zulk een triglyceridenrijk monster mengt met een reagens ter bepaling van triglyceriden dan kan de reactie 'vastlopen'. De hoge substraatconcentratie zorgt voor een tekort aan zuurstof. Onder de dan ontstane anaerobe condities wordt de reeds ontstane kleur gebleekt doordat het als alternatieve elektronacceptor dient voor glycerol-3-fosfaatoxidase (3). De

reactie verloopt dus niet mooi parabolisch maar vertoont een zaagtandkarakter. Hierdoor is de gemeten triglyceridenconcentratie aan het eind van de reactie te laag bij de ingestelde incubatietijd. Bij een dergelijke waarneming, die reagensafhankelijk is, zal men het monster dus verdund moeten analyseren. Het is onduidelijk of dit ook speelt bij de beschreven patiënt; het triglyceridengehalte van de patiënt zou in deze gevallen dus nog hoger kunnen zijn geweest.

Welk een problemen er klinisch kunnen ontstaan bij een ernstige hypertriglyceridemie komt uit de casus zeer duidelijk naar voren. Het betrof een patiënte met recidiverende pancreatitis, de heterogene aanleg zal worden doorgegeven. Pancreatitis is een zeer ernstige ziekte waarbij het beter is te voorkomen dan te genezen. Het lijkt daarom zinvol dat men bij een sterk positieve lithogene index het oog langs de serum/plasmabuizen laat gaan om te speuren naar een melkwit monster. Uiteraard correleert de lithogene index met het serumtriglyceridengehalte en het zou zelfs mogelijk kunnen zijn bij een bepaalde waarde van deze index een alarmsignaal te laten geven. Dit is zeer relevant indien men de preanalytische fase gaat automatiseren.

Tot slot nog enkele toevoegingen op de voortreffelijke beschrijving van Boer en Koeze, voornamelijk ter aanvulling van het mechanisme.

Parenterale voeding bevat een mengsel van vetten. Het triglyceridengehalte van de te infuseren emulsie is even hoog als dat van de patient (>100 mmol/l). Het is daarom zeer raadzaam om bij deze patiënt de infusiesnelheid zo laag af te stellen dat deze LPL-heterozygote patiënt nog in staat is de toegediende emulsie-triglyceriden te hydrolyseren. Intralipid-infusie lijkt niet echt geïndiceerd in dit geval. Betreffende het mechanisme is het zeer relevant te weten wanneer men hiermee gestart is om het recidiverende karakter te verklaren.

Het risico op een infectie bij langdurige openwond-drainage is natuurlijk zeer groot. Er zijn aanwijzingen dat het risico voor schimmelinfectie door *Candida albicans* sterk toeneemt door infusie van emulsies rijk aan 'medium chain'(C-8)-vetzuren (2). Bij de beschreven patiënte werden echter C16-C18-vetzuren gegeven. Het betrof dan ook een *Staphylococcus aureus*-infectie.

Middels heparine zal dus vooral het LPL van het normale allel van het endotheel loskomen en actief worden tot $\pm 50\%$ van normale activiteit. In dit verband is het zinvol te melden dat bij patiënten met LPL-deficiëntie men adviseert de hoeveelheid exogeen vet in

het dieet te verminderen (zie ook punt 1). Op deze manier vermindert men de competitie met VLDL-triglyceriden voor lipolyse door het gelimiteerde LPL. Vooral deze geven, bij een verhoging, de waargenomen stijging van het plasmacholesterol; chylomicrons leiden hooguit tot een stijging van het plasmatriglyceridengehalte. Het blijkt dat patiënten met homozygote LPL-deficiëntie vaak zeer goed geholpen zijn met een vetarm dieet. Indien men te veel vet eet dan krijgt men buikklachten. Op geleide van die klachten blijken deze patiënten soms al vanzelf vet-arm te eten. Het voedingsadvies 'minder met vet' komt hen dus goed uit.

Het zijn met name de VLDL die onder invloed van oestrogeen tijdens de zwangerschap in vergrote mate aangemaakt worden door de lever, de aanvoer overtreft de beschikbare klaring; zeker als er ook tijdelijk veel exogeen vet wordt gegeten. Zoals Boer en Koeze vermelden zijn er nog andere triggers op dit gebied: tamoxifen, clomifen. Indien deze middelen leiden tot hypertriglyceridemie, dan kan dit de therapeutische werking bij kanker sterk verminderen. Een andere trigger bij LPL-deficiëntie leidend tot hypertriglyceridemie is het gebruik van orale conceptiva (3). Daarentegen lijkt het redelijk te veronderstellen dat lichamelijke activiteit gunstig uitpakt voor de hypertriglyceridemie, maar dat is nog niet bewezen. Bij

een zwangerschapsduur van 32+1 week zal de lichamelijke activiteit gering zijn geweest.

Pancreatitis wordt ook wel verklaard met het volgende mechanisme: met een ten opzichte van LPL sterk verlaagde reactiesnelheid kan het pancreaslipase de geaccumuleerde chylomicron- en VLDL-triglyceriden ook hydrolyseren. Bij de betreffende patiënt met een zeer hoge substraatconcentratie is dit het geval, waarbij een grote hoeveelheid negatief geladen vetzuren in de pancreas accumuleren. De detergerende werking hiervan irriteert en activeert een ontsteking.

Literatuur

1. Shephard MDS, Whiting MJ. Falsely low estimation of triglycerides in lipemic plasma by the enzymatic triglyceride method with modified Trinder's chromogen. *Clin Chem* 1990; 36: 325-330.
2. Wanten GJ, Netea MG, Naber TH, Curfs JH, Jacobs LE, Verver-Janssen TJ, Kullberg BJ. Parenteral administration of medium- but not long-chain lipid emulsions may increase the risk of infection by *Candida albicans*. *Infect Immun* 2002; 70: 6471-6474.
3. Stuyt PM, Demacker PN, Stalenhoef AF. Pancreatitis induced by oestrogen in a patient with type I hyperlipoproteinemia. *Br Med J* 1986; 293 (6549): 734.

Nijmegen, Dr. P.N.M. Demacker