

## Tentamens

## Algemene klinische chemie

## Vraag 1

Een man van 58 jaar met in de voorgeschiedenis een beenmergtransplantatie vanwege een chronische myeloïde leukemie wordt opgenomen vanwege algehele malaise. De laboratoriumuitslagen van het bloedonderzoek bij opname (t = 0) staan vermeld in de tabel. De diagnose is leverfalen op basis van een graft-versus-hostziekte. De toestand van de patiënt verbetert niet en 1 maand na opname treedt een acute verslechtering op. De patiënt wordt overgeplaatst naar de IC. De uitslagen van het bloedonderzoek bij IC-opname (t = 1) en 8 uur na IC-opname (t = 2) zijn weergegeven in de tabel.

- Welke laboratoriumuitslagen verkregen bij opname (t = 0) wijzen op cholestase en welke op levercelverval?
- Op t = 1 worden in de laboratoriumuitslagen duidelijke veranderingen gezien t.o.v. t = 0. Bespreek de laboratoriumuitslagen op t = 1, betrek hierin de veranderingen en geef een verklaring.
- Welke laboratoriumuitslagen op t = 2 geven aan dat er een sterk verminderde leverfunctie is?
- Noem minimaal 1 nog niet genoemde laboratoriumtest waarmee de functionele synthese capaciteit van de lever aangetoond kan worden. Waarom is deze test geschikt?
- Voor de kalibratie van enzymen zijn twee methoden in zwang: 1) gebruik maken van een vaste factor gebaseerd op de molaire extinctiecoëfficiënt van een substraat, co-enzym of product van de reactie, 2) gebruik maken van een enzymkalibrator. Welke kalibratie verdient uw voorkeur en waarom?

ciënt van een substraat, co-enzym of product van de reactie, 2) gebruik maken van een enzymkalibrator. Welke kalibratie verdient uw voorkeur en waarom?

## Antwoorden vraag 1

- Verhoogde ASAT, ALAT en LD wijzen op levercelverval. Verhoogde AF, gamma-GT en bilirubine wijzen op cholestase.
- Verhoogd ureum en creatinine wijzen op hypovolemie of op nierfalen. Verlaagd albumine wijst op een verminderde synthese capaciteit van de lever en een toename in volume (overhydratie en toegenomen permeabiliteit van de capillairen). Stijgend ALAT en ASAT wijzen op verregaand levercelverval. Stijgend gamma-GT en bilirubine wijzen op verergerde cholestase. Stijgend LD wordt veroorzaakt door levercelverval en hemolyse. De bloedgaswaarden geven aan dat sprake is van een metabole acidose (bicarbonaat is erg laag) die gedeeltelijk respiratoir is gecompenseerd (pCO<sub>2</sub> is verlaagd). De metabole acidose wordt waarschijnlijk veroorzaakt door lactaat. Het lactaat wordt onvoldoende gemetaboliseerd door de lever en/of er is sprake van verhoogde productie ten gevolge van verslechterde circulatie.
- Dalend albumine geeft aan dat de lever niet meer in staat is dit eiwit te vormen. Stijgend lactaat en ammoniak geven aan dat de lever niet meer in staat is om beide stoffen te metaboliseren.

Bepaling	t = 0	t = 1	t = 2	Referentiewaarden	Eenheid
Ureum	6,1	26,4	27,1	2,5 - 6,5	mmol/l
Creatinine	92	200	220	70 - 110	µmol/l
Albumine	31	16	15	35 - 50	g/l
Bilirubine, direct	45	314	160	< 5	µmol/l
Bilirubine, totaal	58	341	174	< 17	µmol/l
ASAT	579	15250	11270	< 40	U/l
ALAT	1249	12050	8950	< 45	U/l
LD	891	32520	25310	< 450	U/l
AF	547	311	179	40 - 120	U/l
Gamma-GT	624	1095		< 50	U/l
Lactaat		7,2	8,6	0,5 - 2,2	mmol/l
Ammoniak			75	10 - 35	µmol/l
pH	7,33	7,18	7,25	7,36 - 7,44	
pO <sub>2</sub>	11,0	9,6	11,7	10,0 - 13,3	kPa
pCO <sub>2</sub>	4,9	2,3	3,0	4,4 - 6,3	kPa
Bicarbonaat	24	6,4	9,6	22 - 29	mmol/l

- d. Stollingstest zoals de PT. Een verlengde stoltijd geeft aan dat de lever onvoldoende in staat is vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren te vormen. Met name door de korte halfwaardetijd van een aantal vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren is deze test zeer geschikt. Ook de factor-V-bepaling kan om deze reden voor dit doeleinde worden gebruikt. Het enzym cholinesterase wordt eveneens door de lever gesynthetiseerd en is (sterk) verlaagd bij een niet goed functionerende lever.
- e. Kalibratie met de enzymkalibrator verdient de voorkeur. De vastgestelde waarden van een kalibrator zijn te herleiden naar (inter)nationale standaardmethodes. Hierdoor neemt de variatie tussen verschillende laboratoria af en is uniformering van referentiewaarden mogelijk. Het gebruik van een vaste factor gebaseerd op de molaire extinctiecoëfficiënt van een substraat, co-enzym of product van de reactie heeft als nadeel dat bij het gebruik van geautomatiseerde bepalingen vaak afgeweken wordt van de (inter)nationale standaardmethoden (wat betreft meettijd, verhouding monstervolume/reagensvolume, gebruikte golfengete enz.), hetgeen kan leiden tot afwijkingen in de uitslagen t.o.v. de standaardmethoden.

## Vraag 2

De volgende laboratoriumuitslagen zijn van een 55-jarige man met COPD ('chronic obstructive pulmonary disease') die wordt behandeld met een thiazide-diureticum.

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarden	Eenheid
Kalium	2,6	3,6 - 5,0	mmol/l
pH	7,42	7,36 - 7,44	
pO <sub>2</sub>	8,4	10,0 - 13,3	kPa
pCO <sub>2</sub>	11,6	4,4 - 6,3	kPa
Bicarbonaat	55	22 - 29	mmol/l

- a. Beschrijf en verklaar de zuur-basestatus en houd indien nodig rekening met de volgende compensatoire mechanismen.

Metabole en respiratoire compensaties van primaire zuur-baseafwijkingen

Afwijking	Compensatoire respons
Metabole acidose	0,16 kPa daling in pCO <sub>2</sub> voor elke 1 mM daling in cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Metabole alkalose	0,09 kPa stijging in pCO <sub>2</sub> voor elke 1 mM stijging in cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Respiratoire acidose	acuut: 0,75 mM stijging in cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> voor elke 1 kPa stijging in pCO <sub>2</sub>
	chronisch: 2,6 mM stijging in cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> voor elke 1 kPa stijging in pCO <sub>2</sub>
Respiratoire alkalose	acuut: 1,5 mM daling in cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> voor elke 1 kPa daling in pCO <sub>2</sub>
	chronisch: 3,7 mM daling in cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> voor elke 1 kPa daling in pCO <sub>2</sub>

- b. Geef de meest voor de hand liggende verklaring voor de verlaagde kaliumconcentratie.

Een 70-jarige man presenteert zich op de eerste hulp met klachten van veelvuldig overgeven gedurende de laatste 5 dagen. Patiënt is bekend met hartfalen en een verminderde nierfunctie. Patiënt wordt opgenomen en de laboratoriumuitslagen bij opname zijn als volgt.

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarden	Eenheid
Natrium	127	135 - 145	mmol/l
Chloride	79	98 - 108	mmol/l
Creatinine	380	70 - 110	µmol/l
pH	7,58	7,36 - 7,44	
pO <sub>2</sub>	20,5	10,0 - 13,3	kPa
pCO <sub>2</sub>	2,8	4,4 - 6,3	kPa
Bicarbonaat	20	22 - 29	mmol/l

- c. Beschrijf de zuur-basestatus aan de hand van de uitslagen van de bloedgasen.  
Wat is de meest waarschijnlijke oorzaak van deze verstoorde zuur-basestatus en geef de meest voor de hand liggende verklaring voor de hoge pO<sub>2</sub>.
- d. Geef een verklaring voor de verlaagde concentraties van natrium en chloride.
- e. De 'anion gap' wordt berekend en is 33 mEq/l (referentiewaarden 10-17 mEq/l). Noem de meest waarschijnlijke oorzaak voor de verhoogde 'anion gap' bij deze patiënt en licht uw antwoord toe.  
Bij deze patiënt gaat het om een complexe gecombineerde zuur-basestoornis. Er van uitgaande dat de 'anion gap'-verhoging bij deze patiënt het gevolg is van de productie van een zuur kunt u een inschatting maken van wat de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-concentratie zou zijn geweest zonder deze 'anion gap'-verhoging. Welke nieuwe informatie t.a.v. de zuur-basestatus kunt u halen uit deze gecorrigeerde HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-concentratie en wat is de meest voor de hand liggende verklaring voor deze additionele stoornis in de zuur-basestatus?

## Antwoorden vraag 2

- a. De hoge pCO<sub>2</sub> wijst op een respiratoire acidose, het hoge bicarbonaat op een metabole alkalose, de normale pH suggereert een gemengde zuur-basestoornis. De respiratoire acidose wordt veroorzaakt door de COPD (verklaart ook lage pO<sub>2</sub>). De bicarbonaatconcentratie is meer verhoogd (ongeveer 27 mmol/l) dan bij maximale metabole compensatie van een chronische respiratoire acidose verwacht mag worden (ongeveer 16 mmol/l). Er is dus ook sprake van een metabole alkalose. De metabole alkalose wordt veroorzaakt door het gebruik van het thiazide-diureticum. Dit is een van de meest voorkomende gemengde zuur-basestoornissen en moet altijd in overweging worden genomen bij patiënten met chronische longziekten die een diureticum gebruiken.
- b. Thiazidengebruik leidt tot een hoog natriumaanbod distaal in tubuli waardoor ter plekke natrium wordt geresorbeerd ten koste van kalium.
- c. Respiratoire alkalose die deels metabool gecompenseerd is. Meest waarschijnlijke oorzaak is voor de lage pCO<sub>2</sub> is hartfalen. De pO<sub>2</sub> is verhoogd door beademing.

- d. Natrium is verlaagd door gebruik diuretica i.v.m. hartfalen en H<sub>2</sub>O-overschot door nierfalen. Chloride is verlaagd door veelvuldig braken.
- e. De verhoogde 'anion gap' wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een verhoogde lactaatproductie in de weefsels, door een verminderde perfusie van deze weefsels. De 'anion gap'-verhoging door productie van een zuur met 19 mEq/l betekent dat het bicarbonaat bij een normale 'anion gap' ongeveer 47 mmol/l zou zijn geweest, wat duidt op een metabole alkalose. Deze metabole alkalose is het gevolg van veelvuldig braken.

### Vraag 3

Het laboratorium krijgt een aanvraag van de nefroloog voor urinediagnostiek van een volwassen man met als vraagstelling of er sprake is van een glomerulaire hematurie.

- a. De uitslag van de urinestrip screening is als volgt:

pH	5.1
Eiwit	positief
Erythrocyten	positief
Leukocyten	negatief
Nitriet	negatief
Ketonen	negatief

Kan op basis van deze uitslagen de diagnose hematurie worden gesteld? Licht uw antwoord toe.

- b. Welk stapsgewijs onderzoek laat u verrichten bij de vraag glomerulaire hematurie en welk(e) monstermateria(a)l(en) heeft u hiervoor nodig?
- c. Welke bevindingen zijn aanwijzingen voor een glomerulaire hematurie en welke zijn bewijzend voor een glomerulaire hematurie?

Een vierjarig patiëntje wordt op de spoedeisende hulp gebracht. Het kind is volkomen slap in zijn bedje aangetroffen. De arts-assistent kindergeneeskunde denkt aan meningitis en belt u om te overleggen over het aan te vragen laboratoriumonderzoek.

- d. Welk(e) onderzoek(en) adviseert u en welk(e) monstermateria(a)l(en) heeft u hiervoor nodig? Wanneer er alternatieven zijn, geef dan aan waar uw voorkeur naar uitgaat en waarom.
- e. Welke laboratoriumresultaten passen bij een bacteriële meningitis en welke bij een virale meningitis?

### Antwoorden vraag 3

- a. Er is sprake van hematurie indien intacte erythrocyten in de urine worden aangetoond: een urine 'dipstick' welke positief reageert (evt. via 'spots' is de aanwezigheid van intacte erythrocyten te vermoeden) of, bij microscopisch sedimentonderzoek,  $\geq 4$  erythrocyten per HPF ( $\sim > 20$  ery's/ $\mu$ l). Het verkleuren van een urine 'dipstick'-Hb-veld alleen is onvoldoende daar dit ook kan verkleuren door de aanwezigheid van myoglobine, vrij hemoglobine (hemoglobinurie) of oxiderende geneesmiddelen.

- b. Stapsgewijs onderzoek dat kan worden uitgevoerd bij de vraagstelling glomerulaire hematurie:
- 1) screenend onderzoek, bijvoorbeeld m.b.v. een urine 'dipstick' om na te gaan of er überhaupt sprake is van hematurie,
  - 2) gevolgd door een sedimentonderzoek (microscopisch of geautomatiseerd via een urineflowcytometer);
  - 3) of directe analyse via een urineflowcytometer.
  - 4) Het screenend onderzoek kan uit een random portie urine, mits  $\pm < 4$  uur oud. Microscopisch of flowcytometrisch sedimentonderzoek vereist verse urine. Harde tijdsgrenzen zijn er niet, maar algemeen wordt  $< 1$  uur aanvaardbaar geacht.
- c. Bevindingen die aanwijzingen zijn voor glomerulaire bloeding: de aanwezigheid van sterk microcytaire erythrocyten en de aanwezigheid van dysmorphe erythrocyten (tot  $\pm 50-70\%$ ), alsook een totaal-eiwitverlies (dus niet alleen albumine van een 'dipstick') in urine van  $> 500$  mg/dag (vaak bij diffuse nefritis).  
Bevindingen die bewijzend zijn voor glomerulaire bloeding zijn: aanwezigheid van erythrocytencilinders en/of  $> 70\%$  dysmorphe erythrocyten, waarbij doornappelvormen uiteraard géén dysmorphe erythrocyten zijn.
- d. Monsterialen die nodig zijn bij onderzoek naar een infectieuze meningitis: liquor van een lumbaalpunctie en serum of plasma voor het bepalen van een glucosequotiënt (Q-gluc) en albuminequotiënt (Q-alb).  
Onderzoeken die zouden moeten worden uitgevoerd zijn:
- vaststellen van het aspect van de liquor cerebrospinalis (kleur/helderheid),
  - absolute aantal cellen; indien leukocyten positief, dan differentiëren naar morfologie (mononucleaire en polynucleaire cellen),
  - totaal eiwit in liquor,
  - albuminequotiënt (Q-alb) om uitspraak te kunnen doen over een bloed-hersenbarrièredysfunctie,
  - glucoseratio (Q-glucose) van liquor/serum (of plasma),
  - lactaat in liquor.
- Daarnaast kan uiteraard een grampreparaat en een kweek worden aangevraagd bij het microbiologisch laboratorium.  
Lactaat in liquor heeft de voorkeur boven glucoseratio tussen liquor en serum. Lactaat heeft een wat hogere sensitiviteit en specificiteit voor een bacteriële meningitis. De lactaatconcentratie in liquor is onafhankelijk van de lactaatconcentratie in serum i.t.t. glucose en er hoeft maar één meting te worden verricht i.p.v. bij glucose, waardoor de totale fout kleiner is. De lactaatbepaling kan dus ook worden uitgevoerd en geïnterpreteerd wanneer onverhoopt geen serum aanwezig is.
- e. Kenmerkende verschillen tussen bacteriële en virale meningitis bij onderzoek van de liquor zijn de volgende.

Kenmerk	Bacterieel	Viraal
Aspect: kleur en helderheid	Gelig/troebel	Kleurloos/helder tot licht troebel
Aantal cellen	> tot >> 300 / $\mu$ l polynucleair	> 30 / $\mu$ l mononucleair
Glucoseratio	Verlaagd, vaak < 0,5	Normaal
Lactaat	Verhoogd	Normaal/verhoogd
Kweek	Meestal positief	Negatief
Gramkleuring	Vaak micro-organismen aantoonbaar	Nooit micro-organismen aantoonbaar

#### Vraag 4

U beoordeelt uw score van de laatste SKML-rondzending Combi Algemene Chemie. Uw creatinine-resultaten staan hieronder grafisch weergegeven in een 'difference plot'.

- Wat is uw verklaring voor het feit dat u vooral bij lage creatinewaarden relatief veel afwijkt?
- Leg uit wat het blauwe en groene gebied van de grafiek weergegeven en leg uit waarom beide kleurvlakken van de grafiek niet parallel lopen.
- U wilt graag overgaan op een enzymatische bepaling voor creatinine. U inventariseert ook alle andere mogelijkheden. De mogelijke methoden staan hieronder vermeld. Geef van elke methode de overwegingen aan om er wel of niet voor te kiezen.
  - ID-MS
  - Enzymatisch
  - HPLC
  - ID-MS-gekalibreerde gecompenseerde Jaffé
- Omdat creatininebepalingen veelal worden gebruikt om de renale klaring in te schatten overweegt u bij elke creatineuitslag een geschatte GFR ('estimated' GFR of eGFR) te rapporteren. De internisten vragen om formules op basis van Cockcroft-Gault, maar tegenwoordig hoort u veel

positieve verhalen over de MDRD-formule. Wat zijn de verschillen en hoe beoordeelt u die?

- Na de invoering van de eGFR op basis van de MDRD-formule krijgt u veel klachten van de aanvragers dat de geschatte klaring minder vaak klopt met de gemeten creatinineklaring dan vroeger toen ze zelf een Cockcroft-Gault uitrekenden op hun palmcomputer. Wat is uw reactie hierop?

#### Antwoorden vraag 4

- U gebruikt een Jaffé-methode. De Jaffé-reactie is niet specifiek voor creatinine: componenten als eiwitten, glucose, ascorbinezuur en pyruvaat zijn ook in staat om in de Jaffé-reactie chromogenen te produceren. Dit effect wordt gedeeltelijk teniet gedaan door gebruik te maken van de kinetische assay: er bestaan 2 typen niet-creatininechromogenen, te weten de snel (<20 sec) en de langzaam (>80 sec) reagerende chromogenen. Door tussen 20 en 80 seconden te meten wordt specifiek het creatinine gemeten, maar dat is (blijkbaar) nog steeds niet voldoende om in de gehele range voor elk sample een resultaat te produceren dat overeenkomt met een resultaat in de referentiemethode.
- Het groene gebied geeft het interval van de 'total allowable error', gebaseerd op de biologische variatie rondom de referentiewaarde. Het blauwe gebied geeft het state-of-the-artinterval weer, gebaseerd op de technisch optimale standaarddeviaties rondom het methodegroepgemiddelde. Omdat hier het methodegroepgemiddelde afwijkt van de referentiewaarde (omdat die methode aspecifiek is), is het blauwe gebied niet symmetrisch verdeeld rondom het aftelpunt en het groene gebied wel (per definitie).
- ID-MS: referentiemethode, specifieke dure apparatuur, specifieke kennis nodig, arbeidsintensief, alleen geschikt voor batches.
  - Enzymatische methode: courant, (niet altijd even goed) ID-MS-gekalibreerd, goed consolideerbaar, redelijk betaalbaar.

	Uzelf	Ref.	Cons.	V.C.	Meth.	App.
A		800	782	3,7%	781	773
B	73	54	68,9	10,1%	70,7	65,4
C	141	128	141	4,3%	142	139
D	556	576	570	3,3%	569	564
E	406	427	424	3,9%	424	420
F	274	278	283	2,8%	284	279
Totaal	367	360	378	3,4%	378	373
Precisie	1,1%			1,6%		
Aantal	5		886		619	239
Uitb.	0		40		26	17

Regressielijn:  $Y = 22 + 0,917 * X$

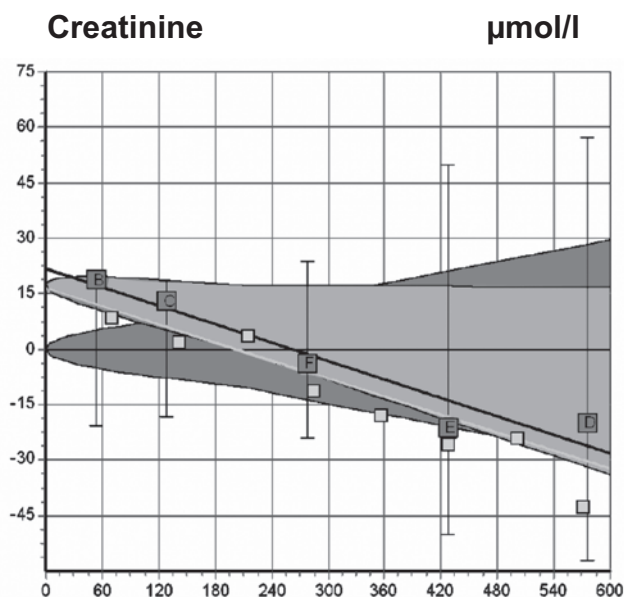
Statistiek geldig voor uw

Methode: Alk.pikraat, kinetisch

-groep: Jaffe

Apparaat: Roche Cobas Integra

Uitgebreidere statistiek kunt u opvragen via QBase



3. HPLC: goed ID-MS te kalibreren, maar niet geconsolideerd, specifieke kennis nodig, alleen geschikt voor batches.
  4. ID-MS gekalibreerde gecompenseerde Jaffé: goedkoop, maar onvolkomen want door kalibratie kan niet gecorrigeerd worden voor niet-specificiteit, die bovendien varieert per monster. Een 'line-fit' door een populatie is wel IDMS-identiek, maar de individuele punten niet.
- d. MDRD correleert het beste met 'echte' GFR; cockcroft-gault daarentegen is een maat voor de creatinineklaring, zijnde de som van GFR en tubulaire secretie. MDRD- eGFR-waarden zullen in het geval van een enzymatische creatininemethode per definitie gemiddeld 25% lager liggen dan cockcroft-gaultwaarden. MDRD wordt gerapporteerd per standaard-lichaamsoppervlak en vereist geen kennis van lengte of gewicht. Cockcroft-gault gebruikt het gewicht, maar dat overschat de spiermassa bij obese mensen bij wie de extra kilo's immers niet uit spier bestaan. Een overschatting van de spiermassa leidt tot een overschatting van de eGFR volgens cockcroft-gault. Bij de MDRD treedt dit probleem niet op de voorgrond. Nadeel van de MDRD-formule is echter dat de formule is ontwikkeld in een overwegend chronisch nierinsufficiënte groep en bij waarden boven de 60 ml/min een onderschatting geeft t.o.v. de werkelijke klaring. De aanbeveling is dan ook om alleen waarden <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> kwantitatief te rapporteren. Een ander nadeel is dat er voor negroïde personen een aangepaste formule nodig is.
- e. De eGFR op basis van MDRD correleert goed met de werkelijke GFR, zoals te meten met inulineklaring. De gemeten creatinineklaring was lange tijd de meest praktische benadering daarvan. De eGFR op basis van cockcroft-gault correleert beter met de gemeten creatinineklaring dan met de werkelijke GFR, terwijl dat voor MDRD juist andersom is. Het verschil in waarden is daarom te herleiden naar de verschillende definities van MDRD versus cockcroft-gault. Kijkend naar de applicatie is MDRD-eGFR-louter bedoeld om tijdige opsporing van chronische nierinsufficiënte patiënten te vergemakkelijken, waarbij rapportage getriggerd wordt vanuit een serum/plasmacreatinineaanvraag. Voor het instellen van geneesmiddelen doseringen dient bij voorkeur de dosering op grond van oudere eGFR-formules (bijv. cockcroft-gault) gehanteerd te blijven.

### Vraag 5

Een 48-jarige vrouw wordt doorgestuurd door de huisarts naar de internist. Ze heeft regelmatig last van pijn in de buikstreek en rug, ze is soms wat afwezig en ziet ook een beetje geel. Bij oriënterend onderzoek van de huisarts zijn al eerder verhoogde leverenzymen aangetoond, maar uitgebreid serologisch onderzoek naar hepatitis was herhaaldelijk negatief. De internist denkt in de differentiaaldiagnose ondermeer aan auto-immuun hepatitis, primaire biliare cirrose en de ziekte van Wilson.

- a. Welk laboratoriumonderzoek adviseert u aan de internist om deze diagnoses te ondersteunen en welke uitslagen passen bij elk van de drie hierboven genoemde diagnoses?

Bovenstaande patiënte bleek bij nader onderzoek ook regelmatig last te hebben van haar gewrichten, soms aan beide zijden tegelijk en soms eenzijdig. Vooral de gewrichten van haar handen en voeten waren soms dik en voelden warm aan. De klachten verdwenen soms spontaan, maar kwamen daarna weer terug.

Als aanvullend laboratoriumonderzoek werden reumafactoren en antistoffen tegen cyclischgecitrullineerd-peptide (CCP) bepaald. Vier mogelijke combinaties van uitslagen staan hieronder weergegeven:

1. Reumafactoren: negatief  
anti-CCP antistoffen: positief
  2. Reumafactoren: positief  
anti-CCP antistoffen: negatief
  3. Reumafactoren: positief  
anti-CCP antistoffen: positief
  4. Reumafactoren: negatief  
anti-CCP antistoffen: negatief
- b. Geef op basis van de huidige inzichten aan of de hierboven genoemde combinaties van uitslagen bijdragen aan de diagnose reumatoïde artritis (RA), of de diagnose RA kunnen verwerpen. Licht uw antwoord kort toe.
  - c. De aanvraag van een klassiek eiwitspectrum wordt in veel laboratoria niet meer als zodanig uitgevoerd omdat de kwantitatieve bepaling van individuele eiwitten een beter alternatief is. Welke eiwitten kunnen kwantitatief worden bepaald om inzicht te geven in de klassieke alfa-1-, alfa-2-, beta- en gammafracties?
  - d. De ziekte van Wegener en het Churg-Strauss-syndroom zijn twee bekende vormen van vasculitis. Welk laboratoriumonderzoek kan worden uitgevoerd om deze diagnoses te ondersteunen en welke uitslagenprofielen passen hierbij?
  - e. Noem minimaal 4 positieve en 2 negatieve acute-fase-eiwitten.

### Antwoorden vraag 5

- a. Auto-immuunhepatitis: IgG verhoogd, leverenzymen verhoogd, eventueel ANA, gladspierweefsel, anti-LKM (evt p-ANCA, anti-SLA).  
Primair biliare cirrose: IgM verhoogd, galenzymen verhoogd, anti-mitochondriën.  
Ziekte van Wilson: koper in serum verlaagd, ceruloplasmine verlaagd, koper in urine verhoogd.
- b. Antistofbepalingen zijn nooit op zich voldoende om een diagnose RA te stellen. De diagnose RA wordt gesteld aan de hand van de ARA-criteria. Aan de hand van de verschillen in sensitiviteit en specificiteit van de RF- en anti-CCP-bepalingen kan het volgende worden gezegd over de waarde van de interpretatie van de uitslagen ter ondersteuning van de diagnose RA.
  1. Anti-CCP-antistoffen zijn zeer specifiek (92-99 %) voor de diagnose RA en zijn in een eerder stadium van de ziekte aantoonbaar dan RF:

deze uitslagen kunnen dus passen bij RA (vroeg stadium).

2. De specificiteit van de RF-bepaling is niet hoog (70-75%), m.n. andere ontstekings- en infectieziekten geven ook verhoogde RF-titers. Aanwezigheid RF-antistoffen is echter wel opgenomen als een scorepunt in de ARA-criteria.
  3. Beide bepalingen positief kan passen bij RF.
  4. Beide bepalingen negatief sluit diagnose niet meteen uit. Sensitiviteit van beide bepalingen is ongeveer gelijk (slechts 70-80%).
- c. Alfa-1-fractie: alfa-1-antitrypsine, alfa-2-fractie: alfa-2-macroglobuline en haptoglobuline, betafractie: transferrine en C3, gammafractie: IgG, -A, -M.
- d. M. Wegener: cANCA en PR-3, Churg-Strauss: pANCA en MPO.
- e. Positief: CRP, ferritine, haptoglobine, C3/C4, ceruloplasmine.  
Negatief: (pre-)albumine, transferrine.

### Vraag 6

Geef van onderstaande beweringen aan of ze juist of onjuist zijn en geef een korte toelichting.

1. Een kalium gemeten in serum en in Li-heparineplasma komen altijd goed overeen.
2. De positief voorspellende waarde van de CRP-bepaling en de procalcitoninebepaling voor het aantonen van sepsis bij een patiënt verdacht van sepsis is vergelijkbaar.
3. De negatiefvoorspellende waarde van de CRP-bepaling en de procalcitoninebepaling voor het uitsluiten van sepsis bij een patiënt verdacht van sepsis is vergelijkbaar.
4. Een verhoogde CKMB-waarde in plasma bepaald met een massa meting is altijd het gevolg van verhoogde spiercelschade.
5. Normale ALAT- en ASAT-waarden in het plasma sluiten een verminderde leverfunctie uit.
6. Stuwen tijdens de bloedafname kan leiden tot verhoogde waarden van triglyceriden en cholesterol in het plasma.
7. Verhoogde  $\alpha$ 1-antitrypsine- en elastaseconcentraties in feces wijzen op een verminderde pancreasfunctie.
8. Zowel de natrium- als de calciumconcentratie in het plasma veranderen niet wanneer iemand vanuit een liggende positie gaat staan.
9. De guaiac-gebaseerde FOBT (feces-occultbloedtest) geeft fout-positieve resultaten ten gevolge van bepaalde bestanddelen in onze voeding.
10. Een verhoogd totaal IgE is bewijzend voor de aanwezigheid van een allergische reactie in het lichaam.
11. Zowel de guaiac-gebaseerde FOBT (feces-occultbloedtest) test als de immunochemische test voor humaan Hb zijn in staat alle bloedende darmtumoren middels een FOBT aan te tonen.

### Antwoorden vraag 6

1. Fout, b.v. bij verhoogde aantallen bloedplaatjes ( $> 1000 \times 10^9/l$ ) zal door het vrijkomen van kalium uit de bloedplaatjes tijdens de stolling van het bloed in de buis een significant hogere kaliumuitslag worden gevonden t.o.v. het Li-heparinemonster.
2. Fout, de positief-voorspellende waarde van PCT is hoger dan die van CRP. CRP is b.v. ook verhoogd bij SIRS.
3. Goed, zowel een negatieve CRP als een negatieve PCT sluiten sepsis zo goed als uit.
4. Fout, de verhoogde waarde kan ook worden veroorzaakt door macro-CK.
5. Fout, ALAT en ASAT komen o.a. vrij bij levercelverval. Echter, wanneer er nog maar weinig normaal leverparenchym over is kunnen ALAT en ASAT normaal zijn terwijl de leverfuncties sterk verminderd zijn.
6. Goed, de concentraties van alle bestanddelen die niet vrij het endotheel kunnen passeren zullen bij stuwen toenemen. Dit geldt ook voor triglyceriden en cholesterol.
7. Fout, een verhoogde elastaseconcentratie in feces past bij een verminderde pancreasfunctie, maar een verhoogde concentratie  $\alpha$ -1-antitrypsine in de feces wijst op intestinaal eiwitverlies.
8. Fout, wanneer iemand vanuit een liggende positie gaat staan stijgt de bloeddruk in de bloedvaten, waardoor water en kleine deeltjes vanuit de bloedvaten naar het interstitium worden verplaatst. Omdat natrium het endotheel vrij kan passeren zal de concentratie van natrium niet veranderen wanneer vloeistof vanuit het bloed naar het interstitium wordt verplaatst. Albumine, dat ongeveer 50% van het aanwezige calcium in het plasma heeft gebonden, kan niet vrij het endotheel passeren waardoor bij vloeistofverplaatsing van de bloedvaten naar het interstitium de albumineconcentratie in het bloed stijgt en daarmee ook de calciumconcentratie.
9. Goed, de aanwezigheid van Hb wordt aangetoond door gebruik te maken van de peroxidaseactiviteit van heemverbindingen. Er treedt echter ook een reactie op met niet-Hb-peroxidases, zoals die aanwezig zijn in verschillende groenten en vlees.
10. Fout, een verhoogd totaal IgE wordt b.v. ook gezien bij infecties door parasieten.
11. Fout, tumoren in het proximale gedeelte worden niet aangetoond omdat in de fecale occultbloedtest alleen het hemoglobine wordt aangetoond (immunochemische test) of de peroxidaseactiviteit daarvan (guaiac gebaseerde test). Indien het heem en globine zijn gedegradeerd door bacteriën, zoals gebeurt bij proximale bloedingen, dan wordt het niet aangetoond met de 2 genoemde testen.