

Chemisch onderzoek: urinezuur*

DOOR L. F. GAST, REUMATOLOOG TE HILVERSUM

Jicht is een erfelijke stoornis van de urinezuur-stofwisseling, gekarakteriseerd door acute arthritis, vermeerdering van urinezuur in het bloed en neerslag van urinezuur in vele weefsels. Meestal zijn het mannen die hieraan lijden, een enkele maal ook vrouwen na de menopauze. Wij moeten aan jicht denken bij elke man ouder dan 30 jaar die een acute monarthritis krijgt. De oorzaak van de acute aanval is niet bekend. Het verhoogde urinezuur op zich zelf veroorzaakt geen aanval, want familieleden van jichtpatiënten kunnen levenslang een hyperuricemie hebben zonder aanvallen te krijgen. Jicht begint met een asymptomatische hyperuricemie. Acute arthritis is het moment waarop de ziekte herkenbaar wordt. Hierna kan het beeld variëren, van spaarzame tot veelvuldige aanvallen, in één of in vele gewrichten, al of niet voortschrijdend tot een ernstige deformerende, chronische polyarthritis, met tofi, nierstenen en nierinsufficiëntie.

De eerste jichtaanvallen zijn gemakkelijk te herkennen. Het is belangrijk deze eerste manifestaties te diagnostiseren omdat er geneesmiddelen zijn die volledig kunnen voorkómen dat deze aandoening in het chronische, polyarticulaire stadium met deformaties belandt.

De typische aanval komt zeer plotseling, bijna explosief, en binnen het etmaal kan de patiënt niets meer doen door de hevige pijn. Het gewricht is warm, rood, gezwollen en extreem pijnlijk, niet alleen bij bewegen, maar ook in rust. De bezinkingsnelheid van de rode bloedlichaampjes en de temperatuur zullen uiteraard stijgen. Meestal begint jicht in de grote teen, maar letterlijk in elk gewricht kan jicht zich manifesteren. De symptomen in dit beginstadium verdwijnen volledig, meestal na één, hoogstens na twee weken, ook zonder behandeling. Duurt de arthritis langer dan twee weken dan moet men toch aan de diagnose gaan twijfelen. Met colchicine verdwijnen de symptomen zeer snel, dit is dan vrijwel bewijzend voor de diagnose jicht. De gewrichtspijnen die in een later stadium optreden duren langer en verdwijnen niet volledig. De uitstekende prognose bij behandeling met uricosurica, vereist dan ook dat de diagnose al in een vroeg stadium wordt gesteld.

In het algemeen neemt het chemisch onderzoek geen belangrijke plaats in bij de diagnostiek van arthritis. Normale waarden worden gevonden voor calcium, fosfor en alkalische fosfatase, suiker, ureum en creatinine, cholesterol en totaal eiwit. Een uit-

zondering vormt het urinezuur, dat bij jicht ofwel arthritis urica vrijwel steeds verhoogd is. De uitslag van de urinezuurbepaling kan gemakkelijk tot diagnostische vergissingen leiden. Het is de bedoeling van dit artikel de arts hiervoor te behoeden.

Urinezuur kan met verschillende methoden worden aangetoond en wel chemisch kwantitatief in serum, urine of gewrichtspunctaat. Een chemisch kwalitatieve methode, de zogenaamde murexide-reactie, wordt gebruikt voor het onderzoek van tofi. Tenslotte kunnen de urinezuurkristallen microscopisch worden aangetoond in het exsudaat van jichtige gewrichten en in weefsels verkregen door biopsie of obductie. Voor de kwantitatieve chemische bepaling van urinezuur zijn thans twee methoden gangbaar, een colorimetrische methode en een enzymatische methode.

De colorometrische methode van Folin uit 1912 wordt het meest gebruikt, zij het met vele modificaties. Folin reagens (fosforwolframaat) wordt in alkalisch milieu door urinezuur gereduceerd tot een blauwgekleurde complexe verbinding. De intensiteit van de kleur is een maat voor de hoeveelheid urinezuur. Deze reactie is helaas niet specifiek voor urinezuur. Ook andere serumbestanddelen kunnen tot de reductie bijdragen en zo abusievelijk een te hoog urinezuurgehalte geven. Aan de andere kant moet het serum, terwille van de noodzakelijke helderheid voor de kleuraflezing, eerst onteiwit worden en hierbij treedt verlies op door adsorptie van urinezuur aan het neergeslagen eiwit. Onder normale omstandigheden nivelleren deze invloeden elkander. De hoeveelheid „niet-urinezuur chromogenen” onder normale omstandigheden is equivalent aan 0,1-0,3 mg/procent urinezuur, dus vrijwel te verwaarlozen tegenover een normaal urinezuurgehalte van 6 mg/procent. Deze hoeveelheid chromogenen kan echter veel groter worden tijdens uremie, bij hyperglycemie en voorts na toediening van ascorbinezuur, gentisinezuur of salicylaten (welke laatste gedeeltelijk geoxydeerd worden tot gentisinezuur).

Bij de urinezuurbepaling in de urine is de hoeveelheid niet-specifieke-chromogenen veel groter, namelijk 10-15 procent van het totale urinezuurgehalte. Dit percentage stijgt weer na gebruik van vitamine C of salicylaten. Een overmatig gebruik van koffie, thee, chocolade of bier geven een toename van „urinezuur” in de urine wanneer dit met de colorimetrische methode wordt bepaald. Deze middelen waren dan ook „verboden” voor jichtlijders. Thans is, dank zij de uricase-methode, gebleken, dat koffie, thee, enzovoort „niet urinezuur chro-

* Huisartsencursus Reumatische gewrichtsaandoeningen in de praktijk. Boerhaave-cursus, oktober 1962.

mogeen" zijn en dus ten onrechte aan jichtlijders werden onthouden.

Bij de enzymatische methode wordt van de ultraviolet-spectro-fotometer gebruik gemaakt. Hiermede wordt de ultraviolet-adsorptie door het serum gemeten. Het aanwezige urinezuur wordt dan verwijderd door middel van digestie door het uricase-enzym. Vervolgens wordt de adsorptie opnieuw gemeten. Uit de vermindering van de optische dichtheid wordt het urinezuurgehalte berekend. Deze methode is zeer specifiek en de uitkomsten zijn aanmerkelijk betrouwbaarder dan die van de colorimetrische methode. De meest laboratoria beschikken echter niet over de hiervoor benodigde apparatuur. Dank zij de enzymatische methode zijn enkele foutenbronnen van de colorimetrische methode (zoals de genoemde chromogenen van vitamine C, acetosal, koffie, thee en bier) thans nog duidelijker aan het licht getreden. De colorimetrische bepaling blijft bruikbaar wanneer men met het voorgaande rekening houdt. Bij goede technische uitvoering liggen de uitkomsten van de twee methoden zeer dicht bij elkaar.

Met zeer eenvoudige middelen kan in elk laboratorium urinezuur kwalitatief worden aangetoond door middel van de murexide-reactie. Deze methode wordt bij voorkeur gebruikt om materiaal uit een tofus te onderzoeken. Uit een jichtknobbel kan men wat materiaal aspireren en binnen enkele ogenblikken is de uitslag bekend. Het voorschrift voor deze reactie vindt men in het klinisch-diagnostisch handboek van Gorter en De Graaff. Bij het pathologisch anatomisch onderzoek moet het biopsie-materiaal in absolute alcohol of aceton worden gefixeerd, niet in de gebruikelijke formaline, omdat in waterige formaline de urinezuurkristallen oplossen of op zijn minst vervormen. Zij verliezen dan hun mooie radiaire rangschikking in compacte bundels van kristallen. In 80 procent van gewrichtsexsudaten kan men met de microscoop kristallen waarnemen (vers, ongekleurd preparaat, onder dekglas). Soms missen de kristallen de typische spitse vorm, omdat ze door wrijving in het gewricht worden gebroken. Zekerheid dat het werkelijk urinezuurkristallen waren krijgen wij na digestie met uricase. Bij grote vergroting zijn de kristallen goed te differentiëren van kraakbeenfibrillen.

Voor zover bekend is de urinezuurstofwisseling bij arthritis urica in het kort als volgt: Urinezuur is het eindprodukt van de purinestofwisseling. De exogene, met het voedsel toegevoerde, eiwitten hebben duidelijk invloed op de urinezuur-concentratie van het bloed. Een purinerijke of purinearme voeding kan wel 1-2 mg/procent verandering teweeg brengen. Ook de afbraak van endogeen eiwit beïnvloedt het urinezuurgehalte, hetgeen duidelijk tot uiting komt bij leukemie, waarbij door verval van vele celkernen het urinezuurgehalte zeer hoog kan stijgen. Jichtpatiënten mochten van ouds niet veel eiwitten gebruiken. Nieuwere onderzoekingen van de urinezuurstofwisseling hebben echter aangetoond, dat urinezuur ook kan worden opgebouwd

in ons lichaam en wel uit heel eenvoudige bouwstenen, zoals de stikstof- en koolstofatomen van glycine, CO₂, formiaat en asparaginezuur. Bij de jichtpatiënt is de aanmaak van urinezuur versneld en toegenomen. Aangezien bouwstenen volop aanwezig zijn, is het voorschrijven van een purinearm dieet aan elke jichtpatiënt niet meer nodig.

De uitscheiding van urinezuur vindt via de nieren plaats. Dit passeert de glomerulus-membraan gemakkelijk. Uit het glomerulus-filtraat wordt urinezuur voor 95 procent teruggeresorbeerd in de proximale tubuli. Een zeer klein deel komt dus uiteindelijk terecht in de urine en mogelijk is dit kleine deel nog afkomstig van urinezuursecretie door de distale tubuli. Bij jicht gaat het of om een verhoogde aanmaak of om een verminderde uitscheiding van urinezuur of om een combinatie van beide factoren. Het is niet zeker wat hierbij het belangrijkste is.

De onder normale omstandigheden gevonden waarde van de urinezuur-concentratie hangt geheel af van de gevolgde methodiek. Men ziet vaak dat de gemiddelde concentratie en de standaarddeviatie elkaar niet veel ontlopen bij de uricase- en de colorimetrische bepaling. Bij gezonde vrouwen is het gemiddelde urinezuurgehalte 1 mg/procent lager dan bij mannen. Dit verschil is manifest bij vrouwen in de leeftijdsgroep van 15-55 jaar, maar na de menopauze is er geen verschil meer. De boven- en ondergrens van de normale waarde is berekend uit het gemiddelde plus of minus tweemaal de standaarddeviatie. Dit wil zeggen dat 97 procent van de gezonde personen binnen deze grens valt. Het zegt dus ook dat bij enkele gezonde personen nog hogere waarden kunnen worden gevonden. Als normale waarde wordt dus opgegeven 2,6 tot 7,5 mg/procent voor mannen en 2 tot 5,7 mg/procent voor vrouwen (tabel 1).

Talbot tracht in zijn monografie over jicht een scherpe scheidingslijn te trekken tussen normale en pathologische waarden. De bovengrens van normaal is 5 mg/procent en de ondergrens bij jichtpatiënten is 6,0 mg/procent. Welke methode ook wordt gevolgd, deze absolute scheiding is niet mogelijk. Dit ziet men nog eens gedemonstreerd in tabel 2, waar de urinezuurwaarden vermeld staan van 180 jichtpatiënten. Deze waarden liggen bij 14 patiënten, ofwel bij 7 procent, lager dan 6 mg/procent, terwijl

Tabel 1. Urinezuur-concentratie in serum in mg/procent, normale waarde

	Aantal Seks	Gemiddelde	Standaard deviatie	Grenzen van normaal
Gjørup	143 M	5,04	1,22	2,6—7,5
(enzym)	157 V	3,84	0,92	2,0—5,7
Gutman	49 M	5,4	1,2	3,0—7,8
(kleur)	53 V	4,1	0,9	2,3—5,9
Talbot	M			—5,0
(kleur)	V			—4,5

Tabel 2. Urinezuur-concentratie in serum in mg/procenten bij 180 jichtpatiënten (S. de Seze) Normaal voor mannen meestal 4-5 mg/procent, zelden hoger dan 6 mg/procent, nooit lager dan 6,5 mg/procent.

Urinezuur-concentratie	< 6	6-6,5	6,5-7	7-8	8-9	9-10	> 10
Percentage patiënten	7,7	2,7	8	25	24	15	16,6

enkele gezonden boven de 6 mg/procent uitkomen. Ondanks de moeilijkheden bij het definiëren van de juiste grenzen van de normale spreiding kan men op grond van klinische ervaring elke urinezuur-concentratie boven de 6 mg/procent in potentie als pathologisch beschouwen.

Wat is nu de betekenis van een te hoge urinezuur-concentratie in het bloed? Hier volgt een indeling naar de oorzaak: 1 bepalingfouten door de methodiek; 2 hyperuricemie veroorzaakt door geneesmiddelen; 3 hyperuricemie door ziekte.

Men moet bij de colorimetrische methode, zoals we reeds zagen, rekening houden met de mogelijkheid van storende invloeden door het gebruik van vitamine C, thee, bier en koffie. Bij de enzymatische methode heeft een en ander geen invloed. Van de geneesmiddelen die een hoog urinezuurgehalte veroorzaken, wil ik de belangrijkste bespreken. Een moeilijkheid is dat acetosal, butazolidine en benemide een volkomen paradoxale invloed hebben op het urinezuurgehalte van het serum. Zoals vermeld is er een grote terugresorptie en slechts een geringe uitscheiding van urinezuur door de niertubuli. Met een lage dosering benemide wordt alleen de geringe uitscheiding geremd, waardoor de bloedspiegel stijgt. Eerst bij een hogere dosering benemide wordt de omvangrijke terugresorptie geremd en pas dan komt er veel urinezuur in de urine terecht, waardoor de serumconcentratie daalt. Acetosal en butazolidine werken op analoge wijze. In de praktijk wordt benemide nooit dermate laag gedoseerd dat het een retentie geeft. Derhalve is benemide in tabel 3 alleen vermeld onder „daling”. Met de invloed van acetosal of butazolidine in lage dosering moet wel rekening worden gehouden. De urinezuur-concentratie kan bij lage dosering zelfs met 3 mg/procent toenemen.

Tabel 3. Invloed van geneesmiddelen op de urinezuur-concentratie in serum

Stijging:	Daling:
Acetosal < 2,5 g	Acetosal > 4 g
Butazolidine < 0.200 g	Butazolidine > 0.200 g
Kwikdiuretica	Benemide
Chloorthiazide en derivaten	Anturan (Enturen)
Corticosteroiden??	
Pempidine	Tromexan
Mecamylamine	
Pyrizinamide	

Het is reeds lang bekend dat jichtaanvallen kun-

nen worden geprovoceerd door kwik-diuretica. Ook zijn jichtaanvallen beschreven tengevolge van de thiazide-diuretica. Het is nog niet zeker of zo'n aanval ontstaat door de thiazide zelf of dat deze patiënten reeds potentiële jichtlijders waren. Wel weet men thans dat 80 procent van met chloorthiazide behandelde patiënten een hoge urinezuur-concentratie hebben. Wij moeten echter ook rekening houden met het feit dat enkele middelen het urinezuurgehalte kunnen doen dalen, onder andere Tromexan, een veel gebruikt anticoagulans uit de dicumarol-groep. Bij de gebruikelijke hoge aanvangsdosering voor trombosebehandeling daalt de urinezuur-concentratie aanmerkelijk. Deze daling handhaaft zich echter niet tijdens de lagere onderhoudsdosering met Tromexan. Jichtaanvallen treden nog wel eens op na een hartinfarct of bij een tromboflebitis. De verwachte hyperuricemie kan dan worden gemaskeerd door de Tromexan. Sintrom in de gebruikelijke dosering heeft geen effect.

Van de ziekten die met hyperuricemie gepaard gaan, (zie tabel 4), staat natuurlijk de jicht bovenaan. De urinezuurwaarde is slechts een steun voor de diagnose en zeker niet bewijzend. Bij een kwart van de familieleden van de jichtpatiënten is een verhoogd urinezuurgehalte aangetoond. De zo vaak gepubliceerde urinezuurverhoging bij reumatoïde arthritis bleek te berusten op het gebruik van salicyl. Telkens opnieuw verschijnen publikaties dat 10 procent van de aan reumatoïde arthritis lijdende patiënten ook zonder acetosal een verhoogd urinezuurgehalte heeft, maar dit percentage wordt ook gevonden bij de normale bevolking. Bij chronische nephritis en zeker in het uremische stadium komt een stijging van het urinezuur vaak voor, geheel analoog aan de ureumretentie. Opvallend is dat ondanks de urinezuurretentie, echte jichtaanvallen zelden voorkomen bij uremie. De resterende, niet verwante, ziekten hebben als punt van overeenkomst een versnelde aanmaak en afbraak van rode of witte bloedlichaampjes, resulterende in afbraak van nucleïnezuren, en daardoor verhoogde aanmaak van urinezuur.

Bij de ziekte van Kahler mogen wij in vele gevallen een verhoogd urinezuurgehalte verwachten. Bij deze ziekte is het voorkomen van typische jichtaanvallen meermalen beschreven. Indertijd zag ik een patiënt die bij de eerste jichtaanval een nierinsufficiëntie vertoonde. Dit past niet in het beeld van een beginnende arthritis urica. Deze aanval bleek later de eerste manifestatie van de ziekte van Kahler te zijn, waardoor dus ook de oorzaak van de nierinsufficiëntie werd opgehelderd. Bij enkele van de andere ziekten die een verhoogd urinezuurgehalte vertonen, zoals bijvoorbeeld leukemie, zien wij bij behandeling met antimetaboliëten of röntgenbestraling, waarbij veel kernmateriaal vrij komt, kort daarop een nog hogere stijging van het urinezuur, hetgeen kan lijden tot koliekaanvallen door urinezuurneerslagen, en daardoor zelfs anurie. Ook bij de polycytemie komt verhoging vrij vaak voor, namelijk bij 15 procent der gevallen. Wij spreken dan van secun-

daire jicht. De secundaire polycytemie, die wij kennen bij de congenitale hartgebreken (onder andere tetralogie van Fallot), kan ook, en dan reeds op jonge leeftijd, tot jichtaanvallen leiden.

Een grote activiteit van het rode beenmerg wordt gevonden na acute bloedingen. Zo kende ik een jichtlijder met recidiverende maagbloedingen, die telkenmale hierop met een jichtaanval reageerde, waarbij moeilijk uit te maken was welke factor de aanval veroorzaakte: de stress-situatie, de vele eiwitten afkomstig van het bloedverlies in de tractus digestivus, of de reactieve hyperplasie van het rode beenmerg.

Recente onderzoeken hebben bevestigd dat er in de helft van de psoriasisgevallen een verhoogd urinezuurgehalte voorkomt. Er is een samenhang tussen de uitbreiding van de psoriasis en de hyperuricemie. Bij psoriasis hebben we te maken met een proliferatie van de epidermis, mogelijk wederom een proces met versnelde aanmaak en afbraak van de kernen. Normaliter wordt de hoornlaag in 28 dagen vervangen, bij psoriasis geschiedt dit echter elke drie tot vier dagen.

Samenvattend: om te voorkomen dat urinezuurbepalingen tot diagnostische vergissingen leiden, moeten wij ons de technische onvolmaaktheden van deze methode blijven realiseren en rekening houden met de invloed van bepaalde geneesmiddelen met name acetosal en thiazide. Het verdient de voorkeur

Tabel 4. Ziekten met hyperuricemie

Arthritis urica	Maligne lymphomata
Reumatoïde arthritis	Polycytemie primair
Chronische nephritis	Polycytemie secundair
Uremie	Chronische hemolytische anemie
Myelomatosis (ziekte van Kahler)	Anemie pernicioosa
Chronische myeloïde leukemie	Psoriasis
Acute lymfatische leukemie	Arthritis psoriatica

de toediening van deze middelen een week vóór bloedafname te staken.

Een andere factor die tot vergissingen kan leiden, is de normale spreiding waardoor ruim 10 procent van de gezonde personen een gehalte heeft dat boven de als „mogelijk-pathologisch” geldende grens van 6 mg/procent ligt. Bij enkele gezonde mannen vindt men zelfs concentraties boven de 7,5 mg/procent.

Het staat vast dat hyperuricemie niet gelijk staat aan de diagnose arthritis urica. Deze diagnose blijft berusten op klinische observatie of op het aantonen van urinezuurkristallen in tofi of gewrichten. Aangezien jicht in Nederland niet veel schijnt voor te komen, is het noodzakelijk bij hyperuricemie, een nierinsufficiëntie of een myeloproliferatief proces uit te sluiten.

Structuur en werkwijze van de zorg voor bejaarden in Nederland

DOOR MR H. J. P. J. GOEDMAKERS*

Het begrip „zorg voor bejaarden” moet worden onderscheiden van „bejaardenzorg”. Onder zorg voor bejaarden zou ik alle hulpdiensten willen verstaan op welke door bejaarden een beroep kan worden gedaan, ongeacht of zij speciaal voor deze groep bestemd zijn. Bejaardenzorg houdt naar mijn mening een beperking in. Het gaat hierbij om een vorm van zorg die specifiek op bejaarden is gericht. Dit begrip is dan ook te enen male ontoereikend om alle voorzieningen aan te duiden waarvan bejaarden gebruik kunnen maken.

De boven 65-jarigen, de groep die men als „bejaarden” is gaan aanduiden, en die thans in ons land 1.150.000 personen omvat, nemen op dezelfde wijze als alle andere volwassenen aan het maatschappelijk verkeer deel. Dit geldt ook voor die personen, die op de een of andere wijze sociale of medische hulp nodig hebben. Men behoeft daarvoor maar eens een kijkje in een ziekenhuis te nemen, een aanzienlijk deel van de aldaar vertoevende patiënten blijkt de

65 gepasseerd te zijn. Wat voor het ziekenhuis opgaat, geldt — om in de sfeer van de gezondheidszorg te blijven — evenzeer voor de verpleegtehuizen of voor de patiënten van wijkverpleging en huisarts.

Op de gebieden van het maatschappelijk werk en de maatschappelijke zorg ziet men een overeenkomstige situatie. Het grootste gedeelte der cliënten van de diensten van Sociale Zaken bestaat uit bejaarden. De gezinsverzorging kan het aantal aanvragen van bejaarden niet of nauwelijks verwerken. Het algemeen maatschappelijk werk, ook wel het polyvalente maatschappelijk werk genaamd, telt onder haar cliënten zeker 30 tot 60 procent boven 65-jarigen. Ten einde misverstand te voorkomen moet worden opgemerkt, dat onder algemeen maatschappelijk werk wordt verstaan, de arbeid verricht door maatschappelijk werksters (soms werkers), in dienst van kerkelijke en particuliere instellingen, die per wijk, gemeente, parochie of ander ressort, te raadplegen zijn over alle mogelijke maatschappelijke moeilijkheden. Het algemeen maatschappelijk werk staat derhalve tegenover het gespecialiseerd maatschap-

* Hoofd van de afdeling bejaardenzorg en gespecialiseerd maatschappelijk werk van het ministerie van Maatschappelijk Werk.