

8 Hematologie

M.H.J. van Oers

Inhoud

- Inleiding 207
- 8.1 Hematopoëse 207
- 8.2 Erythrocyten 209
- 8.3 Leukocyten 227
- 8.4 Trombocyten 231
- 8.5 Bloedtransfusies: indicaties en risico's 232
- Literatuur 237

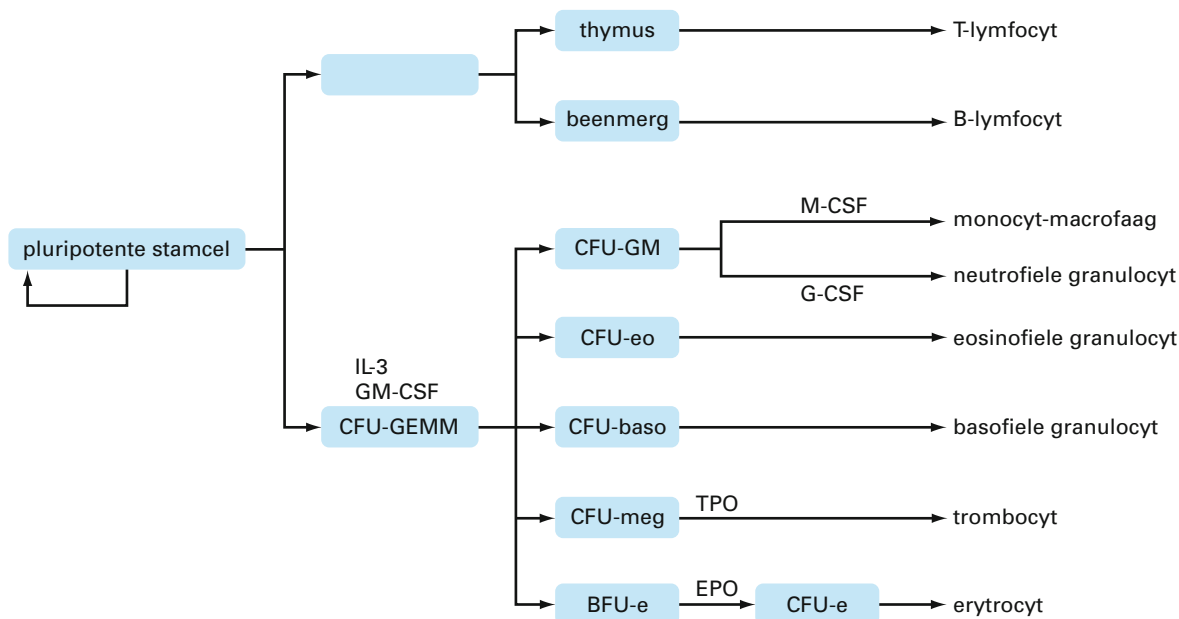
Inleiding

De hematologie houdt zich bezig met de fysiologie en pathologie van het bloed en de bloedvormende organen. Bloed bestaat uit cellen gesuspendeerd in plasma, een oplossing van eiwitten (transporteiwitten, immuueiwitten, stollingseiwitten) en zouten in water. We kennen de volgende rijpe bloedcellenvormen: erythrocyten (rode bloedcellen), trombocyten (bloedplaatjes) en leukocyten (witte bloedcellen). De leukocyten kunnen worden onderverdeeld in fagocyten (granulocyten en monocyt) en lymfocyten.

8.1 Hematopoëse

De hematopoëse of bloedcelvorming is een fascinerend proces dat wordt gekenmerkt door een hoge 'turnover', grote flexibiliteit en een complexe regulatie.

In een volwassen individu worden onder basale omstandigheden per minuut circa 150 miljoen erythrocyten, eenzelfde aantal trombocyten en ongeveer 50 miljoen granulocyten gevormd. Bij bloedingen of infecties kan deze productie gemakkelijk drie- tot achtmaal verhoogd worden. Alle bloedcellen komen voort uit gemeenschappelijke voorlopercellen: de pluripotente stamcellen. Deze vormen ongeveer 0,01% van alle kernhoudende beenmergcellen. Ze hebben niet alleen het vermogen zichzelf te repliceren, maar ook om via tussenstadia (de zogenoemde gecommitteerde stamcellen) te differentiëren tot alle rijpe bloedcellenvormen (figuur 8.1). De pluripotente en gecommitteerde stamcellen zijn morfologisch niet als zodanig herkenbaar.



Figuur 8.1 Sterk vereenvoudigd schema van de hematopoëse.

CFU: colony-forming unit; GEMM: granulocyt-erythrocyt-megakaryocyt-monocyt; GM: granulocyt-monocyt; meg: megakaryocyt; eo: eosinofiele granulocyt; baso: basofiele granulocyt; BFU-e: burst-forming unit-erythrocyt. CSF: colony-stimulating factor; IL-3: interleukine-3; EPO: erythropoëtine; TPO: trombopoëtine.



Intermezzo 8.1

De plasticiteit van stamcellen

De laatste jaren is duidelijk geworden dat het beenmerg behalve pluripotente hemopoëtische stamcellen ook endotheelvoorlopercellen en mesenchymale stamcellen bevat. Deze laatste cellen kunnen uitgroeien tot onder andere vetweefsel, bot en kraakbeen. Daarnaast zijn er buitengewoon interessante dierexperimentele onderzoeken uitgevoerd die erop wijzen dat er in het beenmerg ook cellen aanwezig zijn die kunnen differentiëren tot rijpe, niet-hemopoëtische cellen, zoals epitheelcellen van lever, nier, long, huid en tractus digestivus, hart- en skeletspiercellen en zenuwcellen. Het is nog onduidelijk of er pluripotente stamcellen zijn die kunnen uitgroeien tot al deze rijpe eindcellen (en dus een grote 'plasticiteit' bezitten) of dat er toch multipole stamcellen met een beperkter potentieel zijn. De frequentie van deze stamcellen is zeer laag en voor een bijdrage aan niet-hemopoëtisch weefsel is een forse weefselschade nodig. Het gebruik van deze beenmergstamcellen bij de behandeling van bijvoorbeeld hartinfarcten of degeneratieve spieraandoeningen is een opwindende mogelijkheid, maar vereist nog veel basaal onderzoek.

De gecommitteerde stamcellen worden ook 'colony-forming units' (CFU) genoemd. Cellen die het CFU-stadium gepasseerd zijn, kunnen pas morfologisch worden herkend als één van de ontwikkelingslijnen: erytroïd, myeloid (fagocytair), megakaryocytair (voorlopers van trombocyten) en lymfoïd. Aanvankelijk kunnen deze cellen zich nog delen; ze behoren tot het zogenoemde mitotische beenmergcompartiment. De stadia waarin nog slechts differentiatie plaatsvindt behoren tot het postmitotische compartiment.

Op elk niveau worden de celdeling en de differentiatie van de voorlopercellen gereguleerd door (een samenspel van) de hemopoëtische groei- en differentiatiefactoren (naar hun effect in vitro ook aangeduid als 'colony-stimulating factors' of CSF). Dit zijn kleinmoleculaire (15-30 kilodalton) glycoproteïnen die de hemopoëtische cellen beïnvloeden via interactie met specifieke membraangebonden receptoren. De groeifactoren verschillen afhankelijk van de cellen waarop ze een effect hebben (targetcellen). Een brede targetcelspecificiteit hebben interleukine-3 en 'granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor' (GM-CSF). 'Granulocyte-colony-stimulating factor' (G-CSF), 'macrophage-colony-stimulating factor' (M-CSF), erythropoëtine en trombopoëtine hebben een beperktere targetcelspecificiteit. Het zijn zogenoemde lijnspecifieke groeifactoren. Met uitzondering van erythropoëtine, dat door peritubulaire cellen in de nier wordt gemaakt, kunnen de hemopoëtische groeifactoren door vele celsoorten worden geproduceerd: fibroblasten, endotheelcellen, monocyt-macrofagen en T-lymfocyten. De recent geïdentificeerde stamcellfactor (SCF) wordt geproduceerd door fibroblasten. De belangrijkste werking van SCF is een sterk synergisme met de bovengenoemde CSF's. De CSF's spelen

waarschijnlijk een cruciale rol in de aanpassing van de hematopoëse aan situaties waarin de productie van bloedcellen verhoogd moet worden (infecties, bloedingen). Veel groeifactoren stimuleren niet alleen de vorming, maar ook de functie van de rijpe bloedcellen. Al deze groeifactoren zijn tegenwoordig door middel van recombinant-DNA-technieken in zuivere vorm beschikbaar. Sommige worden al klinisch toegepast in situaties waarin stimulatie van de bloedcelvorming gewenst is, bijvoorbeeld na behandeling met cytostatica of na beenmergtransplantatie, en bij nefrogene anemie.

Terwijl alle bloedcellen volledig uitrijpen in het beenmerg, migreert een deel van de lymfocytenvoorlopercellen naar de thymus en komt pas daar tot functionele rijpheid: de T-lymfocyten. Andere lymfocyten rijpen wél uit in het beenmerg: B-lymfocyten. De levensloop van de diverse rijpe bloedcelelementen verschilt sterk. Rijpe lymfocyten recirculeren tussen verschillende compartimenten: beenmerg, bloedbaan, lymfevaten, lymfeklieren, milt en weefsels. Rijpe erythrocyten en trombocyten daarentegen verblijven grotendeels in de bloedbaan. Fagocyten gaan via de bloedbaan naar de weefsels. Tussen de bloedcellen bestaan ook grote verschillen in rijpingsduur, overleving, totale celmassa en verdeling over bloed en beenmerg. Het beenmerg is rood of geel, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van bloedvormend weefsel. Geel merg bevat vetweefsel. Op volwassen leeftijd is het rode (bloedvormende) beenmerg aanwezig in ribben, borstbeen, schouderbladen, wervels, schedel, bekken en het bovenste gedeelte van humerus en femur. In het beenmerg ontwikkelen de bloedcellen zich in het stroma, dat onder meer fibroblasten, vetcellen en macrofagen bevat, en dat tussen de met endotheel beklede veneuze sinussen ligt. Rijpe(re) bloedcellen komen via deze sinussen in de circulatie. Optimale hematopoëse vereist een nauwe interactie tussen stamcellen, beenmergstroma en groeifactoren.

Inzicht in de kwaliteit en kwantiteit van de hematopoëse kan worden verkregen door morfologisch onderzoek van beenmerg. Met een speciaal geconstrueerde naald kan beenmerg worden opgezogen uit het sternum of de crista iliaca. Dit aspiraatsysteem is vooral geschikt voor het beoordelen van cytologische details van de bloedcellen en voorlopers, en voor het verrichten van immunofenotypering en cytogenetisch en moleculair-biologisch onderzoek. Uit de crista iliaca kan door middel van een botbiopsie ook materiaal worden verkregen voor histologisch onderzoek van het beenmerg. Dit geeft een beter inzicht in de celrijckdom, architectuur, stroma (fibrose) en eventuele infiltratie met maligne cellen. Hoewel het onderzoek van aspiraatsysteem en biopsie complementair is, verschilt de relatieve waarde van beide onderzoeken per ziektebeeld (tabel 8.1).

De verhouding tussen voorlopers van de witte en de rode bloedcellen bedraagt 1,5-3 : 1. Bij de witte cellen overheersen voorlopers van de neutrofiële granulocyten (zie verder). Megakaryocyten vormen minder dan 0,5% van de beenmergcellen. Elke megakaryocyt produceert echter 3000-5000 trombocyten.

Tabel 8.1 Waarde van beenmergaspiraats en -biopsie in de diagnostiek van bloedziekten.

ziektebeeld	BM-aspiraats	BM-biopsie
(pan)cytopenie	+*	++
anemie	++	–
myelodysplasie**	++*	++
leukemie**	++*	–
myeloproliferatieve ziekten**	+*	++
stagering lymfomen**	++*	++
beenmerginfiltratie	+	++

* Materiaal voor immunotypering en DNA-onderzoek.

** Zie hoofdstuk 9.

8.1.1 Stamcelziekten

Vanuit het bovenbeschreven concept van de hematopoëse is het begrijpelijk dat er bloedziekten zijn waarbij afwijkingen worden gevonden in (vrijwel) alle rijpe bloedcellen. Het ziektebeeld kan echter worden gedomineerd door de morfologische en/of functionele afwijkingen in een van de cellijnen. Soms zijn de afwijkingen in andere cellijnen slechts met gevoelige moleculair-biologische technieken aantoonbaar. Dergelijke ziekten berusten op afwijkingen van de pluripotente stamcellen of vroege gecommitteerde stamcellen. Stamcelziekten kunnen in drie grote groepen worden verdeeld:

- reversibele of permanente stamcelinsufficiëntie (bijvoorbeeld aplastische anemie);
- kwalitatieve afwijkingen van de stamcel (myelodysplasie, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie);
- ongecontroleerde, maligne proliferatie van stamcellen (de zogenoemde myeloproliferatieve ziekten).

De verschillende vormen van stamcelafwijkingen komen later in dit hoofdstuk ter sprake.

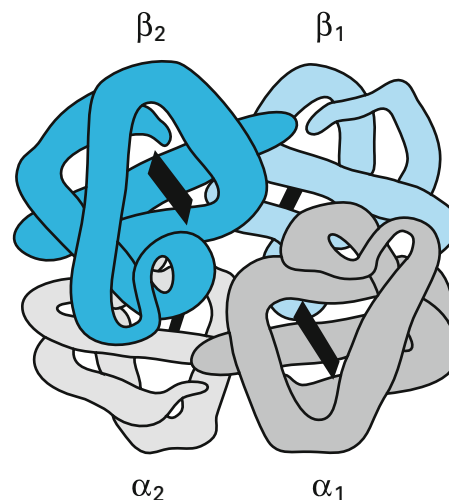
Kernpunten

- Alle rijpe bloedcellen komen voort uit één gemeenschappelijke voorlopercel: de pluripotente hemopoëtische stamcel.
- De bloedcelaanmaak wordt gereguleerd door hemopoëtische groeifactoren.

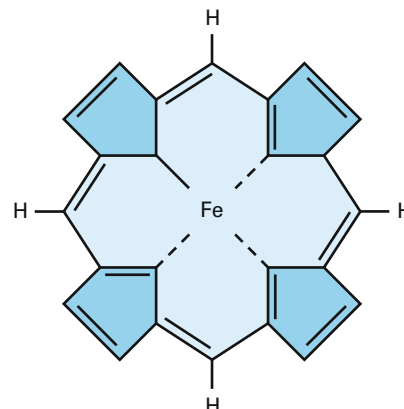
8.2 Erythrocyten

8.2.1 Fysiologie

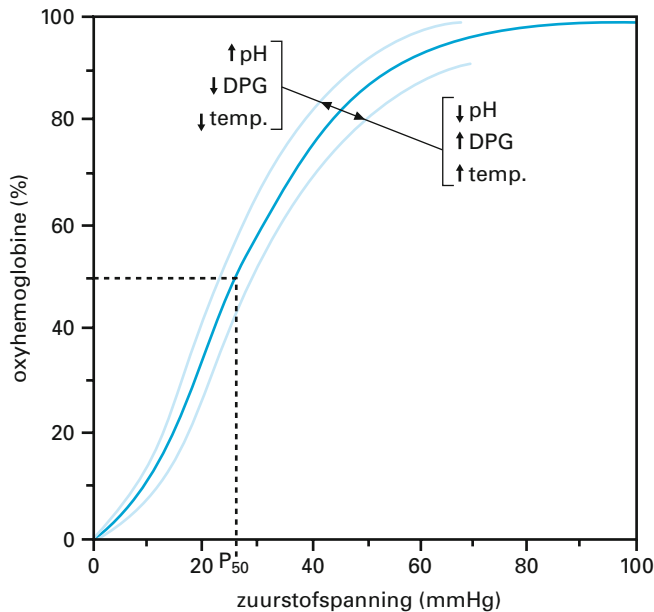
Erythrocyten zijn uiterst flexibele biconcave schijfjes met een gemiddelde diameter van 7,2 μ . Deze flexibiliteit is zeer belangrijk voor een goede doorstroming van de capillairen. De membraan bestaat uit een lipidendubbellaag waarin zich glycoproteïnen (GP) bevinden. Veel GP zijn door de membraan heen verankerd in het membraancytoskelet. De GP zijn deels dragers van de rode bloedgroepantigenen. De erythrocyt bevat als belangrijkste eiwit de hemoglobine, die een molecuulgewicht heeft van 65 kilodalton (kD). Het globinedeel is opgebouwd uit vier polypeptidenketens, elk ongeveer 150 aminozuren lang. Bij de belangrijkste hemoglobine van een volwassene (HbA₁) zijn dit twee alfa- en twee bètaglobineketens (figuur 8.2). Elk van deze vier globineketens bevat op een specifieke plaats een haemgroep die bestaat uit een protoporphyrinemolecuul met een ijzeratoom in het centrum (figuur 8.3). Haem is verantwoordelijk voor de rode kleur van de hemoglobine. Functioneel is hemoglobine in de eerste plaats van belang voor het zuurstoftransport. Het bindt



Figuur 8.2 Opbouw van het hemoglobinemolecuul. De zwarte balkjes geven de plaats aan van de haemgroepen (naar: Dean en Schechter, 1978).



Figuur 8.3 Structuur van haem.



Figuur 8.4 Zuurstofdissociatiecurve. DPG: difosfoglyceraat.

snel en reversibel zuurstof aan het ijzeratoom en vormt dan oxyhemoglobine. Bij deze reactie wordt het bivalente ijzer niet geoxideerd. Dit is een opvallende eigenschap van hemoglobine omdat ijzer zonder haem gemakkelijk tot de ferri(Fe^{3+})vorm wordt geoxideerd. Hemoglobine dat ferri-haem bevat (*methemoglobine*) is niet in staat zuurstof te binden. De *zuurstofdissociatiecurve* geeft het verband aan tussen de zuurstofspanning en de verzadiging van de hemoglobine met zuurstof (figuur 8.4). De ligging van de karakteristieke sigmoïdale curve wordt beïnvloed door het erythrocytaire gehalte aan 2,3-difosfoglyceraat (2,3-DPG, afkomstig uit de glycolyse), de pH van het bloed, de pCO_2 en de temperatuur. Stijging van het 2,3-DPG (zoals bij hypoxie), van de pCO_2 of van de temperatuur, of een daling van de pH veroorzaakt een verschuiving van de curve naar rechts, resulterend in een toegenomen zuurstofafgifte in de weefsels.

Een reciproke verandering van bovengenoemde parameters resulteert in een verschuiving naar links, met als gevolg een verminderde zuurstofafgifte. Sommige aangeboren afwijkingen van het hemoglobinemolecuul hebben eveneens invloed op de zuurstofaffiniteit van de hemoglobine. Door middel van de hemoglobine kan het bloed ongeveer honderdmaal zoveel zuurstof vervoeren als wanneer dit uitsluitend fysisch was opgelost in plasma.

8.2.2 Aanmaak en afbraak van erythrocyten

In beenmergkweken in semi-solid media, voorzien van nutriënten en groeifactoren, kunnen twee typen gecommiteerde stamcellen voor de rode reeks worden aangetoond. De CFU-e (colony-forming unit-erythrocyt) vormt tijdens groei en differentiatie een hechte kolonie van hemoglobinebevattende cellen. De directe voorloper van de CFU-e is de BFU-e (burst-forming unit-erythrocyt). In kweken migreren dochtercellen van deze

BFU-e over korte afstand, alwaar ze uitrijpen tot CFU-e, zodat het beeld ontstaat van een groep dicht opeengepakte kolonies: de zogenoemde burst. Reeds in dit stadium zijn de voorlopers gevoelig voor erythropoëtine, een glycoproteïne met een moleculgewicht van 34 kD, dat niet alleen de proliferatie van de gecommiteerde stamcellen stimuleert, maar ook de uitrijping tot reticulocyten versnelt. De productie van erythropoëtine in de nier wordt geregeld door de lokale weefselzuurstofspanning: bij een lage pO_2 wordt de aanmaak gestimuleerd, bij een hoge pO_2 geremd.

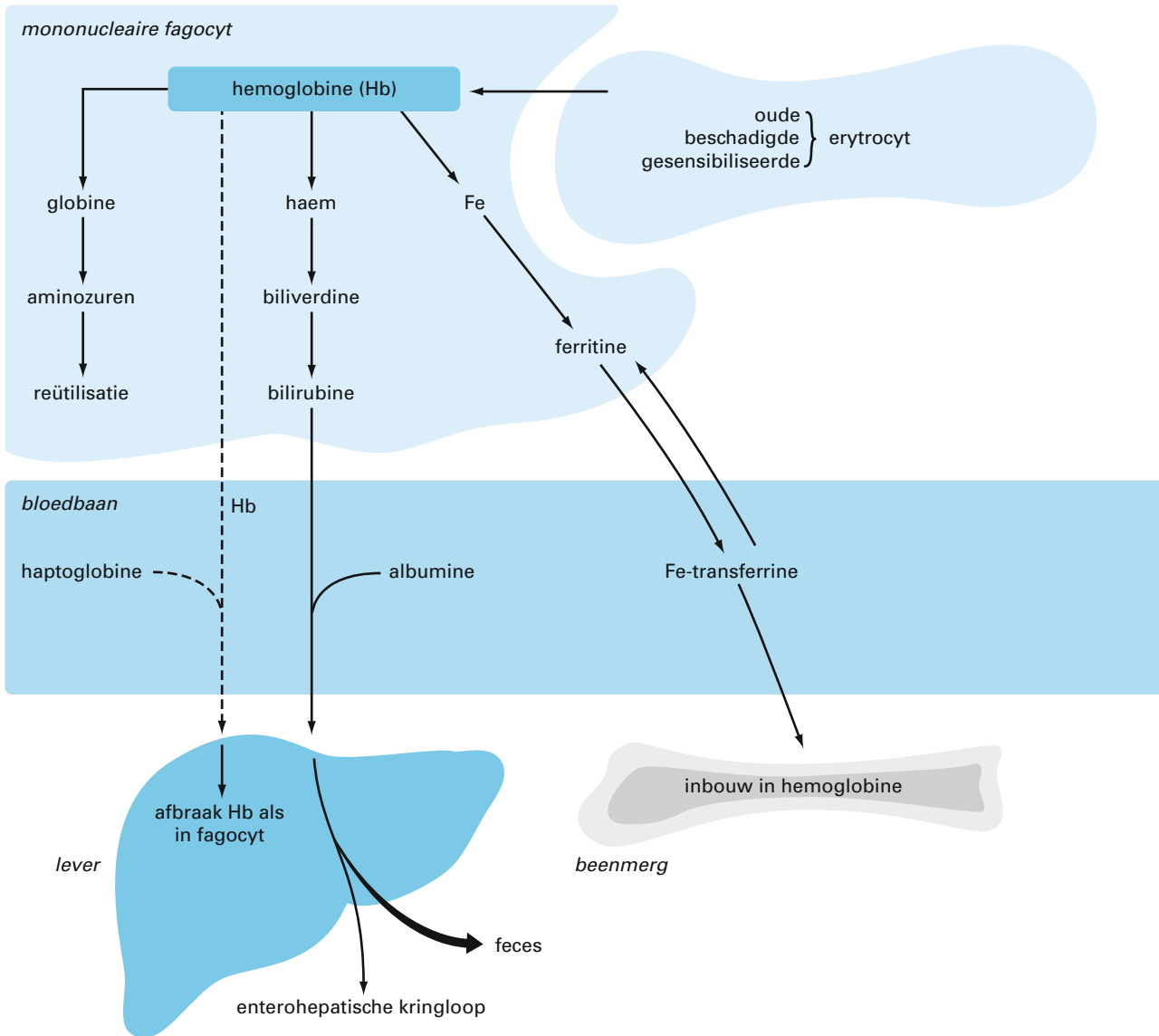
Erythropoëtine is verantwoordelijk voor de compensatoire toename in erythrocytaanmaak bij een te laag zuurstofgehalte in het bloed, bijvoorbeeld bij anemie, op grote hoogte en bij longziekten. De anemie bij chronische nierziekten is vooral het gevolg van een tekort aan erythropoëtine.

De CFU-e is de directe voorloper van de pro-erythroblast, de vroegste rodecelfoorloper die men in het beenmerg kan herkennen. Deze cel ontwikkelt zich in ongeveer vijf dagen via een aantal tussenstadia (de basofiele erythroblast, de polychromatische erythroblast en de orthochromatische erythroblast of normoblast) tot reticulocyt. Deze differentiatie gaat gepaard met drie belangrijke veranderingen:

- toename van het hemoglobinegehalte;
- verlies van mitochondriën en het eiwitsynthetiserende apparaat, inclusief ribosomen en RNA;
- kerncondensatie en uiteindelijk uitstoting van de kern.

Vanaf het stadium van normoblasten delen de cellen zich niet meer. De reticulocyt bevat nog resten van DNA, kernmembranen, mitochondriën, ribosomen en RNA. Bij vitale kleuring (bijvoorbeeld met briljant cresylblauw) slaan ribosomen en RNA neer als een netwerk, een reticulum. De reticulocyten verblijven een à twee dagen in het beenmerg. Vierentwintig tot achtenveertig uur na het verschijnen in het bloed raken ze de resten van de celorganellen en het RNA en DNA kwijt en zijn dan rijpe erythrocyten geworden. De milt speelt bij de verwijdering van bovengenoemde intracellulaire vormsels een zeer belangrijke rol: de zogenoemde 'pitting'-functie van de milt. Reticulocyten vormen 1 tot 2% van alle erythrocyten; bij een versterkte aanmaak stijgt dit percentage.

De *levensduur van erythrocyten* bedraagt ongeveer 120 dagen. Oude erythrocyten worden grotendeels geëlimineerd door het macrofagensysteem van de milt, lever en beenmerg (figuur 8.5). De hemoglobine wordt daar afgebroken tot ijzer, globine en porfyryne. Het ijzer wordt opgeslagen en kan opnieuw worden gebruikt. Ook de globine wordt via de aminozuren gereutiliseerd voor de vorming van andere lichaamseiwitten. Alleen het porfyryne wordt niet opnieuw gebruikt. Het wordt afgebroken tot biliverdine: dit wordt gereduceerd tot bilirubine en komt in de bloedbaan, alwaar het wordt gebonden aan albumine. Dit bilirubine reageert indirect in de reactie van Hijmans van den Bergh. In de lever wordt het bilirubine veresterd aan glucuronzuur tot het diglucuronide van het bilirubine. Dit geconjugeerde bilirubine reageert direct in de reactie van Hijmans van den Bergh. Het wordt met de gal uitgescheiden. In de darm wordt het bilirubine door darmbacteriën gereduceerd tot stercobilinogeen (= urobilinogeen), dat na oxidatie in de lucht op den duur



Figuur 8.5 Schema van de hemoglobineafbraak.

in stercobiline (= urobiline) overgaat. Gedurende de passage in de darm wordt een gedeelte van het urobilinogeen door de darmmucosa geresorbeerd; het circuleert in de bloedbaan en wordt gedeeltelijk door de lever als bilirubine weer uitgescheiden. Een gedeelte passeert onveranderd de lever en wordt als urobilinogeen door de nieren uitgescheiden. Men noemt deze cyclus de *enterohepatische kringloop*. Bij een toegenomen afbraak van erythrocyten ziet men een stijging van het indirect reagerende bilirubine in het plasma en van de uitscheiding van urobilinogeen in de urine. Ook bij de normale bloedafbraak komt er wat intacte hemoglobine in het plasma. Dit wordt gebonden aan een door de lever gesynthetiseerde alfa-2-globuline, de haptoglobine, dat een 1 : 1-complex vormt met hemoglobine. Dit complex wordt snel opgenomen door de lever (halveringstijd ongeveer tien minuten), alwaar de hemoglobine wordt afgebroken. In het plasma circuleert ook het uit de lever afkomstige hemopexine, dat geoxideerd haem (het ferri-haem) naar de lever transporteert.

Bij een versterkte bloedafbraak wordt meer vrijkomende hemoglobine aan haptoglobine gebonden, waardoor de haptoglobinespiegel in het bloed daalt. Een *verlaagd haptoglobinegehalte* is dus een sterke aanwijzing voor het bestaan van een verhoogde bloedafbraak. Bij ontstekingsprocessen gaat dit soms niet op, omdat haptoglobine een acutefase-eiwit is en onder die omstandigheden kan toenemen.

Bij het ontbreken van de (functionele) milt is de opruiming van intracellulaire vormsels in de rode cellen niet afdoende. Dit leidt tot het circuleren van erythrocyten met kernresten, die te zien zijn als de kenmerkende *Howell-Jolly-lichaampjes* en *ringen van Cabot* (zie plaat 8.1). De resten mitochondriën, ribosomen en RNA zijn zichtbaar als polychromasie en basofiele stippeling. Bij asplenie is de levensduur van erythrocyten toch niet verlengd, omdat de lever en het beenmerg de miltfunctie overnemen.

8.2.3 Anemie – inleiding

Of tijdens de erythropoëse voldoende normale erythrocyten worden gevormd, is afhankelijk van vele factoren:

- een normale pluripotente stamcel;
- een normaal beenmergstroma;
- voldoende hemopoëtische groeifactoren (in het bijzonder erythropoëtin);
- een normale DNA-synthese;
- een normale hemoglobinesynthese;
- een normale samenstelling van de erythrocytenmembraan;
- een normaal intra-erythrocytair enzymapparaat.

Op al deze punten kunnen stoornissen bestaan die leiden tot een kwantitatief of kwalitatief verminderde aanmaak en/of verhoogde afbraak van erythrocyten. Dit leidt tot bloedarmoede of anemie: een toestand waarbij het aantal erythrocyten en/of de hemoglobineconcentratie in het perifere bloed lager is dan normaal voor de leeftijd en het geslacht. Vroeger werd de effectiviteit van de erythropoëse beoordeeld door het tellen van het aantal erythrocyten, het meten van het hemoglobinegehalte (Hb) en het bepalen van de hematocriet (Ht): de fractie van het bloedvolume dat wordt ingenomen door de opeengepakte rode cellen. Tabel 8.2 geeft de referentiewaarden voor deze parameters bij gezonde volwassenen. De verschillen tussen man en vrouw zijn onder meer het gevolg van de stimulatie van de erythropoëse door androgene hormonen.

Tabel 8.2 Referentiewaarden van rode bloedcellen.

	<i>vrouw</i>	<i>man</i>
erythrocyten ($10^{12}/l$)	3,9-5,1	4,5-5,6
hemoglobine (mmol/l)	7,5-9,8	8,0-10,0
hematocriet (l/l)	0,38-0,45	0,41-0,49

Uit de bovengenoemde parameters kunnen afgeleide waarden worden berekend, de zogenoemde *indices*.

- Mean cell volume (MCV): het gemiddelde volume van de erythrocyten. Dit wordt berekend door het hematocrietgetal te delen door het aantal erythrocyten per liter. Referentiewaarde: 75-96 fl.
- Mean cell hemoglobin (MCH): de gemiddelde hoeveelheid hemoglobine per erythrocyt. Dit wordt berekend door de hemoglobineconcentratie per liter bloed te delen door het aantal erythrocyten per liter. Referentiewaarde: 1700-2000 amol.
- Mean cell hemoglobin concentration (MCHC): de gemiddelde hemoglobineconcentratie per erythrocyt. Dit wordt berekend door de hemoglobineconcentratie per liter bloed te delen door het hematocrietgetal. Referentiewaarde: 20-22,5 mmol/l.

Tegenwoordig worden in elektronische telapparaten het aantal en het volume (MCV) van de rode cellen direct gemeten, evenals het Hb. Daaruit worden Ht, MCH en MCHC berekend. De rodecelindices zijn waardevol gebleken als basis voor een clas-

sificatie van verschillende vormen van bloedarmoede. De meest bruikbare classificatie gaat uit van het MCV (zie verder). Het berekenen van de indices kan echter nimmer een vervanging zijn van het bekijken van het gekleurde uitstrijkpreparaat van het bloed. Dit geeft namelijk niet alleen direct informatie over grootte en kleuringsintensiteit van de erythrocyten, maar men ziet ook of er sprake is van een variatie in celgrootte (anisocytose), of er vormafwijkingen zijn (poikilocytose), en of er abnormale inclusions in de erythrocyten aanwezig zijn.

Anemie – algemene symptomatologie

Onafhankelijk van de oorzaak geeft anemie algemene klachten en symptomen. De belangrijkste zijn: vermoeidheid, lusteloosheid, zwakte, bleke huid en slijmvliezen, hartkloppingen, kortademigheid bij inspanning, vaak ook hoofdpijn, duizeligheid en oorsuizingen. Bij oudere mensen ziet men nogal eens een 'high output' hartfalen, waarbij het hart ondanks een verhoging van de hartprestatie niet kan voldoen aan de hogere eisen, zodat de patiënt verschijnselen van decompensatio cordis krijgt. Ook angina pectoris komt vrij vaak voor. Een systolisch geruis aan het hart is niet ongebruikelijk bij ernstige bloedarmoede. De ernst van de bovengenoemde klachten is sterk afhankelijk van de snelheid waarmee de anemie ontstaat. Daarnaast kunnen er symptomen zijn van de onderliggende ziekte.

Anemie – classificatie

Bij de classificatie van anemieën zijn twee klinisch bruikbare uitgangspunten mogelijk:

- classificatie gebaseerd op de pathogenese van de anemie (tabel 8.3);
- classificatie op basis van de bij het bloedonderzoek gevonden indices, in het bijzonder het MCV. De anemieën worden dan ingedeeld in drie groepen: microcytair (MCV te laag), normocytair (MCV normaal) en macrocytair (MCV verhoogd); tabel 8.4. Vaak worden ook adjectieven gebruikt die betrekking hebben op het hemoglobinegehalte van de erythrocyt

Tabel 8.3 Pathogenetische classificatie van anemieën.

<i>gestoorde aanmaak</i>	
– beenmergafwijking	– stamceldefect
	– infiltratie
– immunologisch	– pure red cel aplasia
– gebrek aan productiefactoren	– ijzer
	– foliumzuur, vitamine B12
	– erythropoëtin
<i>verhoogde afbraak</i>	
– intracellulaire factoren	– membraanafwijkingen
	– enzymdeficiënties
	– hemoglobineafwijkingen
– extracellulaire factoren	– antistoffen
	– mechanisch
	– infecties
<i>verhoogd verlies</i>	
– acuut/chronisch	

Tabel 8.4 Indeling van anemieën op basis van mean cell volume (MCV).

<i>microcytair</i> (laag MCV)	<i>normocytair</i> (normaal MCV)	<i>macrocytair</i> (hoog MCV)
ijzergebrek	aplastische anemie	vitamine-B12-/foliumzuur-gebrek
thalassemie en andere hemoglobinoopathieën	nierinsufficiëntie	hemolytische anemieën*
sideroblastaire anemie	meeste andere anemieën	hypothyreoïdie/leverziekten

NB: Uitzonderingen en mengvormen komen voor.

* Ten gevolge van reticulocytose.

(hypochroom, normochroom en hyperchroom), respectievelijk te weinig, normaal en te veel Hb per cel (berekend als MCH). Dit lijkt weinig toe te voegen aan de classificatie op basis van MCV.

Bij de bespreking van de anemieën zullen we ons laten leiden door de pathogenetische classificatie. Het is daarbij goed te bedenken dat de volgorde geen weerspiegeling is van de frequentie waarin de verschillende ziekten voorkomen. IJzergebrek blijft de meest frequente oorzaak van bloedarmoede!

Kernpunten

- Anemie kan worden veroorzaakt door:
 - gestoorde aanmaak van erythrocyten;
 - verhoogde afbraak van erythrocyten;
 - verhoogd verlies van erythrocyten.
- Onafhankelijk van de oorzaak geeft anemie algemene klachten en symptomen. Daarnaast kunnen er symptomen zijn van de onderliggende ziekte.

8.2.4 Bloedarmoede door aanmaakstoornissen

Aplastische anemie

De pluripotente stamcel kan door veel processen tijdelijk of permanent worden beschadigd. Dit leidt tot een onvoldoende aanmaak van alle bloedcellijnen. Derhalve is de term aplastische anemie ongelukkig, omdat er naast anemie ook sprake is van leukopenie en trombocytopenie, dat wil zeggen: er bestaat een *pancytopenie*. In Nederland bedraagt de incidentie van aplastische anemie ongeveer 1 op de 100.000 per jaar. Tabel 8.5 geeft een overzicht van de oorzaken van aplastische anemie. Een acute beschadiging van stamcellen door geneesmiddelen of toxinen uit zich vooral in een granulocytopenie, omdat granulocyten van alle bloedcellen de kortste levensduur en de langste aanmaaktijd hebben.

Tabel 8.5 Oorzaken van aplastische anemie.

<i>congenitaal</i>
– met aangeboren afwijkingen (Fanconi)
– zonder aangeboren afwijkingen
<i>verworven</i>
– idiopathisch
– medicamenteus*
– ioniserende straling
– chemicaliën (benzeen)
– postinfectieus (hepatitis A)

* (Oxy)fenylbutazon, chlooramfenicol, goud, penicillamine, thyreostatica, cytostatica, anticonvulsiva en vele andere.

Kliniek en laboratoriumonderzoek. De klinische verschijnselen zijn het gevolg van de bloedarmoede en het tekort aan granulocyten en trombocyten. Men vindt dikwijls een sluipend beginnende bloedarmoede met tekenen van infecties en hemorragische diathese. Infecties van de huid en de mond-keelholte staan op de voorgrond, maar pneumonieën komen eveneens veel voor. De hemorragische diathese komt tot uiting in huidbloedingen, (petechieën, ecchymosen, hematomen), bloedingen van neus, mondslijmvlies en tandvlees, retinabloedingen, menorrhagieën en bloedingen in de tractus digestivus en in de urinewegen. Bij lichamelijk onderzoek zijn er, behalve de tekenen van anemie, bloedingsneiging en infecties, weinig afwijkingen. Er zijn geen palpabele lymfeklieren en de lever noch de milt is vergroot. Bij het bloedonderzoek vindt men meestal een normochrome normocyttaire anemie met een laag reticulocytenaantal. Daarnaast ziet men een absolute granulocytopenie, een monocytopenie en, bij 50% van de patiënten, een lymfocytopenie. Ook het aantal bloedplaatjes is meestal sterk verlaagd. Beenmerg moet door middel van botbiopsie worden verkregen, omdat histologisch onderzoek onontbeerlijk is voor de differentiatie van andere oorzaken van pancytopenie. Meestal vindt men een celarm, vetrijk beenmerg waarin soms lymfocyttaire infiltraten aanwezig zijn. *Therapie en prognose.* Onbehandeld verloopt de ziekte op de lange duur dikwijls fataal. Infecties en bloedingen zijn vaak de rechtstreekse doodsoorzaak. Essentieel bij de behandeling is de ondersteunende therapie: infectiepreventie en -behandeling en transfusie van (gefilterde) rodecelconcentraten en bloedplaatjes (alleen bij levensbedreigende bloedingen). Gevaren van langdurige transfusie zijn de vorming van antistoffen tegen bloedcelantigenen, infectietransmissie en ijzerstapeling, hetgeen leidt tot orgaanschade. Een kleine minderheid van de patiënten reageert gunstig op behandeling met androgene hormonen. Deze hormonen hebben vooral een gunstig effect op de erytropoëse, mogelijk zowel via stimulatie van de erytropoëtineproductie als door directe stimulatie van de stamcel. Nadelen zijn leverbeschadiging en virilisatie. Bij ongeveer 50% van de patiënten ontstaat een (partieel) herstel van de hemopoëse door behandeling met antithymocytenglobuline (ATG), eventueel in combinatie met methylprednisolon in hoge doseringen. Veelbelovend zijn de resultaten met de (veel eenvoudiger) behandeling

met ciclosporine A. Wellicht wordt deze therapie in de toekomst de eerstelijnsbehandeling. De gunstige effecten van ATG en ciclosporine zouden kunnen wijzen op een immunologische component in de pathogenese van aplastische anemie. Voor patiënten die jonger zijn dan 45 jaar en een HLA-identieke familiedonor hebben, bestaat de mogelijkheid over te gaan tot een allogene beenmergtransplantatie. Ondanks de hoge initiële mortaliteit van deze behandeling geneest meer dan 60% van de patiënten.

Sideroblastaire anemie

Sideroblastaire anemie wordt veroorzaakt door een stoornis in de inbouw van ijzer in de hemoglobine. Dit leidt tot een inefficiënte erythropoëse, hetgeen zich uit in een microcytaire (soms macrocytaire) anemie met een laag reticulocytenaantal en een normaal of verhoogd serumijzergehalte. In het beenmerg ziet men erythroblasten met ijzerkorrels. Deze anemie (ook wel refractaire anemie met ringsideroblasten genoemd), die een enkele maal reageert op behandeling met pyridoxine, behoort tot de myelodysplastische syndromen. Dit zijn verworven klonale preleukemische stamcelafwijkingen die zich kunnen uiten in perifere cytopenieën als gevolg van rijpingsstoornissen in verschillende cellijnen. Het beenmerg is vaak hyperplastisch en er worden nogal eens cytogenetische afwijkingen gevonden (zie paragraaf 9.1). Een sideroblastaire anemie kan ook worden geïnduceerd door alcohol, loodintoxicatie en sommige geneesmiddelen (isoniazide). In die (zeldzame) gevallen is het beenmerg hypocellulair.

Beenmerginfiltratie

Anemie kan ook het gevolg zijn van een aanmaakstoornis door infiltratie van beenmerg met maligne cellen (leukemie, lymfomen, tumormetastasen) of granulomateus ontstekingsweefsel (tbc, sarcoïdose). Meestal is dan ook de aanmaak van trombocyten en leukocyten gestoord. Ook in deze gevallen maakt de anemie dus onderdeel uit van een pancytopenie. Het klinische beeld wordt veelal gedomineerd door de onderliggende ziekte.

Pure red cell aplasia (PRCA)

Bij deze ziekte bestaat een geïsoleerde stoornis in de aanmaak van de rode reeks. Witte cellen en bloedplaatjes worden normaal aangemaakt. Het beenmerg bevat nauwelijks voorlopers van de rode bloedcellen. In het perifere bloed zijn geen reticulocyten aanwezig. De ziekte komt voor op volwassen leeftijd en is frequent geassocieerd met thymustumoren. In een aantal gevallen zijn autoantistoffen tegen erythroblasten aangetoond. Operatieve verwijdering van de thymustumoren resulteert soms in herstel van de anemie. Sommige patiënten reageren goed op behandeling met cyclofosfamide en prednison, terwijl ook gunstige resultaten zijn gemeld met ciclosporine. Een voorbijgaande vorm van PRCA kan berusten op een infectie met parvovirus B19. Deze anemie reageert goed op intraveneus toegediende gammaglobuline.

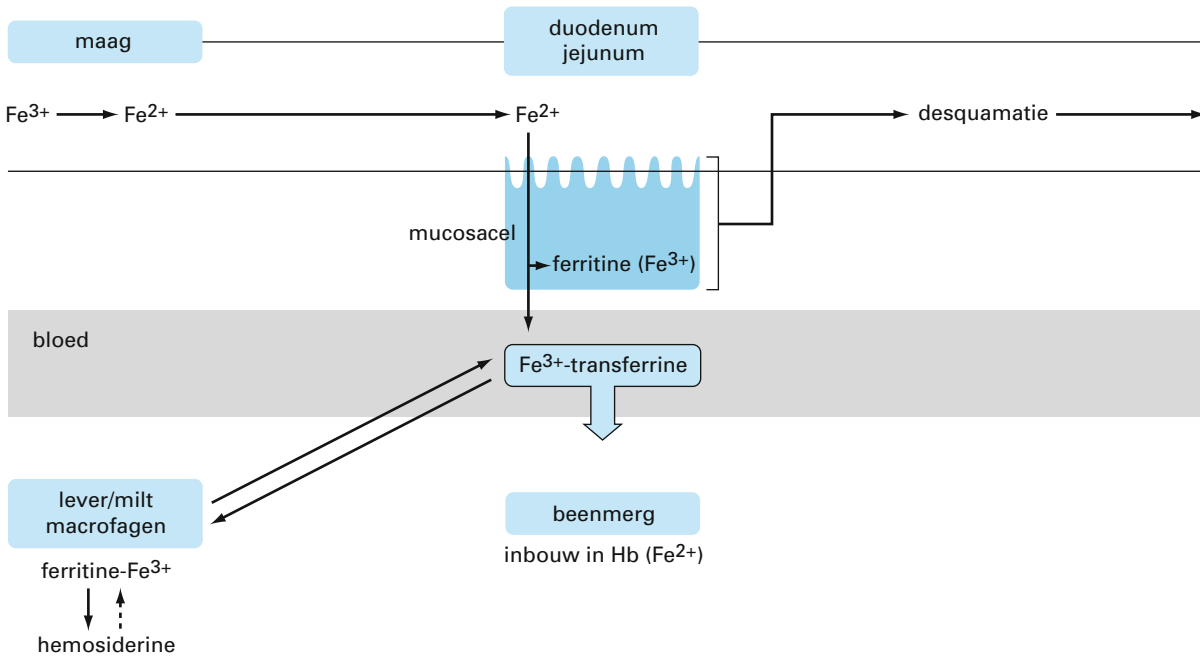
IJzergebrekanemie

IJzer is nodig voor de synthese van haem. Het menselijk lichaam bevat 3 tot 5 gram ijzer; 70% hiervan is aanwezig in de vorm van hemoglobine-ijzer, myoglobine-ijzer, in enzymen

(cytochromen) of als plasma-ijzer. De ijzervoorraden bedragen 800 tot 1500 mg. Het lichaam kan slechts minimale hoeveelheden ijzer uitscheiden, zeker niet meer dan 1 mg per dag. Vrouwen verliezen in de geslachtsrijpe periode tijdens de menstruatie per maand 25-50 mg ijzer extra. Tijdens de zwangerschap eist de groeiende vrucht extra ijzer. De dagelijkse ijzerbehoefte is voor volwassen mannen ongeveer 1 mg per dag, voor vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd 1-2 mg per dag, voor zwangeren circa 2,5 mg per dag.

In de voeding komt ijzer in twee vormen voor: als een driewaardige ijzercomplexverbinding (in plantaardige voedingsmiddelen) en als ijzer in haem (in vlees). Haem wordt als zodanig door de darmmucosacellen opgenomen met het ijzer, nog binnen de porfyriering. Het ijzer uit de complexverbinding wordt in de maag vrijgemaakt en gereduceerd tot tweewaardig ijzer onder invloed van zoutzuur, waarschijnlijk pepsine en mogelijk ascorbinezuur. Het vrije ijzer wordt in de darm, in het bijzonder in het duodenum, alleen in gereduceerde vorm via specifieke receptoren door de mucosacellen opgenomen (figuur 8.6). Aldaar wordt een deel geoxideerd, en, gebonden aan een eiwit (het apoferritine), vastgelegd als *ferritine*. Als dit ferritine-ijzer gedurende de twee- à driedaagse levensduur van de darm-epitheelcellen niet wordt gemobiliseerd, verdwijnt het via desquamatie van de cellen van de toppen van de villi met de darminhoud. Een ander deel van het geresorbeerde tweewaardige ijzer gaat rechtstreeks door naar het plasma, alwaar het in driewaardige vorm gebonden wordt aan een alfa-1-globuline: het transferrine, dat 3% van het totale plasma-eiwit uitmaakt. Dit eiwit is in normale omstandigheden slechts voor ongeveer 30% (spreiding: 15 tot 50%) verzadigd met ijzer. Het gedeelte dat nog ijzer kan binden is de zogenoemde onverzadigde of latente *ijzerbindingscapaciteit*. De totale ijzerbindingscapaciteit (TYBC) bedraagt 45-72 $\mu\text{mol/l}$. Het normale plasma-ijzergehalte bedraagt 11-32 $\mu\text{mol/l}$.

Vanuit het plasma gaat het ijzer voor het grootste deel naar het beenmerg; een deel gaat echter ook naar de lever en de milt, waar het als ferritine en *hemosiderine* (een polymerisatieproduct van ferritine) wordt opgeslagen in macrofagen. In het beenmerg wordt het transferrine-ijzer door de kernhoudende voorlopers van de erythrocyten opgenomen via *transferrinereceptoren* (TfR) en vervolgens geïncorporeerd in het hemoglobinemolecuul. In het plasma komt ook een oplosbare vorm van de TfR voor. De concentratie weerspiegelt de totale hoeveelheid membraangebonden TfR en stijgt bij ijzergebrek en een toename van het aantal rodevoorlopercellen. In de voorlopers van de rode cellen wordt ijzer ook opgeslagen als ferritine, hetgeen met bepaalde kleuringen zichtbaar kan worden gemaakt. Deze ferritinebevattende cellen noemt men *sideroblasten*; ze kunnen tot 50% van alle rodecelvoorlopers uitmaken. Vrijwel al dit overtollig ijzer wordt uitgedreven alvorens de cellen het beenmerg verlaten. De rest wordt door de milt verwijderd. Het is belangrijk deze normale beenmergsideroblasten te onderscheiden van de zogenoemde *ringsideroblasten*, waarin het ijzer in een abnormale vorm is opgeslagen in mitochondriën. Zoals reeds is besproken, ziet men dit bij bepaalde vormen van myelodysplasie, namelijk bij de sideroblastaire anemie. Het lichaam neemt



Figuur 8.6 Schema van de ijzerresorptie.

in het algemeen slechts zoveel ijzer op dat het minimale dagelijkse verlies wordt gecompenseerd. Via een onbekend mechanisme kan de absorptie echter worden verhoogd bij veranderde lichaamsijzervoorraden. Helaas gebeurt dit ook bij een verhoogde cel-turnover, zoals voorkomt bij ziekten met een verhoogde erythrocytenafbraak. Omdat bij deze patiënten de ijzervoorraad meestal al verhoogd is, kan dit mechanisme bijdragen tot het probleem van *ijzerstapeling*, vooral als ook frequent erythrocytentransfusies worden gegeven.

Omdat het merendeel van het lichaamsijzer aanwezig is in de hemoglobine, manifesteert een ijzergebrek zich meestal als anemie. *Ijzergebrekanemie* is de meest voorkomende vorm van bloedarmoede. De ziekte komt veel vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, vooral op de geslachtsrijpe leeftijd door het bloedverlies tijdens de menstruatie. De belangrijkste oorzaak is chronisch bloedverlies. Meestal ontstaat deze vorm van bloedarmoede sluipend. De oorzaak van het bloedverlies kan gelegen zijn in profuse menses of (op latere leeftijd) occult bloedverlies uit de tractus digestivus. Veel minder vaak komt als oorzaak in aanmerking een verminderde opname van ijzer, hetzij door een deficiënte voeding, hetzij door een resorptiestoornis. De verhoogde ijzerbehoefte tijdens de zwangerschap werd reeds genoemd.

Kliniek. Ijzergebrekanemie ontstaat vaak geleidelijk en het gaat gepaard met de algemene symptomen van anemie (zie paragraaf 8.2.3). De vermoeidheid, lethargie en spierzwakte zijn vaak ernstiger dan op grond van de bloedarmoede kan worden verklaard. Dit berust waarschijnlijk op een ijzertekort in ijzerhoudende enzymen zoals cytochromen. Ernstig ijzergebrek resulteert ook in epitheelafwijkingen. Dit leidt tot het syndroom van Plummer-Vinson: hypochrome microcytaire anemie, ragaden, glossitis en dysfagie door atrofie van het slijmvlies van de mond, farynx en slokdarm. De dysfagie wordt vooral bij vrouwen soms versterkt door een (röntgenologisch aantoonbaar) netwerk hoog in de slokdarm. De nagels zijn afgeplat, hol (lepeltnagels), brokke-

lig en overlans gegroefd. De huid is droog en er is soms haaruitval. Merkwaardig is de drang van sommige patiënten met een ernstig ijzergebrek tot het eten van ijs, stijfsel en aarde (pica).

Laboratorium. In de preparaten van perifere bloedcellen zijn de hypochrome microcyten zeer opvallend. Er is tevens duidelijk anisocytose. De celindices (MCV, MCH, MCHC) zijn verlaagd. Het aantal reticulocyten is laag. Men ziet nogal eens een verhoogd aantal trombocyten, hetgeen mogelijk het gevolg is van de (compensatoir) verhoogde spiegels van erythropoëtin, dat ook een stimulerende werking op de trombopoëse heeft. Het aantal leukocyten is meestal normaal. In het beenmerg ziet men versterkte erythropoëse, terwijl in de ijzerkleuring in het beenmerg geen ijzer aantoonbaar is. Het serumijzergehalte is zeer laag en de totale bindingscapaciteit is meestal verhoogd, zodat het verzadigingspercentage sterk verlaagd is. Het ferritinegehalte van het serum is verlaagd, tenzij er gelijktijdig een acutefasereactie is (ferritine is een acutefase-eiwit).

Differentiële diagnose. Hiervoor komen in aanmerking die vormen van bloedarmoede waarbij ook een microcytair en hypochroom bloedbeeld wordt gevonden. Bij hemoglobinopathieën, zoals thalassemieën, vindt men echter (naast een hoog-normaal aantal erythrocyten die bovendien afwijkende vormen hebben) een verhoogd serumijzergehalte en een verhoogd verzadigingspercentage.

Bij de 'anemie der chronische ziekten', zoals bij infecties, reumatoïde artritis en maligniteiten, is er soms een microcytair hypochroom beeld, maar dan is zowel het serumijzergehalte als de ijzerbindingscapaciteit verlaagd en is het ferritinegehalte normaal of verhoogd, terwijl (anders dan bij ijzergebrek) de oplosbare transferrinereceptor in het plasma niet verhoogd is. Een ander berust waarschijnlijk op een door cytokinen (interleukine-1) gemedieerde stoornis in de reutilisatie van het voorraadjijzer in de macrofagen. De ijzerstatus bij verschillende ziektebeelden is weergegeven in tabel 8.6.

Tabel 8.6 IJzerstatus bij diverse ziektebeelden.

	<i>Fe-gebrekanemie</i>	<i>anemie der chronische ziekten</i>	<i>ineffectieve erythropoëse*</i>	<i>hemochromatose/hemosiderose</i>
plasma-ijzer (11-32 $\mu\text{mol/l}$)	↓	↓	↑	↑
TYBC (45-72 $\mu\text{mol/l}$)	↑	↓	N	N/↓
saturatie transferrine (15-50%)	↓	N	↑	↑
plasmaferritine (30-300 $\mu\text{g/l}$)	↓	↑	N/↑	↑↑

* Bijvoorbeeld: sideroblastaire anemie, thalassemie.

Therapie. Alvorens te beginnen met suppletie van het ijzertekort moet men de oorzaak van het ijzergebrek vaststellen! Bij afwezigheid van een resorptiestoornis reageert ijzergebrekanemie uitstekend op orale toediening van ijzertzouten. Men geeft per dag ongeveer 200 mg elementair tweewaardig ijzer: ferrofumaraat (200 mg = 66 mg ijzer), ferrosulfaat (125 mg = 25 mg ijzer) of ferroascorbaat (275 mg = 33 mg ijzer), in verdeelde doses vóór de maaltijd, bijvoorbeeld driemaal daags 200 mg ferrofumaraat. ‘Slow release’-preparaten (die vaak duur zijn) geven een minder goede ijzerresorptie dan middelen waarbij het ijzer reeds in de maag vrijkomt. Ferriverbindingen worden praktisch niet geresorbeerd en mogen dus niet worden voorgeschreven. IJzertherapie leidt vrij veelvuldig tot bijverschijnselen in de vorm van maagklachten, diarree of obstipatie. Indien de bijverschijnselen zeer opvallend zijn en ook bij verlaging van de dosering en/of verandering van preparaat blijven bestaan, of indien de resorptie van ijzer slecht is, verdient parenterale ijzertoediening de voorkeur. Hiermee moet men echter zeer terughoudend zijn. De stijging van het hemoglobinegehalte bij een niet-bloedende patiënt begint na ongeveer één week en bedraagt bij orale ijzertoediening ongeveer 0,06 mmol/l per dag.

Kernpunten

- IJzergebrekanemie is de meest voorkomende vorm van bloedarmoede.
- Stel vóór het begin van ijzersuppletie altijd de oorzaak van het ijzertekort vast!

Anemie door tekort aan foliumzuur of vitamine B12

Een normale bloedcelaanmaak vereist een ongestoorde DNA-synthese. Hiervoor zijn foliumzuur en vitamine B12 (cobalamine) onontbeerlijk. Een uitvoerige bespreking van het metabolisme en de functie van vitamine B12 en foliumzuur valt buiten het bestek van dit hoofdstuk; slechts de belangrijkste punten worden genoemd. De functies van foliumzuur en vitamine B12 zijn nauw met elkaar verbonden (figuur 8.7). Foliumzuur (pteroylglutamaat) is zelf metabool inactief. Na resorptie wordt het in darmcellen omgezet in N⁵-methyltetrahydrofolaat (N⁵-mTHF), de belangrijkste vorm van circulerend foliumzuur. In weefselcellen wordt N⁵-mTHF omgezet in THF, dat een zeer belangrijke rol speelt bij de synthese van thymidine (en purinen), een essentiële bouwsteen voor het DNA. Voor de omzetting van N⁵-mTHF in THF is vitamine B12 een noodzakelijk co-enzym. Tijdens deze reactie wordt tevens homocysteïne omgezet in me-

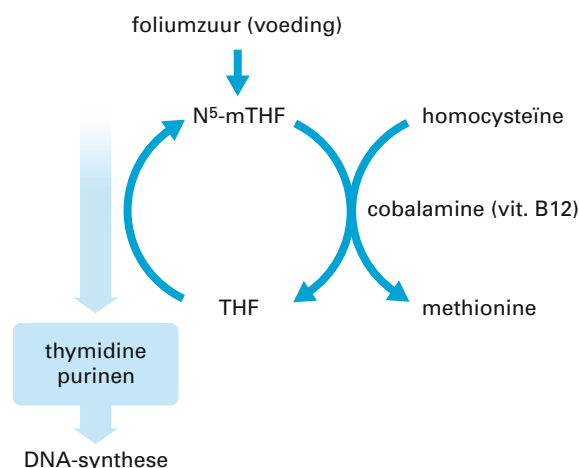
thionine. Het tekort aan vitamine B12 leidt dus zowel tot een tekort aan het belangrijke THF (waarbij N⁵-mTHF zich ophoopt), als tot een tekort aan methionine. Dit methioninegebrek is mogelijk verantwoordelijk voor een gestoorde myelinsynthese, leidend tot de karakteristieke neurologische afwijkingen bij vitamine-B12-deficiëntie. Foliumzuur- en vitamine-B12-deficiënties leiden beide tot een THF-tekort, met als gevolg een gestoorde DNA-synthese, die zich vooral uit in een gestoorde bloedcelaanmaak. Tabel 8.7 geeft een vergelijkend overzicht van de klinische verschijnselen en laboratoriumbevindingen bij foliumzuur- en vitamine-B12-deficiënties.

Foliumzuurdeficiëntie

Foliumzuur komt voor in vele voedingsstoffen, in het bijzonder in bladgroenten (vandaar de naamgeving), lever, nier, bonen, pinda's, amandelen en kokosnoten. Het wordt gemakkelijk uit de tractus digestivus geresorbeerd, vooral in het duodenum en het proximale gedeelte van de dunne darm. De dagelijkse behoefte is ongeveer 300 microgram. De lichaamsvoorraad (lever) is vrij klein: 6 à 10 mg. Derhalve zullen stoornissen in inname en/of opname van foliumzuur veel sneller tot afwijkingen leiden dan bij een vitamine-B12-deficiëntie.

Er zijn vele oorzaken voor een foliumzuurtekort:

- deficiënt dieet (oude, alleenwonende mensen, alcoholici);
- verhoogde behoefte (zwangerschap, chronische hemolyse);
- malabsorptie (bijvoorbeeld spruw);
- geneesmiddelengebruik (methotrexaat, trimethoprim, fenytoïne).



Figuur 8.7 Vereenvoudigd overzicht van de rol van foliumzuur en vitamine B12 (cobalamine) in de DNA-synthese.

Tabel 8.7 Vergelijking vitamine-B12- en foliumzuurdeficiëntie.

		vitamine-B12-deficiëntie	foliumzuurdeficiëntie
kliniek	anemiesyndroom	+	+
	slijmvliesafwijkingen	+	+
	neurologische afwijkingen	+	—*
	psychische stoornissen	+	—*
laboratoriumonderzoek	macrocytaire anemie, poikilocytose	+	+
	megaloblastair beenmerg	+	+
	intramedullaire hemolyse	+	+
	neutro-/trombocytopenie	+	+
	verlaagde bloedspiegel foliumzuur		+
	verlaagde bloedspiegel vitamine B12	+	—
	Schilling-test nuttig	+	—

* Sommige auteurs melden dat ook bij foliumzuurdeficiëntie neuropathie en psychische afwijkingen kunnen voorkomen.

Klinische verschijnselen en laboratoriumonderzoek. Een foliumzuurbrek leidt tot megaloblastaire anemie, zo genoemd naar de abnormaal grote en abnormaal gestructureerde voorlopers van rode cellen in het beenmerg. De gestoorde DNA-synthese leidt tot afwijkingen in alle hemopoëtische cellijnen: de rode cellen, de witte cellen en de bloedplaatjes. De megaloblast ontstaat doordat er ten gevolge van de vertraagde DNA-synthese, bij een normale RNA- en eiwitsynthese, een dissociatie ontstaat tussen de kern en de cytoplasmarijping. De kern is jonger dan overeenkomt met het ontwikkelingsstadium. De gehele cel is groter dan normaal doordat in de loop van het rijpingsproces minder celdelingen plaatsvinden. In het beenmerg zijn ook reuzenvormen van de voorlopers van de witte reeks en de bloedplaatjes aantoonbaar. In het perifere bloed ziet men een macrocytaire anemie. Het MCV is (soms sterk) verhoogd. De morfologie van de erythrocyten is zeer wisselend: er is een poikilocytose en anisocytose, met als typerende celvorm de grote, wat ovale, egaal gekleurde erythrocyt: de macro-ovalocyt. Soms bevatten de erythrocyten insluitels, zoals basofiele stippels en ringen van Cabot. De trombocyten kunnen vergroot zijn, terwijl de neutrofile granulocyten vaak zes of meer kernlobben bevatten: *hypersegmentatie*. Deze hypersegmentatie is het gevolg van een defect in kernsegmentatie. De anemie is het gevolg van een ineffektieve erythropoëse. Hoewel het beenmerg zeer veel voorlopers van rode cellen bevat, is het aantal reticulocyten te laag voor de ernst van de anemie, en soms zelfs in absolute termen verlaagd. Veel voorlopers gaan in het beenmerg te gronde: *intramedullaire hemolyse*. Dit leidt tot een verhoging van het ongeconjugeerde bilirubine en een verlaging van het haptoglobine in het serum. Het serumijzer is vaak verhoogd. Het LDH is sterk verhoogd als gevolg van de intramedullaire afbraak van de voorlopers van de rode reeks, de witte reeks en de bloedplaatjes. Vaak is er dan ook sprake van een perifere granulocytopenie en trombocytopenie.

Foliumzuurdeficiëntie heeft ook invloed op andere snel delende weefsels, in het bijzonder het slijmvlies van de tractus digestivus. Men ziet vaak een glossitis, met atrofie van de tongpapillen en een gladde tong. De patiënt klaagt over pijn in de tong, vooral bij het drinken van zure dranken zoals sinaasappelsap. Vlok-

atrofie in de dunne darm kan leiden tot malabsorptie. Indien het foliumzuurtekort berust op een malabsorptiesyndroom, ziet men nogal eens een bijkomend ijzerebrek, waardoor zowel het beenmerg- als het bloedbeeld minder karakteristiek is dan boven beschreven. De diagnose foliumzuurtekort is met zekerheid te stellen door bepaling van het foliumzuur in het bloed.

Therapie. Voordat men een behandeling met foliumzuur begint, moet de diagnose wel geheel zeker zijn, omdat bij een vitamine-B12-tekort toediening van foliumzuur gecombineerde strengziekte kan uitlokken. Bij ernstig zieke patiënten verdient het soms aanbeveling met parenterale therapie van 10 à 15 mg foliumzuur intramusculair te beginnen. Indien de deficiëntie berust op een dieettekort, is een hoeveelheid van 300 microgram foliumzuur per dag per os voldoende. Gezien de slechte resorptie moet men bij spruw ten minste 1 mg per dag geven.

Vitamine-B12-deficiëntie

Vitamine B12 is een corrine (lijkend op een porfyriene) met in het centrum een kobaltatoom. Aan dit kobalt kunnen vier verschillende groepen vastzitten: een methyl-, adenosyl-, OH- en CN-groep. Hydroxy- en cyanocobalamine zijn enzymatisch niet actief, maar worden in de weefsels snel omgezet tot methyl- en adenosylcobalamine. Vitamine B12 komt voor in vlees, lever, eieren, kaas en melk. Voor een volwassene is de minimale dagelijkse behoefte aan vitamine B12 2-5 µg. De lever bevat een zeer grote voorraad vitamine B12, genoeg voor ongeveer twee jaar. Vitamine B12 wordt in het terminale ileum geresorbeerd, maar in het duodenum bindt vitamine B12 al aan de zogenoemde *intrinsic factor* (IF), een glycoproteïne dat door de pariëtale cellen van de maag wordt geproduceerd. In het ileum wordt dit complex via specifieke receptoren opgenomen en intracellulair gesplitst in intrinsic factor en cobalamine. Het cobalamine komt gebonden aan een transporteiwit (transcobalamine-2 = TC2) in de portale circulatie. Het merendeel wordt in de lever opgeslagen en de rest kan door de weefselcellen door middel van specifieke receptoren worden opgenomen en verbruikt. Het aan TC2 gebonden vitamine B12 maakt echter slechts ongeveer 1/10 deel uit van het totale serumvitamine-B12, waarvan het grootste deel gebonden is aan het transcobalamine-1 dat door de

granulocyten wordt geproduceerd. Het transcobalamine-1 is niet rechtstreeks beschikbaar voor weefselcellen en fungeert als opslagcompartiment.

Gezien de bovenstaande beschrijving is het begrijpelijk dat er uiteenlopende oorzaken voor een vitamine-B12-deficiëntie zijn; ze zijn weergegeven in tabel 8.8.

Tabel 8.8 Oorzaken vitamine-B12-deficiëntie.

<i>intrinsic-factor-deficiëntie</i>		
– auto-immuungastritis (pernicieuze anemie)		
– maagresectie		
<i>malabsorptie</i>		
– aandoeningen van het terminale ileum (onder andere ziekte van Crohn)		
<i>verbruik in de darm</i>		
– bacteriële overgroei		
• blindelissyndroom		
• divertikels		
• obstructie/fistels		
– vissenlintworm (<i>Diphyllobothrium latum</i>)		
<i>deficiënt dieet</i>		
– strenge vegetariërs		
– alcoholisten		

De *pernicieuze anemie* (ziekte van Addison en Biermer) berust op een auto-immuungastritis, leidend tot chronische atrofie van het maagslijmvlies met verminderde productie van zoutzuur, pepsinogeen en intrinsic factor. Bij 90% van de patiënten zijn in het serum antistoffen aantoonbaar tegen pariëtale cellen; in ongeveer 60% van de gevallen zijn er tevens antistoffen tegen intrinsic factor aantoonbaar. De ziekte komt vaker bij vrouwen voor (zelden vóór het 40e jaar, meestal bij vrouwen ouder dan 50 jaar) en gaat vaak gepaard met andere auto-immuunziekten (schildklier, vitiligo). Patiënten met pernicieuze anemie zijn vaak blond, hebben blauwe ogen en worden op jeugdige leeftijd grijs.

Onafhankelijk van de oorzaak van het vitamine-B12-tekort ontstaat er een megaloblastaire anemie die zich in geen enkel opzicht onderscheidt van de anemie bij foliumzuurdeficiëntie (zie hiervoor). Bij een foliumzuurdeficiëntie ziet men echter nooit de neurologische afwijkingen die voorkomen bij een vitamine-B12-tekort. Er is sprake van een *demyelinisatie van perifere zenuwen*, van de dorsale en laterale ruggenmergbanen en soms ook van de hersenen. Dit laatste kan leiden tot psychische stoornissen of dementie. De patiënten klagen vaak over paresthesiën aan handen en voeten, later gevolgd door een zwaar gevoel in de benen, met moeilijkheden bij het lopen. In uitgesproken gevallen vindt men verschijnselen van de *subacute gecombineerde strengaandoening*, met een stoornis in het diepe gevoel, in de vibratiezin en vaak voetzoolreflexen volgens Babinski. Een vitamine-B12-deficiëntie kan worden aangetoond door de serumspiegels te meten, maar de oorzaak moet worden

uitgezocht. Een nuttige test in dit verband is de Schilling-test. Hierbij geeft men een kleine dosis radioactief cobalamine per os. Gelijktijdig wordt het circulerende transcobalamine-1 en transcobalamine-2 verzadigd door subcutane injectie van een hoge dosis niet-radioactief cobalamine. Derhalve wordt 15 tot 30% van het radioactieve vitamine B12 in de 48-uursurine uitgescheiden. Een verlaagde uitscheiding in de urine wijst op een verminderde intestinale absorptie door een van de bovengenoemde oorzaken. Men herhaalt vervolgens de test, waarbij aan het radioactieve vitamine B12 intrinsic factor wordt toegevoegd. Alleen gevallen die berusten op een tekort aan intrinsic factor worden door deze procedure gecorrigeerd; malabsorptie op basis van ziekte van het terminale ileum niet (tabel 8.9).

Tabel 8.9 Schilling-test, urine-uitscheiding van orale dosis radioactief vitamine B12.

	<i>zonder intrinsic factor</i>	<i>met intrinsic factor</i>
pernicieuze anemie	verlaagd	normaal
malabsorptie	verlaagd	verlaagd

Behandeling. Een vitamine-B12-deficiëntie wordt behandeld door parenterale toediening van het vitamine. Afhankelijk van de vraag of de oorzaak van de deficiëntie reversibel is, moet de therapie levenslang worden gecontinueerd. Het meest gebruikte vitamine-B12-preparaat is hydroxycobalamine, dat langzaam uit de injectieplaats vrijkomt en door zijn binding met plasma-eiwitten slechts in geringe mate door de nier wordt uitgescheiden. Daardoor wordt gedurende lange tijd een hoge concentratie in het bloed bereikt. De gebruikelijke dosering is gedurende één week 1000 µg intramusculair, om de dag, daarna gedurende vier weken 1000 µg eenmaal per week, om vervolgens over te gaan op 1000 µg elke twee maanden voor de rest van het leven. Deze grote hoeveelheden worden gegeven om de voorraad in de lever aan te vullen. Het effect is opvallend snel: soms voelt de patiënt zich binnen 24 uur al veel beter. Het effect kan in het bloed worden nagegaan door het aantal reticulocyten te meten. Dit aantal neemt toe vanaf de derde à vierde dag en stijgt tot een maximum van 100 à 300% op de zesde à achtste dag ('reticulocytencrisis'). Het aantal erythrocyten en de Hb-concentratie stijgen geleidelijk. Het plasma-ijzergehalte, dat bij het begin van de behandeling meestal vrij hoog is, daalt binnen 24 à 48 uur tot soms zeer lage waarden. Indien er niet tevens sprake is van een ijzertekort (bijvoorbeeld door malabsorptie) is er meestal ruim voldoende ijzer voor zowel het herstel van het hemoglobinegehalte als het op peil houden van de ijzervoorraad.

Anemie ten gevolge van een tekort aan erythropoëtine

Bij patiënten die een ernstig gestoorde nierfunctie hebben (glomerulaire filtratie minder dan 20%) komt vrijwel altijd een ernstige normocytair anemie voor, die vooral berust op onvoldoende productie van erythropoëtine. Tot voor kort moesten deze patiënten regelmatig getransfundeerd worden, met alle risico's van dien. Tegenwoordig is door recombinant-DNA-technieken echter humaan erythropoëtine beschikbaar. Dit is uiterst effectief

gebleken bij het corrigeren van de bloedarmoede. Bijwerkingen zijn hypertensie en trombo-embolische complicaties (zeldzaam).

Kernpunten

- Een vitamine-B12- of foliumzuurtekort veroorzaakt een macrocytaire anemie.
- Vitamine-B12-deficiëntie kan leiden tot neurologische afwijkingen; een foliumzuurdeficiëntie niet.
- Geef nooit foliumzuur zonder vitamine-B12-deficiëntie te hebben uitgesloten.
- Stel altijd de oorzaak van het vitamine-B12- en/of foliumzuurtekort vast.

8.2.5 Hemolytische anemie

Inleiding

Een anemie die wordt veroorzaakt door een (sterk) verhoogde afbraak van erythrocyten noemt men hemolytische anemie. Naast de algemene klachten en symptomen van anemie, hebben patiënten met een hemolytische anemie een aantal karakteristieke afwijkingen bij lichamelijk en laboratoriumonderzoek.

De huid en de sclerae vertonen een gele verkleuring. Het bloedplasma is geel door een stijging van het (indirect reagerende) bilirubine, afkomstig van de afgebroken hemoglobine. Tevens is er urobilinurie. Het serum-LDH is verhoogd, het haptoglobine is verlaagd. Meestal worden de erythrocyten *extravasculair* afgebroken door de weefselmacrofagen van vooral de milt, die dan ook vaak vergroot is als gevolg van hypertrofie. Soms vindt erythrocytenafbraak echter voornamelijk of uitsluitend *intravasculair* plaats. In die gevallen is de milt niet vergroot. Wel is dan in plasma en urine vrije hemoglobine aantoonbaar (tabel 8.10). Dit wordt geoxideerd tot methemoglobine (Fe^{3+}). Het gevolg is een roodbruine verkleuring van plasma en urine: (*met*)hemoglobinemie, respectievelijk (*met*)hemoglobinurie. Bij intravasculaire hemolyse is er ook *hemosiderinurie*: afgestoten proximale tubuluscellen die het uit de hemoglobine afkomstige ijzer hebben opgeslagen als hemosiderine. In ernstige gevallen kan dit leiden tot een secundaire ijzerdeficiëntie. De hemosiderinurie is met een eenvoudige ijzerkleuring op het urinesediment aantoonbaar. Bij hemolytische anemie bestaat vrijwel altijd een compensatoire versterkte erythrocytenaanmaak. Het beenmerg toont een zeer actieve rode reeks, terwijl in het perifere bloed het aantal reticulocyten verhoogd is en soms ook normoblasten aantoonbaar zijn. Bij chronische hemolyse kan de verhoogde uitscheiding van bilirubine leiden tot het ontstaan van *galblaasstenen*. Bij galsteenlijden bij jonge mensen moet altijd aan deze oorzaak worden gedacht.

Patiënten (vooral kinderen) met een hemolytische anemie zijn bijzonder gevoelig voor de zogenoemde *aplastische crises*: het plotseling verdwijnen van de reticulocyten uit het bloed en een abrupte daling van het hemoglobinegehalte als gevolg van een acute beenmergsuppressie, meestal veroorzaakt door een inter-

Tabel 8.10 Vergelijking intra- en extravasculaire hemolyse.

		intravasculaire hemolyse	extravasculaire hemolyse
kliniek	icterus (huid, sclerae)	+	+
	splenomegalie	↑	+
	galstenen (chronische hemolyse)	+	+
urine	urobilinurie ↑	+	+
	(met)hemoglobine	+	–
	hemosiderine (sediment)	+	–
bloed	bilirubine ↑ (indirect)	+	+
	(met)hemoglobine	+	–
	haptoglobine ↓	+	+
	hemopexine ↓	+	–
	LDH ↑	+	+
voor-beelden	G6PD-deficiëntie klephemolyse AIHA door IgM-koude-autoantistoffen	sferocytose AIHA door IgG-warmte-autoantistoffen	

LDH: lactaatdehydrogenase; G6PD: glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie; AIHA: auto-immuunhemolytische anemie.

currente ziekte (in het bijzonder bij een *parvovirusinfectie*). Tijdelijke depressie van de bloedaanmaak na infectie is niet ongevoerd, vooral niet bij kinderen. Bij patiënten met een verkorte levensduur van de erythrocyten zal een dergelijke vermindering van de aanmaak echter veel sneller aanleiding geven tot het ontstaan van een ernstige bloedarmoede dan bij patiënten met een normale overleving van erythrocyten.

Indeling hemolytische anemie

Het is belangrijk na te gaan of de verhoogde bloedaanmaak het gevolg is van afwijkingen in de rode cel, of dat ze te wijten is aan zogenoemde extracellulaire factoren. Men onderscheidt dan ook hemolytische anemieën door intracellulaire afwijkingen (membraanafwijkingen, enzymdeficiënties, hemoglobineafwijkingen) en anemieën met een extracellulaire oorzaak (auto-immuniteit tegen erythrocyten, toxische stoffen). De meeste ziekten waarbij de rode cel zelf is aangedaan zijn van erfelijke oorsprong, de meeste extracellulaire afwijkingen zijn verworven.

Hemolytische anemie door membraanafwijkingen

Hereditaire sferocytose

Hereditaire sferocytose (HS) is de meest frequente erfelijke afwijking in de vorm van de rode cel. De cellen hebben een kleinere oppervlakte-volumeratio dan normaal. In de perifere bloeduitstrijkjes is er dan ook géén centrale opheldering, hetgeen resulteert in het bolvormige aspect (*zie plaat 8.1*). De ziekte is meestal het gevolg van een tekort aan spectrine, een belangrijk eiwit van het membraancytoskelet van de erythrocyt. De ernst

van de klinische verschijnselen correleert met het gehalte aan (functioneel intact) spectrine: hoe lager het spectrinegehalte, des te ernstiger de ziekte. Deze correlatie verklaart ook het typische overervingspatroon van HS, waarbij de mildere vormen als autosomaal recessief worden overgeërfd, terwijl de ernstige vormen autosomaal dominant zijn. Bij milde HS leidt één abnormaal gen slechts tot een geringe verlaging van het spectrine, zodat twee abnormale genen nodig zijn voor een klinisch belangrijke daling van het spectrinegehalte. Bij ernstige HS is één abnormaal gen voldoende.

Sferocytose kan ook nog door andere stoornissen in het membraancytoskelet worden veroorzaakt. In de milt is enige stasis van de erythrocyten. Dit leidt tot een glucosetekort, dat mogelijk bijdraagt tot het te gronde gaan van erythrocyten. Sferocyten zijn gevoeliger voor dit (normale) glucosetekort en worden derhalve in verhoogde mate afgebroken.

Kliniek en laboratoriumonderzoek. De sferocyten worden afgebroken in de milt, die dan ook vrijwel altijd vergroot is. De bovenbeschreven andere verschijnselen van extravasculaire hemolyse zijn, meestal al vanaf de jeugd, in wisselende mate aanwezig. De patiënten hebben frequent galstenen en soms aplastische crises. In enkele gevallen ziet men ulcera cruris. De verklaring hiervoor is onduidelijk. In het perifere bloed vallen vooral de microsferocyten op. Deze cellen hebben een geringere weerstand tegen hypotone NaCl-oplossingen dan normale erythrocyten: er is een verminderde osmotische resistentie. Onderzoek naar de erythrocytenoverleving met behulp van chroom-51 laat zien dat de sferocyten, ook indien ze in de circulatie van gezonde ontvangers zijn gebracht, een verkorte overleving hebben door sekwestratie in de milt. Normale erythrocyten hebben in de circulatie van een patiënt met HS een normale levensduur.

Therapie. De behandeling bestaat uit miltexstirpatie. Patiënten zonder milt zijn zeer gevoelig voor bepaalde bacteriële infecties, vooral voor de zeer gevaarlijke pneumokokkensepsis. Voorafgaand aan de splenectomie moet men derhalve vaccineren met een polyvalent pneumokokkenvaccin. Vaccinatie tegen meningokokken en *H. influenzae* wordt eveneens aanbevolen (het laatste niet bij volwassenen).

Hereditaire elliptocytose

Deze dominant erfelijke afwijking in de erythrocytenvorm komt ongeveer even frequent voor als sferocytose, maar leidt slechts in 10 tot 15% van de gevallen tot klinisch manifeste bloedafbraak. Ook hier is de stoornis waarschijnlijk het gevolg van (verschillende) erfelijke defecten in het membraancytoskelet. Karakteristiek is het voorkomen van ovale cellen in het perifere bloed (elliptocyten of ovalocyten), die 50 tot 90% van de erythrocyten kunnen uitmaken (zie plaat 8.1). In een aantal families is er een koppeling van de locus voor elliptocytose met dat van het resussysteem aantoonbaar. Ook hier komt bij ernstige hemolyse miltexstirpatie in aanmerking.

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

Hoewel paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) een verworven klonale afwijking is in de pluripotente stamcel, is het toch goed de ziekte op deze plaats te bespreken, omdat de

belangrijkste klinische verschijnselen berusten op afwijkingen in de erythrocytenmembraan. Men heeft onlangs ontdekt dat er bij deze ziekte door een verworven mutatie in het enzym PIG-A een stoornis bestaat in de verankering (door glycosyl-fosfatidyl-inositol) van bepaalde membraaneiwitten. Daardoor ontbreken op de erythrocyten, op de bloedplaatjes en op de leukocyten enkele belangrijke eiwitten. Dit betreft onder andere een aantal complementregulerende eiwitten, zoals de zogenoemde 'decay-accelerating factor' (DAF), C8-bindend eiwit en de 'membrane inhibitor of reactive lysis' (MIRL). Deze eiwitten zijn belangrijk voor de inactivatie van geactiveerd complement dat zich op het celoppervlak heeft afgezet. Derhalve zijn de erythrocyten bij PNH verhoogd gevoelig voor door complement veroorzaakte lysis.

Kliniek. De mate van hemolyse bij een bepaalde patiënt hangt af van de grootte van de abnormale stamcelkloon. Bij PNH is er sprake van soms massale intravasculaire hemolyse, met de bekende trias hemoglobinemie, hemoglobinurie en hemosiderinurie. Het massale verlies van ijzer in urine kan leiden tot een secundaire ijzerdeficiëntie. Het is niet met zekerheid bekend waarom de hemolyse vooral 's nachts optreedt. De verhoogde tromboseneiging bij PNH-patiënten is waarschijnlijk het gevolg van zowel trombocytenaggregatie door verhoogde complementdepositie op de membraan als het ontbreken van de urokinasereceptor. Verhoogde gevoeligheid voor complement is waarschijnlijk ook ten dele verantwoordelijk voor de granulocytopenie. Daarnaast kan PNH leiden tot beenmerghypoplasië met pancytopenie. Ook het omgekeerde komt voor: de PNH ontstaat dan uit een aplastische anemie. Deze associatie is nog onverklaard.

Diagnose. Binding van complement kan worden bevorderd in een medium met lage ionensterkte. Dit laatste vormt de basis van de zogenaamde suikerwater-test, waarbij PNH-erythrocyten hemolysen, in tegenstelling tot normale erythrocyten. Ditzelfde kan worden bewerkstelligd door verlaging van de pH (acid Ham-test). Tegenwoordig kan het ontbreken van de bovengenoemde membraaneiwitten met behulp van monoklonale antistoffen rechtstreeks worden aangetoond.

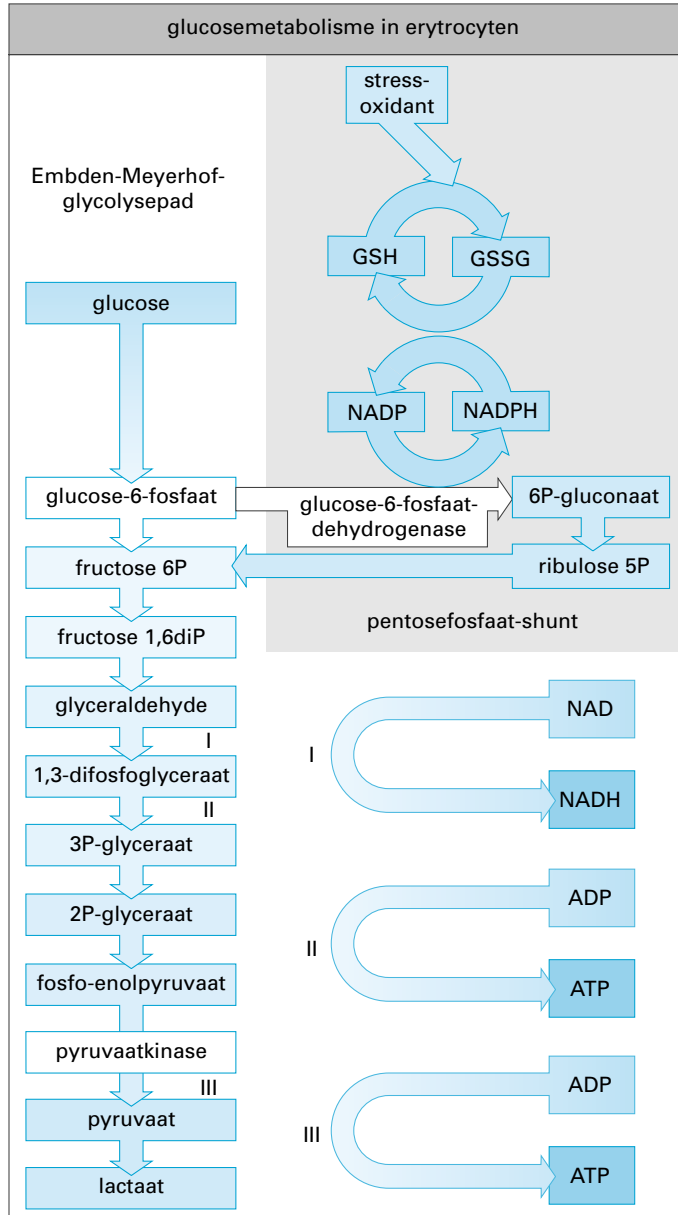
Prognose. Causale behandeling is nog niet mogelijk. Bij transfusies adviseert men wel producten te geven waaruit plasma is verwijderd, zodat geen vers complement wordt toegediend, omdat dit de hemolyse zou bevorderen. Dit is echter meestal niet het geval. Wel moet men leukocyten- en trombocytenvrije erythrocytenconcentraten geven om vorming van antistoffen tegen bijvoorbeeld HLA-antigenen te voorkomen. Dergelijke antistoffen kunnen namelijk na interactie met antigeen complement activeren en zo ernstige hemolyse veroorzaken. Het effect van corticosteroïden is twijfelachtig. Men moet voorzichtig zijn met de toediening van ijzer, omdat daardoor de hemolyse kan verergeren. De overgang naar een aplastische anemie werd reeds genoemd. Bij een klein deel van de patiënten ontstaat na jaren een acute myeloïde leukemie.

Hemolyse door hereditaire enzymdeficiënties

Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G6PD)

Zuurstof wordt door de erythrocyt opgenomen, getransporteerd en afgestaan zonder dat het chemische veranderingen ondergaat. Soms echter wordt de zuurstof omgezet tot zeer reactieve oxi-

datoren, zoals superoxide (O_2^-) en waterstofperoxide (H_2O_2). Deze reactieproducten vormen een bedreiging voor de erythrocyten doordat ze zowel de celmembraan als de hemoglobine beschadigen. Gereduceerd glutathion is essentieel voor de bescherming van de rode cel tegen deze oxidatieve beschadiging. Voor de stofwisselingsprocessen die glutathion in gereduceerde vorm houden, zijn onder andere de enzymen G6PD en glutathionreductase nodig. Deficiëntie van deze enzymen of van glutathion zelf maakt de erythrocyten verhoogd gevoelig voor oxidatieve beschadiging (zie ook schema in figuur 8.8).



Figuur 8.8 De normale stofwisseling van de erythrocyt: het Embden-Meyerhof-glycolysepad en de pentosefosfaat-shunt (= hexosemonofosfaat-shunt).

GSH: glutathion, gereduceerde vorm; GSSG: glutathion, geoxideerde vorm; NADP: nicotinamideadeninedinucleotidofosfaat; NADPH: gereduceerd NADP; ADP: adenosinedifosfaat; ATP: adenosinetrifosfaat.

Kliniek. Mondiaal gezien is de G6PD-deficiëntie de meest frequente erfelijke enzymafwijking van de rode cel. De stoornis komt veel voor in landen rond de Middellandse Zee en in enkele tropische gebieden, maar is ook bij enkele Nederlandse gezinnen bekend. Het G6PD-gen ligt op het X-chromosoom, zodat vooral mannelijke patiënten een zeer laag gehalte van G6PD in erythrocyten hebben.

De levensduur van de erythrocyten van G6PD-patiënten is in principe normaal. Er kan echter een matige tot zeer ernstige, soms levensbedreigende bloedafbraak optreden één tot vier dagen na het gebruik van oxiderende geneesmiddelen en soms na gebruik van tuinbonen (*Vicia faba*, vandaar de naam favisme; tabel 8.11). Versterkte hemolyse treedt soms ook op na infecties. Het mechanisme hiervan is nog niet precies opgehelderd. Bij een G6PD-deficiëntie vindt de hemolyse voornamelijk intravasaal plaats, met alle daarbijbehorende klinische en laboratoriumbevindingen (zie tabel 8.10).

Een deel van de erythrocyten is onvoldoende beschadigd om intravasaal te gronde te gaan. Meestal bevatten ze wel gedatureerde hemoglobine, zichtbaar als zogenoemde *Heinz-lichaampjes*. Bij de poging van de milt deze Heinz-lichaampjes uit de rode cellen te verwijderen, worden de erythrocyten afgebroken in de milt, die dan ook vaak licht vergroot is. De diagnose kan bevestigd worden door het gehalte aan G6PD in de erythrocyten te meten. Een forse reticulocytose kan de diagnose maskeren omdat reticulocytose een relatief hoog gehalte aan G6PD bevatten. In zeldzame gevallen manifesteert de ziekte zich als een chronische hemolytische anemie.

Therapie. Het zal duidelijk zijn dat splenectomie bij G6PD-deficiëntie geen enkele zin heeft. Profylaxe blijft het allerbelangrijkste voor deze patiënten. Zij moeten een lijst bij zich hebben waarop staat welke genees- en voedingsmiddelen zij moeten vermijden.

Tabel 8.11 Inductie van hemolyse bij G6PD-deficiëntie (afhankelijk van de ernst van het gendefect).

(oxiderende) geneesmiddelen

- antimalariapreparaten
 - primaquine
 - chloroquine (?)
- nalidixinezuur
- sulfonamiden
- nitrofurantoïne
- vitamine-K-preparaten
 - menandion (vitamine K3)
 - menadiol (vitamine K4)

naftaleen (mottenballen)

tuinbonen

infecties (bacterieel/viraal)

Pyruvaatkinasedeficiëntie (PK-deficiëntie)

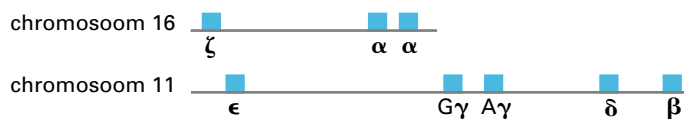
Deze autosomaal recessieve afwijking is in West- en Noord-Europa de meest voorkomende erythrocytaire enzymafwijking. Pyruvaatkinase heeft een belangrijke functie bij de glucosestofwisseling van de rode cellen (zie ook schema in figuur 8.8). Men ziet vanaf de geboorte tekenen van een niet-sferocyttaire hemolytische anemie, waarbij de anemie, icterus en splenomegalie van wisselende ernst zijn. De diagnose wordt gesteld door het enzymgehalte in de erythrocyten te meten. Splenectomie moet worden beperkt tot patiënten met een ernstige hemolytische anemie en een grote transfusiebehoefte.

Hemolytische anemie ten gevolge van hemoglobineafwijkingen

Erfelijke afwijkingen in het hemoglobinemolecuul kunnen leiden tot een hemolytische anemie. Voor het klinische beeld van deze ziekten is de hemolyse echter van secundair belang. Het globinemolecuul bij normale volwassen hemoglobine, HbA₁, bestaat uit vier polypeptidenketens: twee alfa- en twee bètaketens (α_2, β_2). Foetale hemoglobine, HbF, bestaat uit twee alfa- en twee gammaketens (α_2, γ_2). Voorts komt bij gezonden nog een geringe hoeveelheid HbA₂ voor, waarbij de globine uit twee alfa- en twee deltaketens bestaat (α_2, δ_2). Deze hemoglobinevormen kan men van elkaar én van een aantal structureel afwijkende hemoglobinen onderscheiden met behulp van hemoglobine-elektroforese. De genen die coderen voor de hemoglobineketens liggen op de chromosomen 11 en 16 (figuur 8.9). Een schematisch overzicht van de pathofysiologie van de belangrijkste hemoglobinopathieën is opgenomen in tabel 8.12.

Bètathalassemie

Het gendefect bij bètathalassemie leidt tot een sterk verminderde (β^+ -thalassemie) of geheel afwezige (β^0 -thalassemie) synthese van de bètaketens. Ter compensatie worden meer gamma- en deltaketens gevormd, hetgeen leidt tot een verhoogd gehalte aan HbF en HbA₂. Het totale hemoglobinegehalte in de erythrocyt blijft echter verlaagd. Nog belangrijker is dat er een overschot aan vrije alfa-ketens in de rode cel ontstaat. Deze zijn zeer onstabiel, denatureren snel en vormen dan precipitaten in de erythrocyt. Daardoor gaan deze reeds in het beenmerg te gronde: intramedullaire hemolyse. Deze ineffectieve erytropoëse is de belangrijkste factor voor het ontstaan van de anemie bij bètathalassemieën. Een belangrijk deel van de cellen die wél vanuit



Figuur 8.9 Lokalisatie van de globinegenen.

het beenmerg in de bloedbaan komen, wordt vroegtijdig afgebroken in de milt. Een poging tot compensatie is een sterk toegenomen erytropoëse, niet alleen in het beenmerg maar ook in de lever en de milt (extramedullaire hematopoëse).

Kliniek en laboratoriumonderzoek. Het klinische beeld van deze ziekte is in 1925 voor het eerst door Cooley uitvoerig beschreven. Het is een autosomaal erfelijke ziekte met wisselende genexpressie. De homozygote vorm wordt thalassaemia major genoemd, de heterozygote vorm thalassaemia minor. De gemitteerde homozygote β^+ -vorm wordt ook thalassaemia intermedia genoemd. De ziekte komt overwegend voor in een brede gordel boven de Evenaar, waarbij ook het gebied rond de Middellandse Zee behoort (de naam stamt van het Griekse thalassa = zee), maar ook in strikt Nederlandse gezinnen is de ziekte vastgesteld. Lijders aan de homozygote vorm van bètathalassemie bereiken meestal niet de geslachtsrijpe leeftijd. Zij overlijden vaak ten gevolge van ‘high output’ decompensatio cordis. Gewoonlijk is er een lichte icterus en een sterke anemie; het Hb varieert van 2,5-5,0 mmol/l.

Als gevolg van de extramedullaire hematopoëse zijn lever en milt beide sterk vergroot. Ook ontstaan soms hematopoëtische pseudo-tumoren in buik of thorax. Door de toegenomen bloedaanmaak in de aangezichtsbeenderen hebben de patiënten vaak mongoloïde gelaatstreken met hoge en uitpuilende jukbeenderen en een welvend voorhoofd. Het röntgenonderzoek van de schedel toont een zeer karakteristiek aspect: de diploe is verbreed, de tabula externa is atrofisch en het subperiostale been groeit radiaalsgewijs naar buiten (‘hair on end’-schedel). Na het achtste jaar is er meestal een duidelijk verminderde groei. Ulcera cruris en galstenen komen frequent voor.

Het perifere bloed laat een bont bloedbeeld zien, met anisocytose, polychromasie, veel schietschijfcellen (waarvan de genese overigens onduidelijk is; zie plaat 8.1), ovale cellen en basofiele punctatie. Kenmerkend is dat het erythrocytenaantal relatief minder sterk is afgenomen dan het Hb-gehalte. Het plasma-ijzer is meestal verhoogd, evenals de osmotische resistentie van ery-

Tabel 8.12 Pathofysiologie van de belangrijkste hemoglobinopathieën.

	basaal defect	gevolgen op eiwitniveau	klinische gevolgen
sikkelcelanemie	mutatie in bètaketen	– polymerisatie deoxy-HbS	– obstructie microcirculatie – verhoogde afbraak in milt
bètathalassemie	synthese bètaketens $\downarrow/\downarrow/0$	– overschot aan vrije (onstabiele) alfa-ketens – HbA ₁ (α_2, β_2) \downarrow – HbA ₂ (α_2, δ_2) en HbF (α_2, γ_2) \uparrow	– intramedullaire hemolyse – verhoogde afbraak in milt – extramedullaire hematopoëse
alfathalassemie	synthese alfa-ketens $\downarrow/\downarrow/\downarrow$	– overschot aan vrije bètaketens – alle alfa-ketenbevattende Hb’s \downarrow (HbA ₁ , HbA ₂ , HbF)	– deletie een of twee alfa-genen: asymptomatisch – deletie drie genen (HbH-ziekte) (matig) – verhoogde afbraak in milt

trocyten. Bij de heterozygote vorm vindt men dezelfde afwijkingen in het bloed, maar in veel mindere mate. Patiënten met een heterozygote vorm hoeven in het geheel geen klachten te hebben; soms zijn er de algemene klachten van een geringe anemie. In de zwangerschap kan de anemie toenemen door foliumzuurdeficiëntie.

Therapie. Een gerichte behandeling bestaat niet. IJzer is uit den boze; extra foliumzuur is nodig ter compensatie van het verhoogde verbruik. Bloedtransfusies bevorderen de groei van de jeugdige patiënten, voorkomen de cardiovasculaire afwijkingen en de exorbitante intra- en extramedullaire hematopoëse. De keerzijde van de medaille is echter de geweldige ijzerstapeling of hemosiderose, met als risico beschadiging van het myocard. Derhalve moet men reeds vroeg beginnen met regelmatige ijzeronttrekking met behulp van parenteraal deferoxamine. Miltexcisie komt slechts in aanmerking wanneer de transfusiebehoefte te groot wordt doordat in de sterk vergrote milt veel erythrocyten worden afgebroken. De heterozygote vorm behoeft in het algemeen geen enkele behandeling. Vooral in Italië is ruime ervaring opgedaan met allogene stamceltransplantatie bij kinderen met thalassaemia major. De resultaten zijn uitstekend. Prenatale diagnostiek en 'genetic counseling' zijn steeds belangrijkere preventieve aspecten bij thalassemie.



Intermezzo 8.2

Een jonge vrouw met anemie

Een 32-jarige Hindoestaanse vrouw wordt naar de huisarts verwezen in verband met een bij een keuring vastgestelde anemie.

Uit de anamnese blijken geen specifieke klachten. Zij heeft een regelmatige, normale menstruatie, normale ontlasting, geen melaena. Bij het lichamenlijk onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Het bloedonderzoek toont een laag MCV (microcytair).

Vraag: wat is de differentiële diagnose en welk eenvoudig laboratoriumonderzoek moet als eerste worden verricht?

Antwoord: ijzergebrekanemie en alfathalassemie. Het reticulocytenaantal (blijkt verhoogd).

Bespreking: op basis van de anamnese is alfathalassemie het meest waarschijnlijk. Er zijn namelijk geen aanwijzingen voor (overmatig) bloedverlies en de patiënte is afkomstig uit een gebied waar alfathalassemie frequent voorkomt. Bij ijzergebrekanemie is het aantal reticulocyten verlaagd, bij alfathalassemie verhoogd. Ter bevestiging van de diagnose moet DNA-onderzoek worden uitgevoerd.

Vaak worden thalassemiepatiënten ten onrechte langdurig met ijzertabletten behandeld omdat veel artsen twee fouten tegelijk maken. In de eerste plaats menen zij dat elke microcytaire anemie op een ijzerdeficiëntie berust en in de tweede plaats vragen zij zich niet af wat dan de oorzaak van het vermeende ijzergebrek is.

Alfathalassemie

De alfakettenproductie wordt gereguleerd door vier genen (twee gekoppelde genen op elk van beide chromosomen 16; zie figuur 8.9). De oorzaak van alfathalassemie is een afwijking in een of meer van deze vier alfaglobinegenen. Het gevolg is een verminderde synthese van alfaketens. Er zijn verschillende mogelijkheden, te weten:

- deletie van één of twee genen, leidend tot alfathalassemie-trait;
- deletie van drie alfagenen, leidend tot de zogeheten HbH-ziekte, waarbij de vrije bètaketens associëren tot een tetramere hemoglobine (β_4). In de perinatale periode vormen zich vooral tetrameren van gammaketens: Hb-Barts. Door het tekort aan alfaketens is er een tekort aan alle normale (alfakettenbevattende) hemoglobinen (HbA₁, HbA₂, HbF). De genoemde tetrameren zijn onstabiel, denatureren en vormen neerslagen die weer zichtbaar zijn als Heinz-lichaampjes;
- deletie van vier alfagenen is niet met het leven verenigbaar en leidt tot dood in utero door hydrops fetalis.

Kliniek en laboratoriumonderzoek. Alfathalassemie komt vooral voor in Zuidoost-Azië en China, bij bepaalde Arabische en Joodse bevolkingsgroepen en verder in veel geringere mate in het Middellandse-Zeegebied. In West- en Noord-Europa is de afwijking zeldzaam. Patiënten met een deletie van een of twee alfagenen zijn volledig gezond, maar hebben een licht microcytair hypochroom bloedbeeld met sporadische Heinz-insluitlichaampjes. Het aantal erythrocyten is vaak verhoogd, het HbA₁- en HbF-gehalte in de erythrocyten vaak verlaagd. De diagnose kan worden gesteld door middel van familieonderzoek en tegenwoordig ook op DNA-niveau. Patiënten met een HbH-ziekte hebben een matig ernstige anemie, een geringe icterus en een wisselende hepatosplenomegalie.

Therapie. Patiënten met een deletie van een of twee alfagenen behoeven nimmer therapie. Bij de HbH-ziekte is splenectomie zelden geïndiceerd. Goede behandeling van infecties en correctie van de bloedarmoede door middel van transfusies zijn zeer belangrijk. Bij dreigende hemosiderose moet ijzeronttrekkings-therapie worden gegeven.

Sikkelcelanemie

Bij sikkelcelanemie wordt ten gevolge van een mutatie een afwijkende bètaketen gesynthetiseerd, waarin op positie 6 het glutaminezuur is vervangen door valine ($\alpha_2\beta^s_2$). Deze kleine afwijking heeft dramatische klinische gevolgen. Het bij lage zuurstofspanning aanwezige deoxy-HbS heeft een sterke neiging tot (uiteindelijk irreversibele) polymerisatie. Daardoor worden de erythrocyten vervormd tot sikkelvormige cellen, drepanocyten, die zeer slecht vervormbaar zijn en daardoor aanleiding kunnen geven tot obstructie van de microcirculatie (zie plaat 8.1). Tevens worden ze versneld afgebroken in de milt. De ziekte komt veel voor in tropisch Afrika. Als gevolg van de slavenhandel wordt de anemie ook veel gezien in de Verenigde Staten, Curaçao en Suriname. De overerving is autosomaal recessief.

Kliniek. In tabel 8.13 wordt een overzicht gegeven van de klinische verschijnselen van sikkelcelanemie. Bij de homozygote

vorm is altijd sprake van een zeer ernstige ziekte; de patiënten overlijden meestal op jeugdige leeftijd. Soms ziet men minder ernstige vormen van de homozygote sikkelcelziekte, bijvoorbeeld als gevolg van een eveneens aanwezige bètathalassemitrait. Door de verminderde synthese van alfa-ketens wordt dan ook minder HbS ($\alpha_2\beta_2^S$) gemaakt. Genen die aanleiding geven tot een verhoogde HbF-productie (zoals bij bètathalassemie) werken ook mitigerend op de sikkelcelziekte doordat HbF de polymerisatie van HbS remt. Als gevolg van hemolyse ziet men een ernstige bloedarmoede en icterus. De lever en de milt zijn aanvankelijk sterk vergroot; door infarcering en vervolgens miltatrofie kan de milt zeer klein worden.

Ook bij deze patiënten treden, waarschijnlijk vaak als gevolg van parvovirusinfecties, aplastische crises op. Deze moeten worden onderscheiden van de zogenoemde *vaso-occlusieve crises* (zie tabel 8.13), die het gevolg zijn van intravasculaire aggregatie van sikkelcellen, met obstructie van microcirculatie en infarcering van het achterliggende weefsel. Ze worden uitgelokt door infectie en dehydratie. De patiënt heeft koorts en vaak hevige pijn in onderarmen en onderbenen, in de rug of thoracaal. De bloedarmoede verergert meestal niet, dit in tegenstelling tot de aplastische crisis.

De patiënten zijn zeer gevoelig voor infecties, die vaak optreden in geïnfarceerde gebieden. Berucht is de osteomyelitis ten gevolge van een *Salmonella*-infectie. Ulcera cruris zijn ook bij deze hemoglobinoopathie een frequente complicatie. De infarcering kan worden bevorderd door zuurstoftekort, zoals dat voorkomt in vliegtuigen die op grote hoogte vliegen en die onvoldoende zijn aangepast in de vorm van een drukcabine. In dat geval kunnen bij uitzondering ook bij heterozygoten klachten ontstaan.

Heterozygote HbS zou bescherming bieden tegen malaria tropica. Door dit selectievoordeel heeft het sikkelcelgen zich kunnen handhaven in de betreffende populaties. In het uitstrijkpreparaat zijn er meestal sikkelcellen. De diagnose wordt met grote zekerheid gesteld door de sikkelvorming te intensiveren met een reducerende stof, bijvoorbeeld dithioniet. Als uiting van functionele asplenie ziet men veelal kerninsluitels en andere vorm-

Tabel 8.13 Klinische verschijnselen van sikkelcelanemie.

<i>acut</i>	<i>chronisch</i>
vaso-occlusieve crisis in:	– anemie/groeiachterstand
– skelet (meest frequent)	– osteomyelitis
o.a. hand-voetsyndroom	– ‘viswervels’
– hersenen: infarct	– heupkopnecrose
– longen: acute chest syndrome	– retina-afwijkingen
– abdomen: DD acute buik!	– pulmonale hypertensie
– milt: infarct/sekwestratie	– congestieve cardiomyopathie
– nieren: hematurie	– functionele asplenie
	– tubulaire nefropathie waardoor isosthenurie
	– nierpapilnecrose
	– ulcera cruris

sels in de erythrocyten (Howell-Jolly-lichaampjes, ringen van Cabot; zie plaat 8.1). Elektroforetisch kan HbS gemakkelijk worden aangetoond.

Therapie. Een oorzakelijke behandeling bestaat niet. Er is extra foliumzuur nodig in verband met het verhoogde verbruik. Het voorkomen van crises is belangrijk; extreme lichamelijke inspanning moet worden vermeden. Men behandelt infecties onmiddellijk. Vaso-occlusieve crises worden behandeld met pijnstilling en rehydratie (tabel 8.14). Het nut van zuurstoftoediening is twijfelachtig. Eventueel geeft men bloedtransfusies (zelden). Bij functionele asplenie zijn vaccinaties geïndiceerd (zie hiervoor). Omdat een hoog HbF ten dele beschermend werkt tegen de polymerisatie van HbS (zie hiervoor), heeft men getracht het percentage HbF te verhogen, bijvoorbeeld door behandeling met erythropoëetine of milde cytostatica (hydroxyureum). De resultaten zijn vooralsnog niet overtuigend.

Tabel 8.14 Behandeling van een sikkelcelcrisis.

- intraveneus vocht
- pijnstilling (morfinomimetica)
- antibiotica bij (vermoeden van) infecties
- zuurstof (waarde onduidelijk)
- (wissel)transfusie* alléén bij:
 - crise in de longen
 - crise in de milt
 - crise niet reagerend op bovengenoemd beleid

* Profylactische transfusie: preoperatief en ante partum alleen indien Hb < 4 mmol/l.

Andere erfelijke hemoglobineafwijkingen

Er zijn zeer veel hemoglobinevarianten beschreven. Steeds is er sprake van een vervanging van één aminozuur in de alfa- of bètapolypeptidenketen. Deze varianten geven slechts aanleiding tot klinische symptomen wanneer de veranderde aminozuursamenstelling invloed heeft op de oplosbaarheid, de stabiliteit of de zuurstofaffiniteit van het hemoglobinemolecuul. Sommige varianten leiden tot een verhoogde methemoglobinevorming (HbM).

De bovenbeschreven hemoglobinoopathieën betreffen afwijkingen in het globinegedeelte van het molecuul. Er zijn ook ziekten waarbij een stoornis bestaat in de biosynthese van de porfyriering en het haem: de porfyrieën. Van deze ziekten is een zeer breed spectrum van biochemische en klinische varianten beschreven. De geringe anemie is bij deze syndromen van ondergeschikt belang. De porfyrieën worden beschreven in paragraaf 21.5.

Auto-immuunhemolytische anemie (AIHA)

Voor een uitvoerige bespreking van de erythrocytenantigenen, de verschillende typen antistoffen en de detectiemethoden in vitro wordt verwezen naar paragraaf 5.6.

De AIHA wordt ingedeeld in twee grote groepen (tabel 8.15).

Tabel 8.15 Vergelijking van de belangrijkste vormen van auto-immuunhemolytische anemie (AIHA).

	AIHA door warmteautoantistoffen	AIHA door koudeautoantistoffen
immunoglobulineklasse	– IgG (soms: IgA, IgM)	– IgM
werkzame temperatuur	– 37°C	– variabel, 4-37°C
meest voorkomende antigenspecificiteit	– resus(gerelateerde) antigenen	– I-antigeen
directe Coombs-test	– IgG-positief (complement)	– complementpositief
geassocieerde ziekten	– auto-immuunziekten – lymfoproliferatieve ziekten	– mycoplasma – EVB (polykloonaal) – lymfoproliferatieve ziekten (monokloonaal)
klinisch beeld	– extravasale hemolyse	– intravasale hemolyse – intravasale agglutinatie
therapie	– corticosteroiden – splenectomie – immuunsuppressiva – cytostatica	– vermijden kou – cytostatica – plasmaferese

AIHA door warmteautoantistoffen

Deze antistoffen zijn meestal IgG, soms echter IgA en/of IgM. Ze zijn vaak gericht tegen antigenen behorend tot het resusbloedgroepsysteem. Ze ontstaan nogal eens in het kader van gegeneraliseerde of orgaanspecifieke auto-immuunziekten (SLE, auto-immuunthyreoiditis, pernicioze anemie), lymfoproliferatieve ziekten en soms solide tumoren. Meestal wordt echter geen begeleidende ziekte gevonden. Bij combinatie met andere auto-immuunziekten van het bloed, zoals auto-immuun-trombocytopenie en/of auto-immuunneutropenie, spreekt men van het syndroom van Evans.

De met IgG beladen erythrocyten worden gebonden en vervolgens beschadigd en/of gefagocyteerd door miltmacrofagen, die een receptor hebben voor het Fc-deel van het IgG-molecuul. Door beschadiging ontstaan kleine bolvormige erythrocyten: de verworven sferocytose. Er is dus sprake van een extravasculaire hemolyse met de bekende symptomen: wisselend ernstige anemie en icterus, splenomegalie, hyperbilirubinemie, laag haptoglobine, verhoogd LDH en urobilinurie. Specifiek voor deze vorm van hemolytische anemie is het circuleren van met IgG-autoantistoffen gesensibiliseerde erythrocyten. Deze kunnen worden aangetoond met behulp van de *directe antiglobulinetest* (Coombs-test). De antistoffen zijn vaak ook in het serum aantoonbaar.

Therapie. De hoeksteen van de therapie wordt nog steeds gevormd door corticosteroiden. Ze remmen niet alleen de fagocytose in de milt, maar onderdrukken ook de vorming van de IgG-erythrocytantistoffen. Bij falen van deze therapie is splenectomie geïndiceerd. De resultaten van behandeling met het immuunsuppressieve middel ciclosporine A lijken veelbelovend. De antistofvorming kan men soms onderdrukken met antimetaboliëten zoals azathioprine, en cytostatische middelen zoals cyclofosfamide.

AIHA door koudeautoantistoffen

Deze autoantistoffen zijn vrijwel altijd IgM en frequent gericht tegen het bloedgroep-I-antigeen. Bij oudere mensen is er vaak sprake van een monokloonaal IgM, al of niet in het kader van een

klinisch manifeste lymfoproliferatieve ziekte. De antistoffen kunnen ook ontstaan (en tijdelijk aanwezig zijn) in het kader van een infectieziekte, in het bijzonder *Mycoplasma pneumoniae*-infecties en Epstein-Barr-virusinfecties, en zijn dan polykloonaal. De antistoffen binden optimaal aan erythrocyten bij lage temperaturen. Dit kan in vivo gebeuren op plaatsen waar de temperatuur lager is dan de kerntemperatuur (vingers, tenen, oorlel, neus enzovoort). Binding van deze IgM-autoantistoffen kan twee gevolgen hebben: agglutinatie van erythrocyten in kleine bloedvaten, leidend tot *paroxismale koude acrocyanose*, en intravasale hemolyse, na binding en activatie van complement. Men spreekt dan van *koudeagglutinatieziekte*. Bij deze patiënten vindt men alle tekenen van intravasale hemolyse: hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie, een laag tot afwezig haptoglobine en hyperbilirubinemie. De milt is niet vergroot. Het complement op de erythrocyt kan met de directe antiglobulinetest worden aangetoond. Zeldzaam zijn niet-complementbindende IgA-antistoffen die alléén koudeagglutinatie kunnen veroorzaken, zonder hemolyse.

Therapie. Het vermijden van koude is een belangrijke maatregel. Omdat het hier voornamelijk een intravasale hemolyse betreft, hebben corticosteroiden en splenectomie weinig waarde. De therapie is vooral gericht op het onderdrukken van de aanmaak van de antistoffen, meestal met behulp van cytostatische middelen. Er wordt wel geadviseerd deze patiënten geen plasmabevattende bloedproducten toe te dienen, omdat die de hemolyse zouden kunnen versterken door aanbieding van verse complementfactoren. De juistheid van dit advies is echter nog nooit overtuigend onderbouwd. Bij zeer therapieresistente vormen kan verwijdering van het IgM door plasma-uitwisseling een tijdelijke verbetering tweebrengen.

AIHA door bifasische hemolysinen

Er bestaat ook een AIHA door koudeantistoffen van het IgG-type die frequent gericht zijn tegen het bloedgroep-P-antigeen. Men noemt ze bifasisch omdat ze in een hemolysetest optimaal aantoonbaar zijn door eerst bij 0-4°C en daarna bij 37°C te incuberen. Vroeger zag men deze vorm vaak bij tertiaire lues, tegen-

woordig als passagère fenomeen na virale infecties, in het bijzonder op de kinderleeftijd. Er is vooral een door koude uitgelokte intravasale hemolyse en weinig of geen acrocyanose.

Traumatische hemolyse

Traumatische hemolytische anemie is een vorm van intravasculaire hemolyse door mechanische destructie van rode cellen in de circulatie. Dit kan plaatsvinden in gebieden met een hoge turbulente bloedstroom, zoals in maligne tumoren, reuzenhemanangiomen en rond aortaklepstenosen en kunstkleppen. De hemolyse kan ook optreden als rode cellen gebieden passeren waar vaatwandbeschadiging bestaat en/of intravasale stolling plaatsvindt, zoals bij het hemolytisch-uremisch syndroom en bij trombotische trombocytopenische purpura. Zeldzaam is de zogenoemde marshemoglobinurie die soms ontstaat bij atleten en soldaten na langdurig lopen. Men denkt dat er in de hielen van de patiënten een mechanische beschadiging van erythrocyten ontstaat door de looptechniek. In al deze gevallen van traumatische hemolyse is er sprake van intravasale hemolyse. Karakteristiek zijn de in het perifere bloed aanwezige gefragmenteerde erythrocyten (fragmentocyten of schistocyten; zie plaat 8.1).

Hemolyse ten gevolge van infectie

Bij sommige infecties is intravasale hemolyse een opvallend verschijnsel. Het meest frequent komt het voor bij *malaria*, waarbij de erythrocyten die vol parasieten zitten gemakkelijk worden afgebroken. In extreme gevallen leidt dit tot de zogeheten zwartwaterkoorts. *Clostridium perfringens* secerneert een toxine (fosfolipase) die door beschadiging van de fosfolipiden in de rode celmembraan intravasale hemolyse kan veroorzaken. Andere bacteriën kunnen antigenen activeren (T-antigeen) waartegen bij iedereen antistoffen in het bloed voorkomen.

Kernpunten

- Forse hemolyse veroorzaakt icterus.
- Een groot deel van de hemolytische anemieën wordt veroorzaakt door erfelijke afwijkingen van de erythrocyt (membraan – intra-erythrocytaire enzymen – hemoglobine).
- Sikkelcelanemie wordt veroorzaakt door een puntmutatie in het bètaglobinegen.
- Vaso-occlusieve crises domineren het klinische beeld van de sikkelcelziekte en veroorzaken aanzienlijke chronische schade.
- Bij thalassemie is er een dysbalans in de productie van de alfa- en bètaglobineketens.
- De directe antiglobulinetest (Coombs-test) is essentieel voor het aantonen van een auto-immuunhemolytische anemie.

8.2.6 Anemie – diagnostiek

Na de uitvoerige beschrijving van alle soorten bloedarmoede is het goed ‘terug te gaan naar de praktijk’. De diagnostiek bij de patiënt met anemie leent zich uitstekend voor een systematische benadering. In 75 tot 80% van de gevallen is reeds een diagnose mogelijk op basis van een zorgvuldige anamnese, lichamelijk onderzoek en relatief eenvoudig laboratoriumonderzoek zoals het bekijken van een uitstrijkje van het perifere bloed (erythrocytenvorm, -grootte, kleurbaarheid, insluitsels, witte cellen, bloedplaatjes), het bepalen van de rodecelindices en het aantal trombocyt en leukocyten (met differentiatie). Essentieel is de bepaling van het reticulocytenaantal, dat zeer belangrijke informatie verschaft over een al of niet adequate erythrocytenaanmaak.

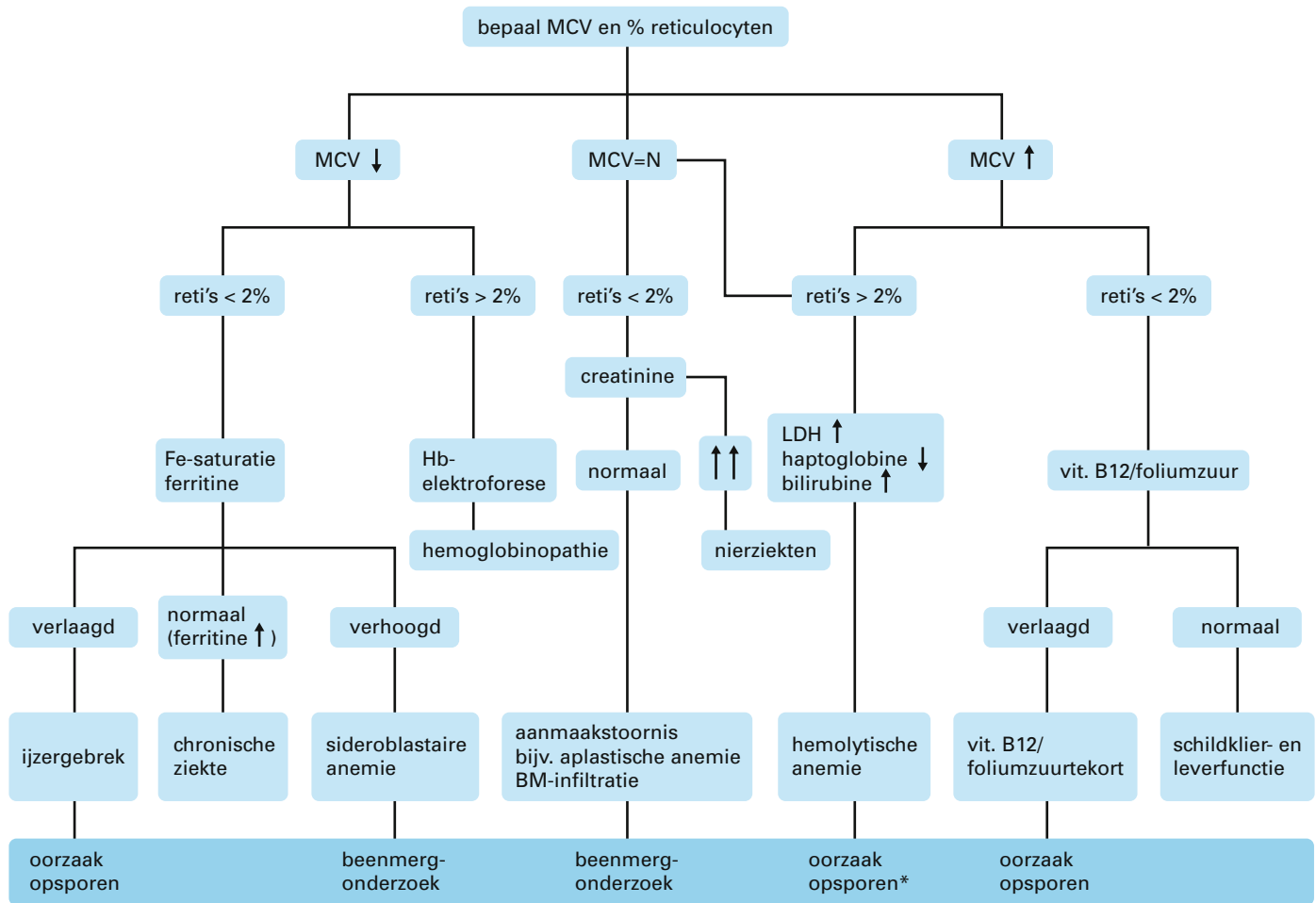
Een ‘beslisboom’, uitgaande van MCV en reticulocytenaantal wordt weergegeven in figuur 8.10. *Plaat 8.1* geeft een overzicht van de belangrijkste vormafwijkingen van de erythrocyten.

Bij het vermoeden van ijzergebrek bepaalt men het serumijzer en de ijzerbindingscapaciteit en berekent hieruit het ijzerverzadigingspercentage. Het serumferritine is een goede maat voor de lichaamsvoorraad van het ijzer (zie ook tabel 8.6). Bij het vermoeden van hemolyse onderzoekt men de urine (urobiline) en bepaalt het plasmabilirubine, haptoglobine en LDH. Verdere diagnostiek naar de oorzaak van de hemolyse kan bestaan uit de directe antiglobulinetest, Hb-elektroforese, bepaling van erythrocytaire enzymen, osmotische resistentie, PNH-tests en extra zorgvuldig zoeken naar fragmentocyten in de bloeduitstrijk. Bij macrocytaire anemieën meet men foliumzuur- en vitamine-B12-spiegels. Een vitamine-B12-spiegel < 150 pmol/l is sterk verdacht voor een tekort; bij spiegels > 250 à 300 pmol/l is er waarschijnlijk geen tekort. Daartussen is een vitamine-B12-tekort zeker niet uitgesloten doordat het gemeten ‘totaal B12’ geen goede afspiegeling is van het biologisch relevante holotranscobalamine-2. Een ‘normale’ spiegel sluit een folaattekort kort tevoren niet uit doordat folaatspiegels snel kunnen normaliseren, bijvoorbeeld door ziekenhuisvoeding. Hypersegmentatie van neutrofiële granulocyten is een belangrijke aanwijzing voor het bestaan van een folaat- of vitamine-B12-tekort. Slechts in specifieke gevallen is het nodig beenmerg te onderzoeken (vooral bij aanmaakstoornissen) of de overlevingsduur van erythrocyten te bepalen.

Kernpunten

Hoekstenen van de anemiediagnostiek:

- anamnese;
- lichamelijk onderzoek;
- uitstrijk van perifeer bloed;
- MCV;
- reticulocytenaantal.



Figuur 8.10 Algoritme bij de diagnostiek van anemie, uitgaande van het MCV (mean cell volume) van de erythrocyten en het percentage reticulocyten (reti).

8.2.7 Maligne erythrocytafwijkingen

Polycytemie en acute erytroblastaire leukemie (AML-M6) worden beschreven in paragraaf 9.4 en 9.2.

8.3 Leukocyten

8.3.1 Inleiding

De leukocyten kunnen in drie hoofdgroepen worden ingedeeld: granulocyten, lymfocyten en monoccyten. De granulocyten zijn weer onder te verdelen in neutrofiële, eosinofiele en basofiele granulocyten. Het totale aantal leukocyten in het perifere bloed varieert tussen $4,0$ en $10,0 \times 10^9/l$. Tabel 8.16 toont de normale verdeling van de leukocytensoorten in het perifere bloed.

De *neutrofiële granulocyt* heeft een diameter van $12-14 \mu$. De kern heeft meestal twee tot vijf kernlobben die met elkaar zijn verbonden door dunne chromatinebruggen (de segmentkernigen). Jonge neutrofiële granulocyten hebben een kern die niet

uit verschillende lobben bestaat, maar de vorm heeft van een staaf (de staafkernigen). In panoptische kleuring is het cytoplasma lichtroze en bevat vele, zeer fijne, roodviolette korreltjes, gelijkmatig over de cel verdeeld. In bepaalde ziektegevallen zijn de korrels grover en donkerder gekleurd; men spreekt dan van *toxische korreling*. Dit ziet men vooral bij ernstige bacteriële infecties. Bij myelodysplasie en acute myeloblastenleukemie is er soms juist ontkorreling van de neutrofiële granulocyten. Bij vrouwen hebben sommige neutrofiële segmentkernige granulocyten een zeer klein, trommelstokvormig aanhangsel, dat het geslachtschromatine bevat ('drumsticks'). Een niet zo zelden voorkomende dominant erfelijke afwijking van de granulocyten is de *kernanomalie van Pelger-Huet*. Bij deze stoornis hebben

Tabel 8.16 Normale verdeling leukocyten in bloed.

granulocyten	neutrofiel	40-75% (-staven 1-4%)
	eosinofiel	1-6%
	basofiel	< 1%
lymfocyten		20-40 %
monocyten		2-10 %

de granulocyten hoogstens twee kernlobben. Soms lijkt de kern op een bril, soms op een pinda. Klinisch heeft deze afwijking geen betekenis. Bij patiënten met acute leukemie en myelodysplasie ziet men soms een beeld dat hier sterk op lijkt, de zogenoemde pseudo-Pelger-Huet-afwijking. Bij ernstige bacteriële infecties ziet men soms blauwe insluitsels in het cytoplasma van de granulocyten: de *Döhle-lichaampjes* (aggregaten van endoplasmatisch reticulum). Daarnaast is er dan vaak vacuolisatie en de bovengenoemde toxische granulatie.

De *eosinofiele granulocyt* (diameter circa 16 μ) heeft meestal een kern die uit niet meer dan twee lobben bestaat. Het cytoplasma bevat vele, betrekkelijk grote, goed begrensde korrels die roodoranje van kleur zijn.

De *basofiele granulocyt* (ongeveer even groot als de eosinofiele granulocyt) bevat betrekkelijk weinig, maar vaak zeer grove donkerblauwe korrels die de kern overdekken.

De *lymfocyten* zijn cellen die iets groter zijn dan de erythrocyten, circa 9 μ . De kern is meestal rond, soms aan één kant iets ingebocht, met een grove chromatinestructuur. Meestal is slechts een smalle rand cytoplasma zichtbaar, die varieert van licht- tot vrij donkerblauw. Soms ziet men lymfocyten met wat meer cytoplasma en enkele grove, glanzende rode korrels in het cytoplasma ('large granular lymphocytes'). Deze behoren waarschijnlijk tot de zogenoemde 'natural killer'-cellen (NK-cellen). T- en B-lymfocyten zijn morfologisch niet van elkaar te onderscheiden. De *monocyten* zijn 15 tot 20 μ in diameter. De kern is rond of niervormig, met een fijne chromatinestructuur. Het cytoplasma is dof grauwblauw, bevat soms vacuolen en heeft een zeer fijne rode korreling. Een enkele maal ziet men in het perifere bloed ook plasmacellen, ellipsvormig, met een excentrisch gelegen kern die vaak een radstructuur van de chromatinebrokken vertoont. Rondom de kern is een heldere zone. Het cytoplasma is diepblauw. Wat vaker ziet men overgangsvormen tussen lymfocyt en plasmacel: de zogenoemde lymfoplasmocytoïde lymfocyten.

8.3.2 Aanmaak – kinetiek – functie

Terwijl er reeds vroeg in de ontwikkeling een aparte lymfoïde differentiatielijn ontstaat, hebben granulocyten en monocyten een gemeenschappelijke gecommiteerde stamcel: de CFU-GM (zie figuur 8.1). Groeifactoren die van belang zijn voor verdere groei en differentiatie van de myeloïde reeks zijn vooral GM-CSF, G-CSF en M-CSF. De eosinofiele en basofiele lijnen splitsen zich waarschijnlijk al vroeg af. Interleukine-5 speelt een rol bij de eosinofiëleontwikkeling. In het beenmerg is de myeloblast de vroegst herkenbare granulocytenvoorloper. Via de tussenstadia promyelocyt-myelocyt-metamyelocyt-staafkernige ontstaat in ongeveer zeven dagen ten slotte de rijpe granulocyt. Tijdens deze ontwikkeling wordt de kern kleiner en is uiteindelijk gesegmenteerd, verdwijnen zichtbare nucleoli en ontstaan korrels in het cytoplasma. Celdeling vindt plaats tot en met het stadium van de myelocyt, daarna is er nog slechts uitrijping. Het grootste deel van de witte cellen in het beenmerg bestaat uit neutrofiële granulocyten met hun voorlopers. Slechts een klein deel van de voorlopercellen ontwikkelt zich tot eosinofiele en baso-

fiele granulocyten. Deze zijn echter wel al vanaf het promyelocytstadium als zodanig te herkennen. De monoblast, die zich in drie tot vier dagen via promonocyt tot monocyt ontwikkelt, is in het beenmerg moeilijk te herkennen. Rijpe monocyten circuleren drie tot vier dagen in het bloed, waarna ze in de weefsels uitrijpen tot macrofagen, die een levensduur van enkele maanden hebben. Rijpe granulocyten blijven nog drie tot vijf dagen in het beenmerg, waar ze de zogenoemde 'storage pool' vormen, een buffervoorraad die, indien nodig, snel gemobiliseerd kan worden. Deze storage pool is vele malen groter dan de hoeveelheid granulocyten in de bloedbaan, waarvan bovendien ongeveer de helft tegen de vaatwand ligt (marginale pool). Bij bloedonderzoek wordt dus ongeveer 50% van de intravasale granulocyten niet geteld. Rijpe granulocyten verblijven zes à zeven uur in de bloedbaan, die ze via diapédese verlaten; in de weefsels gaan ze waarschijnlijk na drie à vier dagen te gronde. De verdeling van de granulocyten over de verschillende compartimenten wordt door vele factoren beïnvloed. Zo veroorzaakt adrenaline een stijging van het aantal circulerende granulocyten door vermindering van de marginatie. Corticosteroiden mobiliseren de storage pool en remmen het uitreden van de granulocyten naar de weefsels.

Over de regulatie van de ontwikkeling van lymfocyten door groeifactoren is veel minder bekend dan over granulocyten en monocyten. Wel zijn de verschillende tussenstadia goed te onderscheiden met behulp van monoklonale antistoffen gericht tegen de oppervlakteantigenen die in de verschillende differentiatiestadia tot expressie komen.

De verschillende typen leukocyten hebben ook verschillende functies. De neutrofiële granulocyten en de monocyten-macrofagen (samen vaak aangeduid als *fagocyten*) spelen als fagocyterende cellen een belangrijke rol in de (niet-specifieke) afweer tegen vooral bacteriële en schimmelinfecties. Monocyten-macrofagen hebben het vermogen antigeen te presenteren aan lymfocyten en zijn daardoor tevens van groot belang voor het op gang brengen van de specifieke immunrespons.

Hoewel *eosinofiele granulocyten* evenals neutrofiële granulocyten het vermogen hebben tot chemotaxie, fagocytose en bacteriedoding, is een betekenis voor de afweer tegen bacteriële infecties minder duidelijk. Eosinofielen zijn wel van groot belang voor de afweer tegen parasitaire infecties. Ze hebben namelijk het vermogen parasieten te doden die met IgE-antistoffen zijn beladen.

Basofiele granulocyten en hun weefselequivalent, de mestcel, spelen een belangrijke rol bij de zogenoemde type-I-allergische reacties. Basofielen en mestcellen bevatten zeer veel histamine en hebben op hun oppervlak receptoren voor IgE. Antigenen die met IgE reageren op het oppervlak van basofielen en mestcellen, induceren een krachtige histaminerelease die verantwoordelijk is voor een deel van de allergische verschijnselen, zoals vaatverwijding en verhoogde doorlaatbaarheid. Voorts bevatten basofielen veel heparine, dat de stolling in het ontstoken gebied tegengaat.

Lymfocyten zijn van groot belang voor de cellulaire en humorale immuniteit. In tegenstelling tot de fagocyterende cellen beschikken lymfocyten over specificiteit, geheugen en over het vermogen onderscheid te maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde antigenen.

8.3.3 Leukocyten – pathologie

Afwijkingen in de leukocyten kunnen grofweg worden ingedeeld in drie grote groepen:

- afwijkingen in het aantal;
- stoornissen in de functie;
- maligne proliferatie van witte cellen of hun voorlopers.

Deze laatste groep ziekten (leukemieën, non-hodgkinlymfomen enzovoort) vormt een zeer belangrijk onderdeel van de klinische hematologie en wordt besproken in hoofdstuk 9.

Afwijkingen van het leukocytenaantal

Het is gebruikelijk te spreken van een leukopenie indien het aantal leukocyten kleiner is dan $4 \times 10^9/l$, en van een leukocytose indien het aantal hoger is dan $10 \times 10^9/l$. Deze begrippen hebben echter beperkte waarde omdat ze niet aangeven welk type leukocyt is toe- of afgenomen. Voorkeur verdienen derhalve de begrippen neutropenie, respectievelijk neutrofilie, lymfocytopenie, lymfocytose, eosinofilie, monocytopenie enzovoort.

Neutropenie

Men spreekt van neutropenie bij een granulocytenaantal $< 1,8 \times 10^9/l$. Een neutropenie leidt tot een verhoogd risico op vooral bacteriële infecties, zeker als het aantal granulocyten kleiner is dan $0,5 \times 10^9/l$ en er tevens een monocytopenie bestaat. Soms is de neutropenie geen weerspiegeling van een lichaamstekort aan neutrofielen, maar berust dan op een toegenomen marginatie van de neutrofielen: pseudo-neutropenie. Deze afwijking wordt vaak waargenomen bij mensen van Afrikaanse origine. Er is dan geen gestoorde afweer. Tabel 8.17 geeft een overzicht van de verschillende oorzaken van neutropenie. De genoemde oorzaken voor een aanmaakstoornis in de granulocyten leiden meestal tot een gestoorde aanmaak van verscheidene bloedcellijnen (erythrocyten, trombocyten enzovoort).

Tabel 8.17 Oorzaken neutropenie.

verminderde aanmaak

- stamcelafwijkingen (aplastische anemie, cyclische neutropenie, congenitale neutropenie, myelodysplasie)
- beenmerginfiltratie
- straling/cytostatica
- vitamine-B12-/foliumzuurdeficiëntie
- geneesmiddelen (amidopyrine, sulfonamiden, thyreostatica)

verhoogd verbruik/destructie

- infecties (bacterieel/viraal)
- splenomegalie (hypersplenie)
- autoantistoffen (LE, aids)
- geneesmiddelen (immunologisch: penicillinen)

gestoorde release uit beenmerg

- ‘lazy leukocyte’-syndroom

Cyclische neutropenie kent zowel een erfelijke als een verworven vorm. Door een onduidelijke oorzaak is er een cyclische activiteit van een vroege stamcel. Omdat van alle bloedcellen de levensduur van granulocyten verreweg de kortste is, uit deze stoornis zich in het perifere bloed voornamelijk in een neutropenie die zich met intervallen van 14 à 30 dagen manifesteert. Er zijn echter ook subtiele fluctuaties in het aantal reticulocyten, erythrocyten en bloedplaatjes aantoonbaar. Tijdens de dieptepunten van de neutropenie, die meestal slechts enkele dagen duurt, kunnen zich (soms zeer ernstige) infecties voordoen. Behandeling met G-CSF heeft geen invloed op de periodiciteit, wel op het aantal neutrofielen.

Geneesmiddelen kunnen een stoornis in de aanmaak van de granulocyten bewerkstelligen door een direct toxisch effect (waarbij de dosis de ernst bepaalt) of via een immunreactie. Voor toxische effecten is elk mens min of meer gevoelig. De immuungemedieerde vorm daarentegen is veel zeldzamer. In dat geval kan een zeer geringe hoeveelheid van een geneesmiddel een ernstige daling van het aantal granulocyten veroorzaken en aanleiding geven tot een beeld dat in de literatuur wordt beschreven als *agranulocytose* (gedefinieerd als een neutrofielenaantal $< 0,1 \times 10^9/l$). Berucht in dit verband zijn vooral amidopyrine (pyramidon), sulfapreparaten en thio-ureumderivaten (carbimazol). Het betreft hier mogelijk een antistofafhankelijke immunologische reactie, waarvoor verschillende mechanismen gepostuleerd zijn. Vaak hebben de patiënten het betrokken geneesmiddel wel eens eerder gebruikt; dit heeft dan geleid tot vorming van antistoffen die bij herhaald contact versneld en in grote hoeveelheden worden gevormd. De agranulocytose leidt tot een ernstig klinisch beeld: de patiënten worden dikwijls acuut ziek met snel oplopende temperatuur en koude rillingen. Zij klagen over *keelpijn* en bij onderzoek vindt men een *necrotiserende angina* met zeer weinig weefselreactie in de omgeving. Doordat er geen granulocyten zijn, vindt er geen pusvorming plaats. Vaak zijn er ook elders in de mond ulceraties, soms ook anaal en vaginaal.

Bij *laboratoriumonderzoek* zijn er in de bloeduitstrijk weinig of geen granulocyten aantoonbaar. Het totaal aantal leukocyten is derhalve ook sterk gedaald (vaak $< 1 \times 10^9/l$). Het Hb en het aantal trombocyten zijn normaal. Op het hoogtepunt van de ziekte bevat het beenmerg vrijwel geen voorlopers van de myeloïde reeks, hoewel het aantal plasmacellen en lymfocyten vermeerderd is.

Vroeger overleed zeker driekwart van de patiënten, veelal als gevolg van de sepsis. Thans zijn door antibiotica de kansen beter geworden, hoewel het beloop ook nu nog zeer ernstig kan zijn, vooral wanneer er tevens een monocytopenie bestaat. Allereerst dient natuurlijk het voor de ziekte verantwoordelijke geneesmiddel te worden gestaakt. Verder is een goede behandeling van de secundaire infecties uiterst belangrijk. Bij de meeste patiënten wordt binnen zeven dagen na het staken van het betrokken geneesmiddel herstel van de beenmergactiviteit gezien. Dit resulteert in een monocytose en een granulocytose, met zeer veel jonge voorlopers in het perifere bloed. De plaats van G-CSF en/of GM-CSF in de behandeling van agranulocytose is nog onduidelijk.

Auto-immuunneutropenie kan geïsoleerd optreden of kan geas-

socieerd zijn met andere ziekten. Afhankelijk van de ernst van de aandoening gaat ze al of niet gepaard met recidiverende infecties. De autoantistoffen kunnen gericht zijn tegen rijpe granulocyten of granulocytenvoorlopercellen in het beenmerg. Deze laatste vorm, ook wel 'pure white cell aplasia' genoemd, zou veel ernstiger zijn. De eerste vorm veroorzaakt meestal weinig of geen klachten.

Neutrofilie of granulocytose

Hiervan spreekt men wanneer het aantal neutrofielen groter is dan $7 \times 10^9/l$. Neutrofilie is een symptoom, geen ziekte. Het berust op een stimulatie van de granulocytopoëse en/of een toegenomen release uit het beenmerg als reactie op infecties, ontstekingen, weefselverval (bijvoorbeeld myocardinfarct), metabole stoornissen, hormonale stimuli, acuut bloedverlies of ernstige hemolyse, geneesmiddelen of toxinen. Ook bij sommige maligniteiten komt neutrofilie voor (tabel 8.18). In veel van deze gevallen maakt de neutrofilie deel uit van de zogenoemde acute fasereactie, waarbij cytokinen (interleukine-1, interleukine-6, tumornecrosefactor) een zeer belangrijke rol spelen. Vooral interleukine-1 en TNF stimuleren de productie van G-CSF en GM-CSF. Bij acute bacteriële infecties ziet men vaak voorstadia van de granulocyten in het bloed verschijnen: linksverschuiving. Tevens is er dan toxische korreling en zijn er lichaampjes van Döhle zichtbaar. Soms worden er waarden bereikt van $50-100 \times 10^9/l$. Belangrijk is deze leukemoïde reactie te differentiëren van een chronische myeloïde leukemie (CML). Daarbij is de bepaling van het gehalte aan alkalische fosfatase in de leukocyten (*LAF-score*) van groot belang. Deze score is bij CML sterk verlaagd, maar bij een leukemoïde reactie juist verhoogd.

Monocytose en monocytopenie

Monocytose ($> 0,9 \times 10^9/l$) ziet men nogal eens in herstelfases van bacteriële infecties en granulocytopenieën, waarschijnlijk als uiting van een toegenomen, groeifactor-gemedieerde stimulatie van gemeenschappelijke voorlopercellen. Overige oorzaken zijn vermeld in tabel 8.19. Een monocytopenie ($< 0,2 \times 10^9/l$)

Tabel 8.18 Oorzaken van neutrofilie (granulocytose).

<i>primair</i>
– chronische myeloïde leukemie*
– andere myeloproliferatieve ziekten*
– erfelijke neutrofilie
– idiopathisch
<i>secundair</i>
– infectie
– stress (adrenaline)
– myocardinfarct
– niet-hematologische maligniteiten
– zonnesteek
– sterke algehele stimulatie beenmerg, zoals bij hemolyse
– (functionele) asplenie
– geneesmiddelen

* Zie hoofdstuk 9.

Tabel 8.19 Oorzaken van monocytose en monocytopenie.

<i>monocytose</i>	<i>monocytopenie</i>
<i>primair</i>	
– myelodysplasie (CMML)*	– aplastische anemie
– acute myeloïde leukemie (M5)*	– agranulocytose
	– haarcelleukemie*
<i>secundair</i>	
– herstelfase bacteriële infecties	
– herstelfase granulocytopenie	
– infecties met <i>Listeria</i> , mycobacteriën, <i>Brucella</i>	
– reumatoïde artritis	
– granulomateuze ziekten (sarcoïdose, ziekte van Crohn)	

* Zie hoofdstuk 9.

komt voor in het kader van een aplastische anemie en agranulocytose (tabel 8.19). Het is een opvallend verschijnsel bij een zeldzame maligne bloedziekte: de haarcelleukemie.

Lymfocytopenie en lymfocytose

De oorzaken van lymfocytopenie ($< 1,5 \times 10^9/l$) worden genoemd in tabel 8.20. Het is een zeer belangrijk symptoom bij een (gevorderde) infectie met het HIV dat specifiek een subpopulatie T-lymfocyten infecteert en te gronde richt (de zogenoemde CD4-positieve helper-T-cellen). Ook de oorzaken van lymfocytose ($> 4 \times 10^9/l$) zijn legio (tabel 8.20). Het is van belang deze reactieve lymfocytose te onderscheiden van een maligne proliferatie van min of meer normaal lijkende rijpe lymfocyten. Behalve morfologisch onderzoek beschikt men tegenwoordig over onmisbare hulpmiddelen: immunologisch onderzoek naar membraanmerkers en DNA-onderzoek naar herschikking van genen voor immunoglobulinemoleculen en T-cel-receptoren.

Tabel 8.20 Oorzaken van lymfocytose en lymfocytopenie.

<i>lymfocytose</i>	<i>lymfocytopenie</i>
<i>primair</i>	
– geleukemiseerde lymfoproliferatieve ziekten, o.a. chronische lymfatische leukemie, non-hodgkin-lymfoom, haarcelleukemie*	– HIV-infectie
	– acute (bacteriële) infecties
	– auto-immuunziekten
	– sommige congenitale immunodeficiënties
	– behandeling met corticosteroiden, cytostatica, bestraling
<i>secundair</i>	
– virale infecties (Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, hepatitis A en B)	– tuberculose

* Zie hoofdstuk 9.

Kwalitatieve afwijkingen van leukocyten

Sommige ziekten uiten zich alleen of voornamelijk in een gestoorde functie van de fagocyten (granulocyten en monocyt) of lymfocyten. Deze worden uitvoerig besproken in paragraaf 5.4.

Kernpunten

- Neutrofiële granulocyten en monocyt) zijn vooral belangrijk voor de afweer tegen bacteriën en schimmels.
- Lymfocyten verzorgen de humorale en cellulaire immuniteit.
- Agranulocytose (hoge koorts, keelpijn!) wordt vaak veroorzaakt door geneesmiddelen en is een levensbedreigend ziektebeeld.

8.4 Trombocyten

8.4.1 Aanmaak – kinetiek – functie

Trombocyten zijn kleine ovale schijfjes met een diameter van 2-4 μ . Ze worden gevormd door het uiteenvallen van rijpe megakaryocyten die ontstaan uit gecommiteerde stamcellen via megakaryoblasten (het eerst herkenbare stadium) en promegakaryocyten. Dit hele proces duurt vijf dagen en is uniek door de zogenoemde endomitose: DNA-replicatie zonder kerndeling. Doordat de hoeveelheid cytoplasma parallel aan de hoeveelheid DNA verdubbelt, ontstaan zeer grote polyploïde cellen (8N-32N; 2N is de hoeveelheid DNA in een normale diploïde cel), met enorme, vaak bizar gevormde celkernen, die zelfs bij geringe vergroting makkelijk herkenbaar zijn in het beenmerguitstrijkje. Na drie tot zes delingscycli begint de differentiatie, waarbij in het cytoplasma niet alleen specifieke korrels ontstaan, maar ook een netwerk van demarcatiemembranen, de begrenzing van de toekomstige bloedplaatjes. Na desintegratie van de megakaryocyt (waarbij duizenden trombocyten ontstaan) wordt de achterblijvende reuzenkern opgeruimd door macrofagen. Behalve de beide 'breedwerkende' groeifactoren interleukine-3 en GM-CSF, heeft ook interleukine-6 een belangrijke stimulerende werking op de trombopoëse. Daarnaast is er een homeostatisch mechanisme, waarbij het beenmerg langs humorale weg prikkels ontvangt om bij een toegenomen verbruik van trombocyten de productie te verhogen. De verantwoordelijke stof, 'trombopoëtiene', is recent geïdentificeerd. Het molecuul vertoont enige homologie met erythropoëtiene. De lever en de nier zijn mogelijk de fysiologische productieplaatsen.

Trombocyten verblijven ongeveer tien dagen in de circulatie, waar het normale aantal $150-350 \times 10^9/l$ bedraagt. Ze verdwijnen deels door verbruik bij het dichten van kleine vaatwandlaesies, deels doordat verouderde, functioneel minder actieve trombocyten worden gedestruëerd, normaliter waarschijnlijk vooral in de milt. Door onderzoek van met chroom of indium gelabelde trombocyten kan de overlevingsduur worden bepaald. De trombocyten spelen een belangrijke rol bij de hemostase.

8.4.2 Trombocytopenie

Men spreekt van trombocytopenie wanneer het aantal trombocyten lager is dan $150 \times 10^9/l$. Indien de trombocytenfunctie ongestoord is, ontstaat meestal pas bij $< 50 \times 10^9/l$ een hemorragische diathese van het purpuratype, die zich vooral uit in *petechieën* (kleine, speldenknopgrote bloedinkjes in huid, slijmvliezen en inwendige organen). Soms ziet men ook grotere intracutane bloedingen zonder huidzwellingen (*ecchymose*) of pijnlijke onderhuidse bloedingen mét zwelling: *hematomen*. Gezamenlijk vormen deze de symptomen van *trombocytopenische purpura*. Bij ernstige trombocytopenieën ontstaan epistaxis, tandvleesbloedingen, menorrhagieën, hematurie, melaena en retinabloedingen. Levensbedreigend zijn de intracranieële bloedingen.

De oorzaken van trombocytopenie kunnen in twee grote groepen worden onderverdeeld: 1 te geringe aanmaak, en 2 verhoogd verbruik.

Bij de differentiële diagnose is de bepaling van het aantal megakaryocyten in het beenmerg van grote betekenis. Dit aantal is bij een verhoogd verbruik vaak compensatoir toegenomen, evenals de megakaryocyt ploïdie. Bij een verhoogd verbruik en/of destructie van de plaatjes komen er grote hoeveelheden relatief jonge plaatjes in de circulatie. Omdat deze groter zijn dan normaal, is ook de bepaling van het volume van de trombocyten een diagnostisch hulpmiddel (MPV: mean platelet volume). Bepaling van de trombocytenoverlevingsduur is zelden noodzakelijk. Splenomegalie kan leiden tot trombocytopenie door pooling. In tabel 8.21 wordt een schematisch overzicht gegeven van de oorzaken van trombocytopenie.

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP, ziekte van Werlhof) wordt gedefinieerd als een trombocytopenie waarvoor geen exogene factoren of oorzakelijke ziekten verantwoordelijk

Tabel 8.21 Oorzaken van trombocytopenie.

verminderde aanmaak

- stamcelafwijkingen (aplastische anemie; myelodysplasie)
- beenmerginfiltratie
- straling/cytostatica
- vitamine-B12-/foliumzuurdeficiëntie
- geneesmiddelen (chlooramfenicol, fenylbutazon)

verhoogd verbruik/destructie

- autoantistoffen
 - primair (ITP)
 - secundair (LE, aids, lymfoproliferatieve ziekten)
- alloantistoffen
 - neonatale trombocytopenie
 - posttransfusiepurpura
- geneesmiddelenafhankelijke immuniteit (heparine, kinine, penicillinen, acetylsalicylzuur, goud)
- splenomegalie (hypersplenie)
- intravasale stolling
- massaal bloedverlies

kunnen worden gesteld, terwijl in het beenmerg een normaal of toegenomen aantal megakaryocyten aantoonbaar is. Het is dus een diagnose per exclusionem. ITP kan worden onderscheiden in een acute en een chronische vorm. De acute vorm komt vooral voor op de kinderleeftijd en wordt niet zelden voorafgegaan door een virale luchtweginfectie. Het is meestal een passagère aandoening waarbij spontaan herstel optreedt na enkele dagen tot maanden; ze recidiveert zelden. De chronische vorm komt vooral voor bij mensen tussen 20 en 40 jaar (maar ook bij ouderen!), bij vrouwen wat vaker dan bij mannen. Deze vorm begint vaak sluipend met een milde hemorragische diathese en kan jaren duren. ITP kan echter ook beginnen als een acute fulminante levensbedreigende hemorragische diathese. Bij lichamelijk onderzoek vindt men behalve de tekenen van hemorragische diathese weinig afwijkingen. De ernst van de bloeding is niet altijd gecorreleerd met het absolute aantal trombocyten, doordat er naast de trombocytopenie ook nog een trombocytopathie kan voorkomen. Bij ongeveer 70% van de ITP-patiënten vindt men trombocytgebonden autoantistoffen; bij een geringer percentage van de patiënten kan men deze antistoffen ook in het serum aantonen.

Therapie. Bij de behandeling laat men zich niet zozeer leiden door het trombocytengenetal, als wel door de ernst van de bloedingsneiging. Bij ITP zijn corticosteroïden nog steeds de therapie van eerste keus. Deze middelen kunnen worden gegeven per os (1 mg prednisolon per kg lichaamsgewicht per dag) of intraveneus (drie dagen 500 mg methylprednisolon, gevolgd door een orale onderhoudstherapie met lage doseringen prednisolon). In 70% van de gevallen heeft deze therapie effect, zij het veelal niet blijvend. Bij ernstige hemorragische diathese moet men dan overgaan tot splenectomie, waarmee in 75% van de gevallen een complete remissie wordt bereikt, maar ook dan slechts in ongeveer de helft van de gevallen permanent. Preoperatief moet men vaccineren (zie hiervoor). Intraveneus gammaglobuline geeft dikwijls een snel, maar tijdelijk effect en kan nuttig zijn bij de voorbereiding van operaties. Bij recidieven na splenectomie kan men behandeling met immuunsuppressiva overwegen. Het bestaan van bijmiltten moet worden uitgesloten.

Een belangrijke oorzaak voor een verhoogd verbruik van trombocyten is *diffuse intravasale stolling* (zie paragraaf 7.2). Trombocytopenie ziet men ook bij *trombotische trombocytopenische purpura* (TTP, ziekte van Moschcowitz), die wordt gekenmerkt door trombocytopenie, microangiopathische hemolytische anemie met fragmentocyten (zie plaat 8.1), nierfunctiestoornissen, wisselende cerebrale symptomen en hoge koorts. De ziekte ontstaat vaak na virale luchtweginfecties, maar wordt ook gezien tijdens zwangerschap, bij maligniteiten en tijdens behandeling met cytostatica. Men ziet de vorming van trombocytentrombi in arteriolen en kleine arteriën. Bij een deel van de patiënten berust de TTP op een door antistoffen veroorzaakt tekort van het von Willebrand-factor- (vWF-)klevende protease, waardoor grote vWF-multimeren ontstaan. Plasmaferese is de therapie van eerste keus en heeft de mortaliteit van 90% teruggebracht tot < 50%. Het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is misschien een variant van TTP, of wellicht een zelfstandige entiteit. Bij deze ziekte ontbreken de cerebrale symptomen en is de activiteit van het vWF-protease normaal. HUS wordt vaker bij kinderen gezien, niet zelden in aansluiting aan een enteritis veroor-

zaakt door toxische *E. coli*-stammen. TTP en HUS vallen tegenwoordig onder de noemer trombotische microangiopathie.

8.4.3 Trombocytose

Een reactieve trombocytose (waarden > 450 × 10⁹/l) ziet men regelmatig na grote bloedingen, na operaties, bij ijzergebrek en ontstekingen en bij sommige maligniteiten (tabel 8.22). Het mechanisme is niet geheel bekend. De trombocytose kan bijzonder sterk zijn na splenectomie (waarden tot ver boven 1000 × 10⁹/l). Soms vindt men dan ook spontane aggregatie van de trombocyten. De kans op het ontstaan van veneuze trombose en embolie is dan vergroot, zodat deze patiënten tijdelijk moeten worden behandeld met aggregatieremmers (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur). Daarnaast kent men het beeld van de essentiële trombocytemie, een stamcelafwijking die tot de myeloproliferatieve ziekten behoort. Evenals de uiterst zeldzame megakaryoblastenleukemie (AML-M7) wordt deze ziekte besproken in hoofdstuk 9.

Tabel 8.22 Oorzaken van trombocytose.

primair

- essentiële trombocytose*
- andere myeloproliferatieve ziekten*

secundair

- postoperatief
- na grote bloedingen
- (chronische) infecties
- Fe-gebrek
- niet-hematologische maligniteiten

* Zie paragraaf 9.4.

Kernpunten

- Trombocytopenie leidt tot purpura en (soms) tot slijmvliesbloedingen.
- Beenmergonderzoek is essentieel voor het differentiëren van trombocytopenie door gestoorde aanmaak en trombocytopenie door verhoogd verbruik en/of verhoogde afbraak.
- Bij auto-immuuntrombocytopenie is prednison de therapie van eerste keus.
- TTP heeft een hoge mortaliteit en moet zeer snel met plasmaferese worden behandeld.

8.5 Bloedtransfusies: indicaties en risico's

De moderne transfusiepraktijk bestaat uit de zogenoemde componententherapie: men transfundeert in plaats van 'vol' bloed slechts die component (bijvoorbeeld erythrocyten, plasmabe-

standdelen enzovoort) waaraan een tekort bestaat. Dit heeft een aantal redenen:

- optimaal gebruik van het schaarse donorbloed;
- de meest ideale bewaaromstandigheden zijn voor alle bestanddelen anders (plasma -30°C , trombocyten 22°C en erythrocyten 4°C). Tevens bevat vol bloed veel leukocyten die samen met trombocyten tot aggregaatvorming aanleiding geven;
- vermijden van onnodige risico's, in het bijzonder immunisatie en infectieoverdracht.

Er wordt een beknopt overzicht gegeven van de verschillende bloedproducten en hun specifieke indicaties. Daarna volgt een korte beschrijving van de risico's van bloedtransfusies.

8.5.1 Erythrocytentransfusies

Erythrocyten worden getransfundeerd in die situaties waarin de zuurstoftransportcapaciteit van het bloed tekortschiet en snelle correctie behoeft. De indicatie wordt niet bepaald door een absolute, voor iedereen gelijke kritische ondergrens voor het hemoglobinegehalte, maar is afhankelijk van individuele factoren zoals de ernst van de klachten ten gevolge van de anemie, de snelheid waarmee de anemie is ontstaan, de leeftijd van de patiënt en de daarmee samenhangende cardiopulmonale conditie. Ook zal zeker niet in alle gevallen gestreefd moeten worden naar een herstel van referentiewaarden van hemoglobine en hematocriet. Zo is bijvoorbeeld in gevallen van verminderde weefselperfusie (shock) een wat lagere hematocriet (0,30 l/l) beter voor de zuurstoftransportcapaciteit van het bloed omdat de doorstroming beter is door de lagere viscositeit. Eén eenheid erythrocytenconcentraat leidt bij een niet-bloedende volwassene tot een hemoglobinstijging van ongeveer 0,5 mmol/l.

Donor en ontvanger moeten identiek of compatibel zijn met betrekking tot de AB0-bloedgroep en het resus(-D-)antigeen. Resus(-D-)negatieve meisjes en vrouwen in de reproductieve leeftijd moeten altijd resus(-D-)negatieve bloedproducten ontvangen. Direct vóór transfusie wordt een kruisproef uitgevoerd met het serum van de ontvanger en de erythrocyten van de donor. Hiermee detecteert men zowel de (AB0-bloedgroepafhankelijke) 'natuurlijke' erythrocytenantistoffen (tabel 8.23) als de zogenoemde irregulaire antistoffen tegen erythrocytenantigenen. Deze laatste kunnen ontstaan door eerdere transfusies of zwangerschappen. In veel ziekenhuizen wordt het serum van patiënten onderzocht op de aanwezigheid van irregulaire antistoffen tegen erythrocytenantigenen. Hiervoor gebruikt men een zorgvuldig samengesteld panel van twee of drie cellen waarop alle belangrijke rodecelantigenen voorkomen. Het vastleggen van deze gegevens is van het grootste belang voor de patiënt omdat, indien er ooit erythrocytenantistoffen met een bepaalde specificiteit aantoonbaar zijn geweest, de patiënt daarna altijd bloed moet ontvangen dat negatief is voor het antigeen waartegen deze antistoffen waren gericht (zie verder). Gewone erythrocytenconcentraten bevatten altijd nog een aanzienlijke hoeveelheid leukocyten. Het is mogelijk de leukocyten door middel van filtratie over een wattenkolom (cellulose-acetaatkolom) voor meer dan

Tabel 8.23 AB0-bloedgroepantigenen en -antistoffen.

bloedgroep	genotype	rodecelantigeen		plasma-antistof	
		A	B	anti A	anti B
A	AA/A0	+	-	-	+
B	BB/B0	-	+	+	-
AB	AB	+	+	-	-
0	00	-	-	+	+

95% te verwijderen: *gefiltreerd erythrocytenconcentraat*. Tot voor kort waren de indicaties:

- voorkoming van HLA-immunisatie bij (potentiële) polytransfusés (patiënten met leukemie, aplastische anemie, voor en na beenmergtransplantatie, nierdialyse enzovoort);
- voorkoming van koortsreacties bij patiënten die al HLA-antistoffen hebben gevormd.

Tegenwoordig worden uitsluitend gefiltreerde erythrocytenconcentraten gebruikt.

Erythrocytenconcentraten bevatten ook ongeveer 70 ml plasma. Dit kan worden verwijderd door middel van wassingen met fysiologisch zout: *'gewassen' erythrocyten*. De indicaties zijn:

- verwijdering van IgA bij patiënten met een (partiële) IgA-deficiëntie, ter voorkoming van ernstige anafylactische reacties;
- bij patiënten met koortsreacties ondanks filtratie van de erythrocyten.

Sommige patiënten hebben in hun serum zeer vele irregulaire erythrocytantistoffen of antistoffen tegen antigenen die in hoge frequentie voorkomen. Het kan dan zeer moeilijk tot vrijwel onmogelijk zijn compatibel bloed te vinden. Voor deze patiënten kunnen in vloeibare stikstof bij -196°C onbepaald erythrocyten worden bewaard die afkomstig zijn van de patiënt zelf, of van de (zeldzame) donors die negatief zijn voor alle antigenen waartegen de patiënt antistoffen heeft.

Vooral als gevolg van de in brede kringen van de bevolking bestaande angst voor het overbrengen van infecties (in het bijzonder aids) via bloedtransfusie, is er de laatste tijd veel belangstelling voor de zogenoemde *autotransfusie*: het transfunderen van een patiënt met eigen bloed. Men voorkomt hiermee niet alleen de overdracht van infectieziekten, maar ook de kans op allo-immunisatie tegen erythrocytenantigenen. Voor deze procedure komen in aanmerking:

- patiënten die een *electieve* chirurgische ingreep ondergaan;
- patiënten met zeldzame bloedgroepen en/of antistoffen tegen frequent voorkomende bloedgroepantigenen.

Bloed van patiënten uit deze laatste groep wordt vaak ingevroren in vloeibare stikstof (zie hiervoor). Om logistieke en financiële redenen is dit niet haalbaar voor patiënten uit de eerste groep. Bij hen wordt in het tijdsinterval dat overeenkomt met de maximale bewaartijd van erythrocytenconcentraten (vijf weken bij 4°C), eenmaal per week 500 ml bloed afgenomen; de laatste afname niet binnen 72 uur preoperatief. De patiënt moet wel

ijzersuppletie ontvangen. Recente onderzoeken tonen aan dat toediening van erythropoëtine in deze fase niet alleen de rodecelpopbrengst verbetert, maar ook het herstel van de patiënt versnelt. Contra-indicaties voor autotransfusies zijn actieve bacteriële infectie, een hemoglobinegehalte $< 7,0$ mmol/l en een slechte cardiovasculaire conditie. Het is in het algemeen zo dat patiënten die in staat zijn een electieve operatie te ondergaan, ook zonder problemen onder goed gecontroleerde omstandigheden bloed kunnen afstaan. Dit geldt ook voor zwangere vrouwen, vooral in het tweede trimester, mits het Hb $> 6,5$ mmol/l is. Een speciale vorm van autotransfusie is de intraoperatieve hemodilutie. Hierbij wordt op de operatiekamer direct vóór de operatie bloed afgenomen dat tijdens en (vooral) na de ingreep weer wordt teruggegeven aan de patiënt. Het ontstane volumetekort wordt aangevuld met plasmavervangmiddelen. Er zijn aanwijzingen dat de (tijdelijk) lage hematocriet niet alleen goed wordt verdragen, maar zelfs voordeel kan opleveren voor de zuurstofconsumptie.



Intermezzo 8.3

De geschiedenis van de transfusiegeneskunde

De Engelse arts Richard Lover publiceerde als eerste over transfusie van bloed bij honden (1666).

De eerste transfusie bij de mens werd kort daarop (1667) uitgevoerd door de Fransman Jean Denis, hofarts van Lodewijk XIV. Hij transfundeerde een 15-jarige jongen met het bloed van een hond. Men gaf de voorkeur aan dierenbloed boven mensenbloed omdat dit laatste mogelijk verontreinigd was door passie of ondeugd. Denis voerde zijn vijfde transfusie uit bij een 34-jarige man die al zeven à acht jaar in de war was als gevolg van een ongelukkige liefde. De transfusie van ongeveer 150 ml kalverbloed verliep zonder problemen. Twee dagen later werd een tweede transfusie echter gevolgd door wat wij nu kennen als een hemolytische transfusiereactie. De patiënt hertelde hiervan, knapte geestelijk op en keerde terug naar zijn vrouw. Hij overleed echter enkele maanden later na een (technisch) mislukte transfusie. Dit leidde ertoe dat het Franse parlement in 1678 transfusies verbood en dat de paus een jaar later een ban uitsprak over transfusies.

Pas ruim een eeuw later verrichtte de Engelse obstetricus James Blundell de eerste mens-menstransfusie. Hij was de eerste die transfusie als een mogelijkheid zag om ernstig bloedverlies te behandelen, in het bijzonder bloedingen postpartum.

De moderne transfusiegeneskunde begon in 1900 met de ontdekking van de bloedgroepen door Karl Landsteiner.

8.5.2 Trombocytentransfusies

Trombocyten kunnen uit plaatjesrijk plasma of uit de buffy coat van een eenheid donorbloed worden geïsoleerd. Afhankelijk van de bereidingswijze is er een wisselende verontreiniging met leukocyten en erythrocyten. Om HLA-immunisatie te voorkomen, moet het aantal leukocyten zo laag mogelijk zijn. Indicaties voor trombocytentransfusies zijn:

- profylaxe van bloedingen bij patiënten met een trombocytenaantal $< 10 \times 10^9/l$. Dit zijn meestal patiënten die met intensieve cytostatische therapie worden behandeld in verband met maligne bloedziekten;
- behandeling van bloedingen bij patiënten met een trombocytopenie of trombocytopathie. Dit gebeurt onafhankelijk van het aantal trombocyten bij de patiënt;
- profylactisch bij chirurgische ingrepen bij patiënten met een trombocytopenie of -pathie;
- bij massaal bloedverlies.

Men moet altijd controleren of de trombocytentransfusie leidt tot de verwachte stijging van het trombocytenaantal in het bloed. Voor een optimale opbrengst is het belangrijk dat de ABO-bloedgroep van de donor identiek of compatibel is met die van de ontvanger. Normaliter zijn trombocytenkruisproeven niet nodig. Alleen bij patiënten met HLA- en/of trombocyt-specifieke antistoffen is het nodig geselecteerde trombocytenconcentraten te geven. Deze selectie kan men uitvoeren door middel van kruisproeven of HLA- en/of trombocytenantigeentypering van donor en ontvanger. Overigens hebben trombocytentransfusies bij patiënten met *auto*antistoffen tegen trombocyten slechts een kort effect doordat de donortrombocyten ook versneld worden afgebroken.

8.5.3 Granulocytentransfusies

Granulocytentransfusies werden in het verleden nogal eens gegeven aan patiënten die een zeer ernstige granulocytopenie hadden en die ten gevolge van een ernstige infectie hoge koorts bleven houden, ondanks antibiotische therapie. Gezien de vele problemen bij deze transfusies worden ze tegenwoordig nauwelijks meer uitgevoerd, behalve misschien bij kleine kinderen.

8.5.4 Plasmaproducten

Plasma bevat onder andere albumine, immunoglobuline en stollingsfactoren. Het kan als ‘vers plasma’ vrijwel direct na afname worden ingevroren, en bevat dan 90 à 100% van de uitgangswaarde van alle stollingsfactoren. Tevens is het mogelijk uit plasma stollingsfactoren te isoleren en te concentreren, bijvoorbeeld factor VIII, of het vierstollingsfactorenpreparaat (dat de factoren II, VII, IX en X bevat). Indicaties voor het gebruik van deze stollingsfactorenpreparaten worden besproken in paragraaf 7.2. Vers plasma (‘fresh frozen plasma’: FFP) werd en wordt (helaas) nog frequent perioperatief gebruikt, met als voornaamste doel volume-expansie. Dat is onjuist, omdat FFP wat

de infectietransmissie betreft als een onveilig product moet worden beschouwd. Daarnaast is het de (te schaarse) bron voor de productie van gezuiverde stollingsproducten. In bovengenoemde situaties kan het FFP zeer goed worden vervangen door andere zogenoemde plasma-expanders, zoals gelatineoplossingen, dextranen of albumineoplossingen. FFP moet alleen worden gegeven bij bloedingen bij patiënten met een aangetoonde aangeboren of verworven stollingsfactordeficiëntie indien de geconcentreerde preparaten niet beschikbaar of niet geïndiceerd zijn. Een verworven stollingsfactordeficiëntie kan onder andere optreden bij massaal bloedverlies en bij behandeling met cumarine-derivaten. Omdat het plasma de zogenaamde natuurlijke bloedgroepantistoffen bevat, moet het identiek of compatibel zijn met dat van de ontvanger. Een zeldzame indicatie voor FFP-toediening is trombotische trombocytopenische purpura.

8.5.5 Risico's van bloedtransfusies

Hoewel de moderne geneeskunde ondenkbaar is zonder bloedtransfusies, zijn er ook nadelige effecten van bloedtransfusies (in het vervolg bloedtransfusiereacties genoemd). Deze transfusiereacties kan men onderverdelen in vroege en late reacties, die elk weer bestaan uit reacties van immunologische en niet-immunologische aard (tabel 8.24 en 8.25).

Vroege, immunologisch gemedieerde transfusiereacties

Aangezien een bloedtransfusie als een 'vloeibare orgaantransplantatie' kan worden beschouwd, is het niet verwonderlijk dat antistoffen tegen het 'transplantaat' gevormd kunnen worden. Deze zijn gericht tegen incompatibele antigenen op erythrocyten, trombocyten, leukocyten of plasma-eiwitten.

De ernstigste vroege transfusiereactie is de *acute hemolytische transfusiereactie*, die berust op de aanwezigheid van circulerende rode celantistoffen. Bij het op de juiste wijze uitvoeren van bloedgroepbepalingen en kruisproef is de kans op een dergelijke ernstige hemolytische transfusiereactie vrijwel nihil. De reactie kenmerkt zich door koorts, koude rillingen en (soms

Tabel 8.25 Late transfusiereacties en hun oorzaken.

<i>immunologisch</i>	
– uitgestelde hemolyse	– anamnestiche respons erythrocyten-antistoffen
– posttransfusiepurpura	– trombocytentistof (anti-HPA-1a)
– 'graft versus host'-ziekte	– donorlymfocyten in immuun-deficiënte ontvanger
<i>niet-immunologisch</i>	
– transmissie van infecties	– hepatitis B en C, HIV, CMV, EBV, malaria, lues, parvovirus B19
– transfusiehemosiderose	– ijzerstapeling door ≥ 100 transfusies

massale, intravasale) hemolyse met de daarbijbehorende verschijnselen van hyperbilirubinemie, verlaagd haptoglobine, een hoog serum-LDH en soms hemoglobinemie en hemoglobininurie. Gevreesde complicaties zijn:

- acute nierinsufficiëntie (acute tubulusnecrose), deels door de vaak optredende hypotensie, deels door nierbeschadiging door de erythrocytenmembraanresten;
- intravasale stolling, in het bijzonder in de nier, die het gevolg is van het massaal vrijkomen van bloedstollingsbevorderende stoffen (tromboplastine) uit de afgebroken erythrocyten.

Bij zeer ernstige reacties kan deze intravasale stolling leiden tot een hemorragische diathese op basis van verbruik van stollingsfactoren. Van belang is dat de bovenbeschreven 'klassieke' symptomen vrijwel alle kunnen ontbreken bij patiënten onder narcose. Hemoglobininurie kan dan het enige symptoom zijn. De transfusie moet uiteraard onmiddellijk worden gestaakt, terwijl bloed moet worden afgenomen voor herhaling van bloedgroepbepalingen en kruisproeven om de oorzaak van de hemolyse op te sporen (bijvoorbeeld een administratieve fout). Het handhaven van een hoge urineproductie (> 100 ml per uur) met behulp van grote hoeveelheden intraveneus vocht en diuretica staat centraal in de preventie van nierinsufficiëntie.

HLA-antigenen (zie paragraaf 5.1) zijn sterk immunogeen en zullen dan ook, bij frequente transfusie van cellen die deze antigenen bevatten (leukocyten en trombocyten), vaak aanleiding geven tot het ontstaan van HLA-antistoffen. Interactie van deze antistoffen met de HLA-antigenen op getransfundeerde leukocyten- en trombocytconcentraten) geven aanleiding tot *koortsreacties*, die soms gepaard gaan met koude rillingen en botpijnen. Deze reacties zijn gelukkig meestal niet ernstig en kunnen eenvoudig worden behandeld met antipyretica. Preventie is in dezen het allerbelangrijkst: toediening van gefiltreerde erythrocyten- en trombocytconcentraten. Wanneer HLA-antistoffen aanwezig zijn, worden getransfundeerde trombocyten versneld afgebroken, hetzij intravasaal, hetzij in de milt. Men moet dan trombocyten transfunderen die de betreffende HLA-antigenen missen.

Een zeldzame, maar zeer ernstige transfusiereactie is het zogenoemde acute respiratory-distress syndroom (ARDS) of een non-cardiogeen longoedeem, dat wordt veroorzaakt door anti-

Tabel 8.24 Vroege transfusiereacties en hun oorzaken.

<i>immunologisch</i>	
– acute hemolyse met symptomen	– erythrocytenantistoffen
– koorts zonder hemolyse	– HLA-antistoffen
– anafylactische shock	– IgA-antistoffen
– urticaria	– IgE-antistoffen tegen allergenen
– ARDS	– granulocytenantistoffen, soms HLA
<i>niet-immunologisch</i>	
– koorts/sepsis	– bacteriële infectie donorbloed
– hemolyse zonder symptomen	– fysische/chemische destructie donorbloed
– hypothermie	– massale infusie koud bloed
– decompensatio cordis	– volumeoverbelasting

stoffen die gericht zijn tegen granulocyt-specifieke antigenen (soms ook door HLA-antistoffen). Men spreekt ook wel van TRALI (transfusion-induced acute lung injury). TRALI wordt vooral gezien wanneer de genoemde antistoffen in hoge concentraties in donorbloed of -plasma aanwezig zijn. De reactie is mogelijk het gevolg van agglutinatie en degradatie van leukocyten in de longen.

Gelukkig zeer zeldzaam zijn ernstige *anafylactische reacties*, die ontstaan na toediening van soms slechts enkele milliliters plasma of plasmabevattende bloedproducten. De patiënten krijgen acuut last van misselijkheid, braken, buikkrampen en diarree, en ontwikkelen in korte tijd een zeer ernstige, moeilijk behandelbare hypotensie, gepaard gaand met een bronchospasme. Koorts maakt geen onderdeel uit van anafylactische shock. De reactie wordt veroorzaakt door anti-IgA-antistoffen, die bij patiënten met een IgA-deficiëntie worden gevormd na contact met IgA, maar die ook 'natuurlijk' kunnen voorkomen. IgA-deficiëntie kan voorkomen in het kader van een immunodeficiëntieziekte, maar ook bij gezonde donors (frequentie circa 1 : 700). Behandeling van deze potentieel dodelijke anafylactische shock moet plaatsvinden met adrenaline, corticosteroiden en antihistaminica. Gelukkig verlopen de reacties bij IgA-deficiente personen ook milder en zijn dan beperkt tot urticaria. Preventie bestaat uit toediening van erythrocytenconcentraten waaruit het IgA-bevattende plasma door zesvoudige wassing is verwijderd. Ook kan men bloed gebruiken van IgA-loze donors.

Bij ontvangers met een atopie kunnen ook allergische reacties ontstaan indien het getransfundeerde product de allergenen bevat waarvoor de patiënt overgevoelig is. Het kan ook andersom: de donor heeft IgE-antistoffen en in de ontvanger circuleert het antigeen. Het betreft vaak voedingsmiddelenallergenen die in het te transfunderen product terecht komen indien de donor vlak voordat hij bloed geeft het voedingsmiddel heeft genuttigd. Reacties zijn vaak zeer mild en kunnen met eenvoudige antihistaminica worden bestreden c.q. voorkomen. Bij ernstige reacties moet men gewassen donorerythrocyten geven.

Vroege, niet-immunologisch gemedieerde transfusiereacties

Soms wordt een transfusie gecompliceerd door sepsis met acuut ontstane hoge koorts, soms met bloeddrukdalingen en zelfs hemolyse. Een en ander berust op bacteriële verontreiniging van het toegediende bloedproduct. Hemolyse zonder begeleidende klinische verschijnselen kan berusten op destructie van het toegediende bloed door bijvoorbeeld verhitting of vermenging met geneesmiddelen. Gezien de bestaande hoge kwaliteitseisen zijn bovenbeschreven complicaties in Nederland uitermate zeldzaam. Bij massale transfusie van erythrocytenconcentraten kan bij de patiënt een aanzienlijke hypothermie ontstaan. Vooral bij oudere patiënten met een verminderde hartfunctie kunnen transfusies leiden tot overbelasting van de circulatie, met verschijnselen van decompensatio cordis.

Late, immunologisch gemedieerde transfusiereacties

Soms ontstaat zeven tot tien dagen na een transfusie een zogenoemde *uitgestelde hemolytische transfusiereactie*. Deze reactie berust op de anamnestiche respons van een patiënt die in het verleden is geïmmuniseerd tegen erythrocytenantigenen, bijvoor-

beeld tijdens een zwangerschap of na eerdere transfusies. Na verloop van tijd zijn deze antistoffen niet meer in het bloed aantoonbaar, zodat bij de kruisproef vóór de transfusie geen antistoffen tegen donorerythrocyten kunnen worden aangetoond. Echter, na transfusie met erythrocyten die het betreffende antigeen bevatten, komt de antistofproductie snel op gang en leidt dan na korte of langere tijd tot afbraak van de getransfundeerde erythrocyten. In tegenstelling tot de acute hemolytische transfusiereactie zijn er meestal weinig klinische verschijnselen. In uitzonderlijke gevallen kan er echter ook een ernstige hemolyse zijn die leidt tot acute nierinsufficiëntie. Zeven tot tien dagen na de transfusie wordt men geconfronteerd met een snelle daling van het hemoglobinegehalte. Helaas wordt in dit soort gevallen slechts zelden de mogelijkheid van een uitgestelde hemolytische transfusiereactie overwogen. Bij laboratoriumonderzoek vindt men een positieve directe antiglobulinetest, een laag haptoglobine en, afhankelijk van de ernst, een verhoogd bilirubine en LDH. Een goede registratie van irregulaire erythrocytenantistoffen (lieftst landelijk) is voor de preventie van het grootste belang. De patiënten moeten in ieder geval altijd een bloedgroepenkaart bij zich dragen waarop staat aangegeven welke irregulaire erythrocytenantistof ooit is aangetoond.

Sommige patiënten ontwikkelen enkele dagen na een transfusie een ernstige trombocytopenie met hemorragische diathese: *posttransfusionele purpura* (PTP). Deze reactie berust op de aanwezigheid van alloantistoffen tegen sommige trombocyt-specifieke antigenen, vooral het zogenoemde HPA-1a-antigeen (Zw^a of PL^{a1}). In wezen is dit ook een uitgestelde transfusiereactie, die vooral ontstaat bij patiënten die tevoren geïmmuniseerd zijn tegen het betreffende antigeen (meestal tijdens een zwangerschap). Transfusie van HPA-1a-positieve trombocyten in een HPA-1a-negatieve patiënt (2% van de bevolking) leidt tot snelle vorming van alloantistoffen, die aanvankelijk niet alleen de getransfundeerde HPA-1a-positieve donortrombocyten afbreken, maar ook de eigen HPA-1a-negatieve trombocyten. Deze 'onnauwkeurigheid' van de antistoffen verdwijnt na enkele dagen tot weken. Daarom recidiveert PTP op korte termijn niet. De behandeling bestaat uit toediening van intraveneus gammaglobuline, trombocytentransfusie en eventueel corticosteroiden of plasmaferese. Het zal duidelijk zijn dat de trombocytentransfusies niet HPA-1a-compatibel hoeven te zijn.

Bij patiënten met een ernstige stoornis in de immunologische afweer (congenitale immunodeficiënties en na allogene of autologe beenmergtransplantatie) kunnen donorlymfocyten aanleiding geven tot de zogenoemde *graft versus host*-ziekte. Deze ziekte berust op een reactie van de donorlymfocyten tegen niet-passende HLA-antigenen bij de ontvanger. Preventie is mogelijk door bestraling van alle bloedproducten bij deze immunodeficiënte ontvangers.

Late, niet-immunologisch gemedieerde transfusiereacties

Hoewel het in strikte zin natuurlijk geen transfusiereacties zijn, worden hiertoe meestal de via transfusie overgebrachte *infecties* gerekend. Klinisch en epidemiologisch het belangrijkste zijn vooral virale infecties: hepatitis B, hepatitis C, humaan immunodeficiëntievirus (HIV), cytomegalovirus en het Epstein-Barr-virus, en mogelijk ook parvovirus B19. Bovendien is niet uitge-

sloten dat ook de variant ziekte van Creutzfeldt-Jakob door bloedtransfusies kan worden overgebracht. In bepaalde gebieden in Japan en in het Caraïbische gebied bestaat bovendien de mogelijkheid van transmissie van het HTLV, een T-cellymfrotroop virus dat aanleiding kan geven tot een ernstig neurologisch beeld (tropische spastische paraparese) en een bepaald soort T-celmaligniteit. Zeldzaam is de transmissie van toxoplasmose, lues, malaria en trypanosomiasis. Overdracht van CMV, EBV en HTLV-1 is celgebonden. Om de kans op besmetting zo klein mogelijk te maken, worden alle donors in Nederland voor elke bloeddonatie getest op hepatitis B, hepatitis C, HIV en lues. Daarnaast worden zo veel mogelijk producten (in het bijzonder de stollingsfactoren) door hittebehandeling en/of bepaalde solventia ‘virusveilig’ gemaakt. Deze behandelingen zijn uiteraard niet mogelijk voor erythrocytenconcentraten, trombocyten en FFP. Dit blijven derhalve producten waarbij transmissie van infectieziekten mogelijk is. Dit is een van de argumenten om uitermate zorgvuldig te zijn bij de indicatiestelling van transfusies. Uitvoerige bespreking van bovengenoemde ziekten valt buiten het kader van dit hoofdstuk.

Ten slotte moet worden genoemd de *ijzerstapeling* of *transfu-*

siehemosiderose. Elk erythrocytencontraat bevat 200-250 mg ijzer, gebonden in de hemoglobine. Omdat het dagelijkse ijzerverlies niet meer dan 1 mg bedraagt, leiden frequente transfusies bij patiënten zonder bloedverlies tot ijzerstapeling. Men ziet dit vooral bij patiënten met hemolytische anemieën en aplastische anemie. Transfusiehemosiderose kan ook klinisch manifest worden na ongeveer 100 eenheden erythrocytencontraat. IJzer stapelt in lever, hart en endocriene klieren, en kan leiden tot falen van deze organen. Men moet, indien mogelijk, tijdig beginnen met ijzeronttrekkende therapie (deferoxamine).

Kernpunten

- De componenttherapie vormt de basis van het moderne tranfusiebeleid.
- Bloedtransfusies moeten uitsluitend op strikte indicatie worden verricht. Geen ‘getallen behandelen’.
- Transmissie van infecties kan nooit volledig worden voorkomen.

Literatuur

Beutler E, et al., editors. Williams hematology. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2000.

Greer JP, et al., editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Hoffman R, et al., editors. Hematology, basic principles and practice. 4th ed. Londen: Churchill Livingstone; 2004.

Wagers AJ, Weissman I. Plasticity of adult stem cells. Cell 2004;116:639-48.