

Hematologie, Bloedtransfusie en Hemostase 2005

Vraag 1

Een 80-jarige mevrouw wordt door de huisarts verwezen naar de polikliniek van de afdeling Interne Geneeskunde vanwege een onregelde diabetes mellitus bij maximale orale medicatie. Oriënterend laboratoriumonderzoek laat verhoogde ontstekingsparameters zien, tevens is er sprake van een anemie (het Hb is in een maand 1,5 mmol/l gezakt) en een trombocytose.

Laboratoriumonderzoek

Bezinking	>120	mm/uur
Hb	5,6	mmol/l
Erytrocyten	3,22	$\times 10^{12}/l$
MCV	86	fl
Trombocyten	624	$\times 10^9/l$
Leukocyten	10,3	$\times 10^9/l$
Differentiatie:		
Neutrofielen	6,8	$\times 10^9/l$
Lymfocyten	2,3	$\times 10^9/l$
Monocyten	0,9	$\times 10^9/l$
Eosinofielen	0,2	$\times 10^9/l$
Basofielen	0,0	$\times 10^9/l$
HbA1c	9,2	%
Glucose	18,8	mmol/l
CRP	181	mg/l

Anamnese, lichamelijk onderzoek en beeldvormend onderzoek leveren geen oorzaak voor de verhoogde ontstekingsparameters. Nader laboratoriumonderzoek levert de volgende gegevens op:

Immunoglobulinespiegels		
IgG	10,7	g/l
IgA	4,9	g/l
IgM	1,3	g/l
Immunofixatie	Vaag bandje IgM/ λ	
Foliumzuur	5,7	nmol/l
Vitamine B12	520	pmol/l
IJzer	3,7	$\mu\text{mol}/l$
TIJBC	33	$\mu\text{mol}/l$
Fe-saturatie	11	%
Transferrine	1,2	g/l
Ferritine	972	$\mu\text{g}/l$

- Welke typen anemie op basis van MCV-indeling kent u? Noem van elk type anemie drie ziektebeelden.
- Becommentarieer de laboratoriumuitslagen betreffende de ijzerparameters.
- Welke betekenis dient te worden toegekend aan de immunofixatie-uitslag.

De behandelend internist heeft beenmergonderzoek aangevraagd.

- Op welke gegevens zou deze aanvraag zijn gebaseerd? Wat vindt u hiervan?

Resultaat van het beenmergonderzoek:

De celrijkdom is wisselend, van celarm tot normaal celrijk.

Het aantal megakaryocyten is verhoogd.

Myeloïde reeks: licht toxisch.

Erythropoïese: in de orthochromatische erytroblasten worden soms cytoplasmatische ophelderingen gezien.

Differentiatie:

Blasten	1	%
Pro-erytroblasten	1	%
Erytroblasten	23	%
Promyelocyten	3	%
Myelocyten	13	%
Metamyelocyten	13	%
Staven	10	%
Segmenten	16	%
Eosinofielen	3	%
Monocyten	2	%
Lymfocyten	13	%
Plasmacellen	2	%

IJzerkleuring: de hoeveelheid depotijzer is toegenomen, de hoeveelheid sideroblasten is laag: 1 %.

- Welke mogelijke diagnose(s) kunt u uitsluiten en welke diagnose acht u met al deze gegevens het meest waarschijnlijk?

Antwoorden vraag 1

- Er is sprake van een (borderline) microcytaire anemie
 - Microcytaire anemie
 - Normocytaire anemie
 - Macrocytaire anemie

Microcytaire anemie

- IJzergebreksanemie
- Thalassemie
- Hemoglobinopathie
- Sideroblastaire anemie
- Anemie bij loodvergiftiging
- (Anemie bij chronische ziekten, echter deze kunnen ook normocytair zijn)

Normocytaire anemie

- Anemie bij acuut bloedverlies
- Aplastische anemie

- c Anemie bij infiltratie van het beenmerg, b.v. bij leukemie en lymfomen.
- d Hemolytische anemie.
- e (Myelodysplasie, echter deze kan ook macrocytair zijn).
- f (Anemie bij chronische ziekten, echter deze kan ook microcytair zijn).
- g Anemie bij chronische nierfunctiestoornissen.

Macrocytaire anemie

- a megaloblastaire anemie op basis van vitamine-B12- of foliumzuurdeficiëntie,
- b (myelodysplasie, echter deze kan ook normocytair zijn),
- c anemie bij alcoholmisbruik,
- d anemie bij leverziekten.

B. M.b.t. de ijzerparameters is het volgende te melden:

- Het serumijzer is verlaagd, zodat er mogelijk sprake kan zijn van een ijzerdeficiëntie.
- Hierbij past een verlaagde ijzersaturatie.
- De verlaagde TIJBC past hier niet bij, deze zou verhoogd moeten zijn bij een ijzergebreksanemie; de verlaagde TIJBC past wel bij een anemie bij chronische ziekte.
- Ook de transferrinewaarde is niet in overeenstemming met een ijzergebrek: ook deze zou verhoogd zijn, de transferrinewaarde past wel bij een anemie bij chronische ziekte.
- De ferritinespiegel is sterk verhoogd, terwijl deze al in een vroeg stadium van een ijzergebrek verlaagd is. De hoge feritine waarde is een gevolg van een acutefasereactie, die ook bij de anemie bij chronische ziekte kan passen.

C. In de immunofixatie was sprake van een vaag IgM/ λ -bandje. Dit betekent niet dat er sprake is van een maligne proces: voor de ziekte van Waldenström en de ziekte van Kahler gelden stringente criteria, welke nader laboratoriumonderzoek vereisen, o.a. beenmergonderzoek.

Bij ouderen komt een monoklonale gammopathie vaker voor zonder dat er sprake is van een maligne proces: 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS). Dit beeld kan in de loop der jaren ontaarden in een maligne myeloom, maar veelal is dit niet het geval.

D. Op grond van het bloedbeeld had de internist de volgende pathologie in de DD opgenomen:

- infectie,
- chronische ontsteking,
- maligniteit.

De eiwitelektroforese en immunofixatie werden aangevraagd om na te gaan of er sprake was van een monoklonale gammopathie, het beenmergonderzoek past in dit beeld van de internist. Ook indien er een vermoeden van een MGUS bestaat, is een beenmergonderzoek gerechtvaardigd.

De ijzerstatus gaf aan dat er ijzergebrek is en bij deze vraagstelling wordt een beenmergonderzoek met ijzerkleuring als een gouden standaard beschouwd.

Kortom, het beenmergonderzoek is dus terecht aangevraagd.

E. Er zijn in de gepresenteerde uitslagen geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van een maligniteit, noch van hematologische aard (het aantal lymfocyten is normaal, evenals het percentage plasmacellen), noch van metastasen van een solide tumor.

In de beenmerguitslag zijn verder geen aanwijzingen voor een ernstige verstoring van de hematopoïese, er zijn lichte afwijkingen aanwezig. Echter de ijzerkleuring is niet normaal: er is een toegenomen hoeveelheid depotijzer, terwijl het aantal sideroblasten sterk verlaagd is (normaal 20-50%). In combinatie met de biochemische ijzerparameters is de meest waarschijnlijke diagnose 'anemie bij chronische ziekte'.

Vraag 2

Een arts-assistent interne geneeskunde belt u over een tot nu toe altijd gezonde 79-jarige vrouw (getrouwd, 3 volwassen kinderen), die sinds vier dagen op de afdeling ligt. Ze is opgenomen via de spoedeisende eerste hulp (SEH), met een anemie (Hb 3,9 mmol/l) bij een fors hematoom in de linkerflank. Drie weken eerder heeft de patiënte een trauma doorgemaakt (waarvoor ziekenhuisopname elders), waarbij sprake was van een heupkopfractuur en een sacrumfractuur. Er heeft toen geen operatieve ingreep plaatsgevonden, er is geen nieuw trauma geweest. Een echo abdomen bij de huidige opname laat een retro-abdominaal hematoom van 7 - 10 cm zien. De patiënte kreeg erythrocytentransfusies tot een Hb van 7,5 mmol/l. Dit Hb is nu 4 dagen stabiel.

De arts-assistent wil alsnog actie ondernemen op de afwijkende bevindingen bij het oriënterende stollingsonderzoek (bloedafname bij opname via de SEH): PTT 11,4 sec en APTT 41,5 sec.

Overig laboratoriumonderzoek liet geen bijzonderheden zien, o.a. was er een normaal aantal trombocyten.

- A. Noem vier mogelijke verklaringen voor deze combinatie van uitslagen. Welke verklaring(en) acht u op grond van de tot nu toe gegeven informatie het meest waarschijnlijk? Beargumenteer uw antwoord.
- B. Geef aan hoe u het vervolgonderzoek zou aanpakken en (met toelichting) met welke testen u de door u onder A genoemde mogelijke verklaringen zou uitsluiten of aantonen.
- C. Beschrijf het principe van het (1-staps-)bepalen van een intrinsieke stollingsfactoractiviteit in plasma. Noem minstens twee standaardisatieproblemen die bij dit soort bepalingen een rol spelen.

De eerstvolgende resultaten (bloedafname 4 dagen na opname) die uw analist komt melden zijn de volgende: factor-VIII-stolactiviteit 25% en factor-IX-stolactiviteit 135%.

- D. Aan welke diagnose(s) denkt u dan? Om welke aanvullende analytische informatie betreffende deze testen vraagt u, en waarom?

Plasma van de patiënt werd 1+1 gemengd met (com-

mercieel) normaal humaan plasma, en 1 uur bij 37 °C geïncubeerd. Vervolgens werden de PTT en APTT bepaald:

	APTT (sec.), direct	APTT (sec.), na 1 uur 37 °C
Patiënt	41,4	46,4
Normaal plasma	27,5	27,5
Mengsel	33,6	40,1

E. Welke verklaring voor de verlengde APTT acht u, op basis van deze mengproefresultaten, het meest waarschijnlijk? Licht toe.

Antwoorden vraag 2

A. Willekeurige volgorde:

1. Heparine
2. Lupus-anticoagulans
3. Stollingsfactordeficiëntie
4. Stollingsfactorremmer

Meest waarschijnlijk op basis van de gegeven informatie: geen artefact want er lijkt een reële bloedingneiging te zijn, hoewel dit geen harde conclusie is; geen lupus-anticoagulans (idem); geen of slechts een milde intrinsiekefactordeficiëntie (hemofilie-A-dragerschap bijvoorbeeld, of ziekte van von Willebrand) die niet eerder ge'challenged' is – echter ook niet waarschijnlijk op deze leeftijd en het feit dat ze kinderen heeft. Blijft over: een stollingsfactorremmer. NB: omdat de PTT normaal is, lijkt vitamine-K-deficiëntie, gebruik van orale antistolling, maar ook verbruik (DIS) niet waarschijnlijk.

B. (Uitgaande van een dubieuze bloedingneiging). Herhalen onderzoek uit nieuwe afname. Indien bevestigd: uitsluiten heparine-effect door toepassen neutralisatie (b.v. heparinase) of door trombinetijd en reptilasetijd te bepalen. Mengproef met normaal plasma om te differentiëren tussen deficiëntie en remmer (inclusief lupus-anticoagulans). Indien correctie van de APTT: geen remmer maar factordeficiëntie dus intrinsiekefactorbepalingen, indien factor VIII deficiënt: vWF-onderzoek. Indien geen correctie van de APTT; stollingsfactorremmer. Uitsluiten lupus-anticoagulans met behulp van toevoeging fosfolipiden, bijvoorbeeld in een combinatie van dRVVT-screen/confirm. Intrinsiekefactorbepalingen in meerdere verdunningen en eventueel tevens in een mengproef met normaal plasma om de specificiteit van de remmer vast te stellen.

C. Toevoegen monsterverdunning in bepalingbuffer aan factordeficiënt plasma; toevoegen activatorreagens; activatietijd; toevoegen calcium; registratie stoltijd.

Standaardisatieproblemen:

- variabiliteit in reagentia,
- frequent voorkomen non-parallelle dosis-responsrelaties,
- gebruik van eigen normaal poolplasma en commerciële standaarden in plaats van (slecht beschikbare) internationale standaarden.

D. Hemofilie-A-dragerschap? Factor-VIII-remmer? Aanvullende analytische informatie: is de activiteit in meerdere verdunningen bepaald (dit is een absoluut vereiste) en zijn de dosisresponsrelaties van monster en ijklijn parallel? Als dat niet het geval is, is de kwantitatieve uitslag niet valide en wordt de aanwezigheid van een remmer waarschijnlijker.

Hoewel er direct na mengen een forse correctie (maar geen normalisatie) van de APTT wordt gezien, is dit na 1 uur incubatie minder het geval. De APTT van het normaalplasma blijft constant ongeacht de incubatie, zowel patiënt als mengsel laten een verlenging zien. Suggestief voor een (trage) remmer.

Vraag 3

A. Een analist vraagt u om de volgende uitslagen te valideren en te overleggen met de aanvrager. Het gaat om een man van 56 jaar.

Hb	7,5	mmol/l
Leukocyten	5,6	$\times 10^9/l$
Trombocyten	50	$\times 10^9/l$

Handmatige differentiatie: 48% segmentkernige granulocyten, 47% lymfocyten, 5% pathologische cellen zoals op figuur 1 weergegeven. Er is geen toxische korreling.

U wilt graag aanvullend onderzoek doen alvorens te gaan bellen. Uw flowcytometer is niet beschikbaar, maar u kunt wel direct aanvullende cytochemische kleuringen laten doen op het perifeer bloeduitstrijkje.

Welke cellen ziet u ?

Welke kleuring zou u als belangrijkste laten verrichten en waarom?

Wat zou u de aanvrager adviseren voor vervolgonderzoek.

B. Er wordt een handmatige differentiatie gedaan met de volgende bevindingen:

- rood beeld: elliptocyten, sporadisch een erytoblast (karyorrhesis),
- wit beeld: zie figuur 2, verder werden er geen bijzonderheden gemeld.

Beschrijf de getoonde afwijkingen en bij welk ziektebeeld kan dit passen?

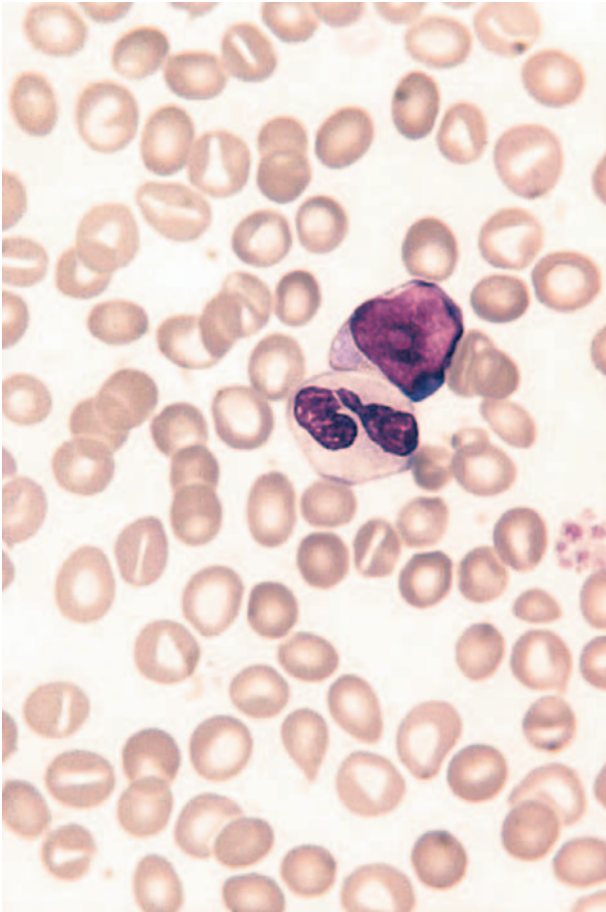
Welke andere hemocytometrische uitslagen kunnen hierbij passen?

C. Een huisarts in opleiding heeft een leukocytendifferentiatie aangevraagd bij een mannelijke patiënt van 60 jaar met de volgende klachten: snel blauwe plekken en vage klachten van malaise.

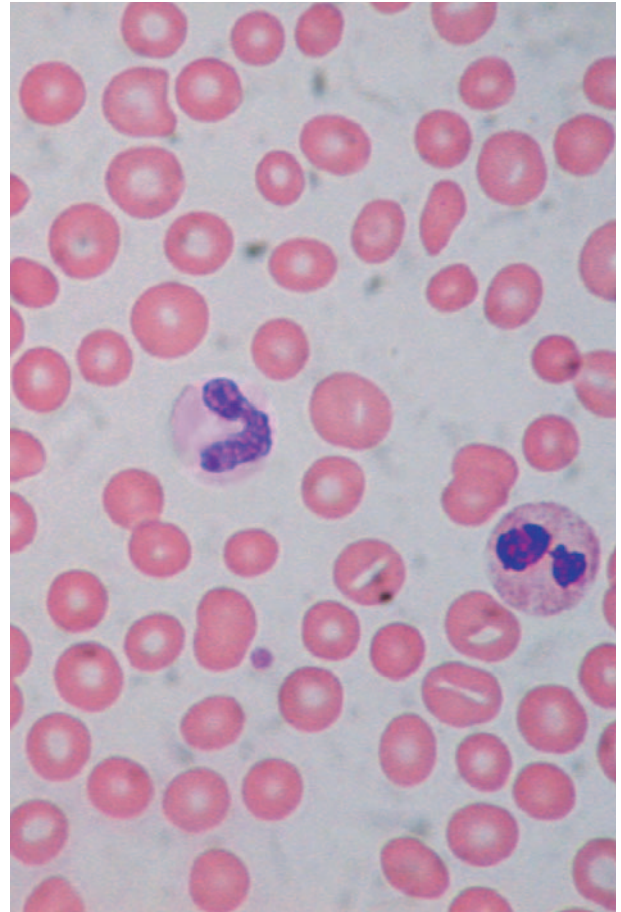
Hb	8,9	mmol/l
Leukocyten	5,6	$\times 10^9/l$
Trombocyten	120	$\times 10^9/l$

Er is een handdifferentiatie gedaan vanwege een alarm op de hemocytometer: 3% staafkernige granulocyten, 39% segmentkernige granulocyten, 1% monocyt, 58% lymfocyten, waarvan enkele afwijkend zoals op figuur 3a en 3b weergegeven.

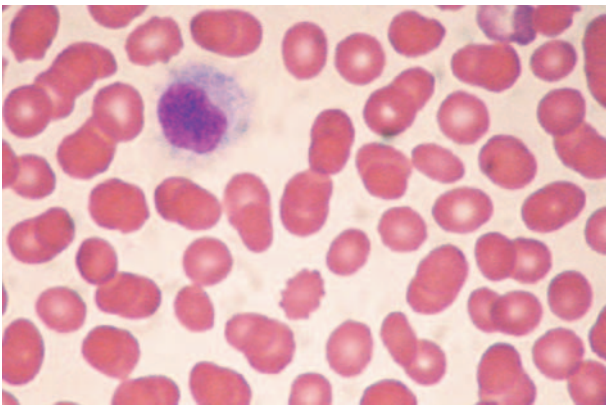
De arts belt u met de vraag waar dit op duidt en vraagt u wat te doen aan vervolgonderzoek. Zowel bij aanvrager als laboratorium heeft de patiënt een blanco voorgeschiedenis. Wat is uw antwoord?



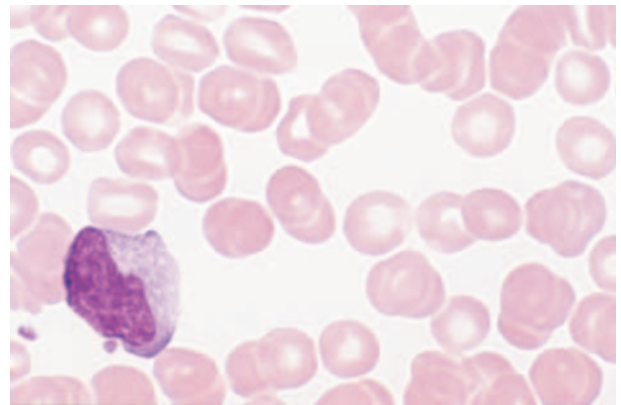
Figuur 1.



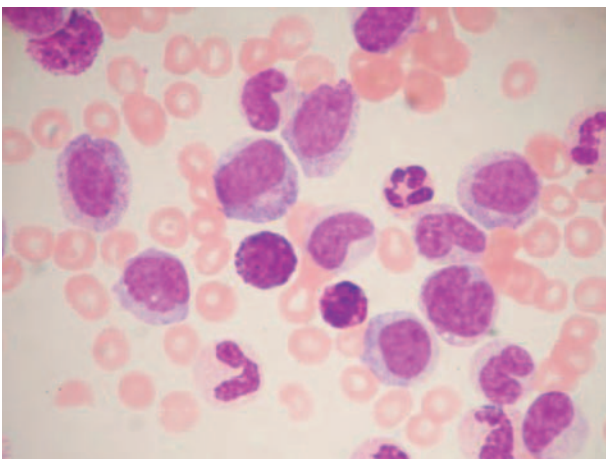
Figuur 2.



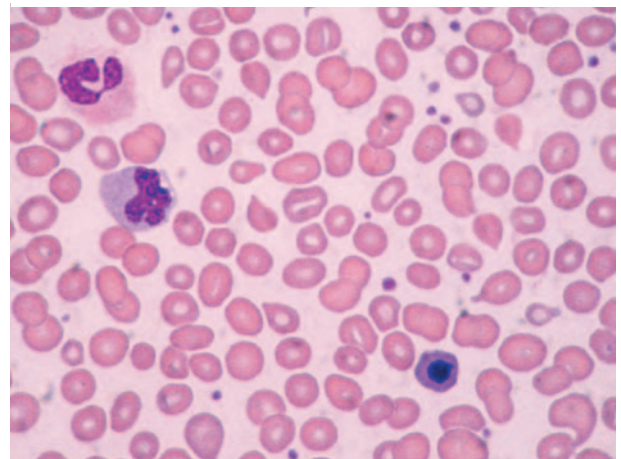
Figuur 3a.



Figuur 3b.



Figuur 4.



Figuur 5.

D. Een orthopedisch chirurg ziet een man op het spreekuur in het kader van een knieoperatie. Voor de preoperatieve screening wordt bloed afgenomen.

Hb	6,0	mmol/l
Leukocyten	155	$\times 10^9/l$
Trombocyten	110	$\times 10^9/l$

Differentiatie: enkele blasten aanwezig. Voor de aanwezige andere celtypen: zie figuur 4.

- Kan de operatie ongehinderd doorgang vinden en waarom?
- Waarbij past dit bloedbeeld?

E. Op de polikliniek wordt een vrouw van 68 jaar gezien.

Hb	5,0	mmol/l
Leukocyten	8,1	$\times 10^9/l$
Trombocyten	20	$\times 10^9/l$

Differentiatie: 1% blasten, 1% myelocyten, 1% metamyelocyten, 2% staafkernige granulocyten, 79% segmentkernige granulocyten, 11% lymfocyten, 4% monocyt; Verder wordt in de differentiatie vooral een sterk afwijkend rood bloedbeeld gezien, zoals op figuur 5 is weergegeven.

Kunt U de afwijkingen beschrijven en een voorlopige diagnose geven?

Antwoorden vraag 3

- De foto toont een blast met een gladde kern met duidelijke nucleolus en vaal blauw cytoplasma. Verder is er een neutrofiële granulocyt te zien, die wat dysplastisch is met lichte hypogranulatie en kernanomalie. De erythrocyten tonen wat veel stomatocyten.
 - MPO/Sudan-Blackkleuring is nuttig omdat deze, indien positief, lymfoblasten uitsluit. Bij een positief resultaat kan het gaan om myelo- of monoblastaire cellen; bij een negatief resultaat kan het myelo- of lymfoblastair zijn. PAS en esterase zijn minder belangrijk in dit stadium.
 - Differentiatie herhalen. Mogelijk is er sprake van een AML of MDS. Afhankelijk van de kliniek en in overleg met een internist lijkt daarom beenmergonderzoek (morfologisch en immuuncytologisch) en cytogenetica geïndiceerd voor verdere diagnostiek.
- De getoonde cellen zijn dysplastische neutrofiële granulocyten; de linkercel (die staafkernig mag worden genoemd) toont hypogranulatie terwijl de andere een pseudo-Pelger-cel is. Het rode bloedbeeld toont anisocytose. Het totale bloedbeeld kan passen bij MDS.
 - Bij MDS past o.a. een macrocytaire anemie, trombopenie, neutropenie, laag aantal reticulocyten.
- De getoonde cellen zijn beide afwijkende lymfatische cellen. De eerste wordt gekenmerkt door ruim, bleek, slecht omlinjd cytoplasma. De cytoplasma-rand bevat dunne uitlopers en de kern is boonvormig, zoals dat ook kan worden gezien bij een 'hairy cell'. De andere cel is grillig van vorm met ruim cytoplasma en lijkt meer op een viraal geprikkelde

lymfocyt. Er is dus mogelijk sprake van een virale infectie of een lymfoproliferatieve aandoening, waarbij kan worden gedacht aan een 'hairy cell' leukemie (HCL). De overige gegevens geven daarover geen uitsluit. Suggestie voor vervolgonderzoek: virusserologie, differentiatie herhalen en daarna, afhankelijk van de bevindingen en (het beloop van) de symptomen, patiënt insturen voor immunofenotypering van de lymfocyten.

- Nee, de operatie kan niet zonder meer doorgaan. De oorzaak van de afwijkingen moet eerst worden achterhaald. De hemoglobineconcentratie is wat laag voor een man bij dit type operatie. De hoge leukocytenconcentratie is een risicofactor voor trombose. De trombopenie op zich is niet alarmerend maar gezien het totaalbeeld (MPS, mogelijk CML) zou er sprake kunnen zijn van trombopathie met een verhoogd risico op bloedingen.
 - De microscopische opname vertoont een divers beeld van myeloïde cellen. Meest opvallend zijn de (meta-)myelocyten en de basofiele granulocyten. Het totale beeld past bij een myeloproliferatief syndroom, mogelijk CML.
- De foto vertoont een neutrofiële granulocyt een monocyt en een erythroblast. Verder zijn meerdere traandruppelcellen zichtbaar en anisocytose. Dit alles is kenmerkend voor extramedulaire aanmaak door bijvoorbeeld myelofibrose.

Vraag 4

Een patiënt in uw ziekenhuis is bekend met een acute myeloïde leukemie. Hij heeft hiervoor een myeloablatieve allogene stamceltransplantatie ondergaan. Hij had zelf bloedgroep 0 en rhesus-genotype R_{1r} (fenotype CcDee). Zijn broer was zijn AB0-identieke donor en ook hij had het rhesus-genotype R_{1r}. Patiënt kreeg een recidief AML en ontving hiervoor chemotherapie en tevens kreeg hij een donorlymfocyteninfusie (DLI). Het gaat momenteel zeer slecht met patiënt en hij is volledig transfusieafhankelijk (RBC's en trombocytenconcentraten). Er worden nu in uw laboratorium opnieuw RBC's aangevraagd en voor het eerst wordt er een positieve screening op irregulaire antistoffen gevonden. Acht dagen geleden heeft patiënt 2 RBC's en een trombocytenconcentraat ontvangen. De RBC's die zijn toegediend in het verleden zijn altijd rhesuscompatibel getransfundeerd.

- Compatibiliteitsonderzoek bij deze patiënt mag volgens de laatste CBO-richtlijn niet volgens type & screen worden verricht. Leg uit wat type & screen betekent en waarom dit niet gebruikt mag worden in dit geval.
- Hoe dient men bij het compatibiliteitsonderzoek dan te werk te gaan bij deze patiënt en voor welke patiëntencategorieën geldt dit nog meer?
- Uittypering van de positieve antistofscreening leverde een celpanel op zoals in tabel 1 is weergegeven. Welke antistof wordt aangetoond met dit celpanel? Kunnen met dit antigram alle overige, volgens de CBO-richtlijn klinisch relevante, antistoffen worden uitgesloten?

- D. Geef minimaal twee mogelijke oorzaken voor het aanwezig zijn van deze antistof.
- E. Leg uit wat een myelo-ablatieve allogene stamceltransplantatie is en geef aan waarom de patiënt een donorlymfocyteninfusie ontving na een recidief van zijn AML.

Antwoorden vraag 4

- A. Bij type & screen wordt de AB0- en Rh-D-bloedgroep bij de patiënt in twee onafhankelijk afgenomen monsters bepaald. De AB0- en Rh-D-bloedgroep bij de donor wordt in het laboratorium herhaald. Van de patiënt dient de screening op irregulaire antistoffen negatief te zijn. Vlak voor transfusie dient er een controle plaats te vinden op compatibiliteit van de AB0-bloedgroep van patiënt en donor. Dit kan nu elektronisch plaatsvinden. Wanneer de AB0- en Rh-D-bloedgroep van de donor niet is herhaald zal een korte kruisproef moeten worden verricht. Bij deze patiënt geen type & screen vanwege de ondergane stamceltransplantatie.
- B. Bij deze patiënt een volledige kruisproef in de indirecte antiglobulinetest.
Andere patiënten:
- ontvangers van een intra-uteriene transfusie,
 - neonaten < 3 maanden,
 - patiënten met autoantistoffen of bekend met klinisch relevante irregulaire antistoffen,
 - ontvangers van transplantaten van gevasculariseerde organen tot 3 maanden na transplantatie.
- C. Anti-E; andere antistoffen die volgens CBO-richtlijn moeten worden uitgesloten, kunnen ook inderdaad worden uitgesloten met dit celpanel.
- D. - Immunisatie door erythrocyten aanwezig in eerder getransfundeerde trombocytenconcentraten,
- als trombocytenconcentraten in plasma zijn gebruikt dan kan de antistof 'ingetransfundeerd zijn',
- anti-E afkomstig van de stamceldonor,
- er is ondanks de voorschriften toch Rh-fenotype-incompatibel getransfundeerd.
- E. Het beenmerg van de patiënt wordt vernietigd met hoge dosis chemotherapie al dan niet in combina-

tie met bestraling. Stamcellen worden verkregen van een niet identiek individu.

Met de donorlymfocyteninfusie wordt een zgn. graft-versus-leukemia-effect beoogd.

Vraag 5

Een negroïde neonaat (meisje) wordt gezien op de SEH. Laboratoriumonderzoek geeft de volgende resultaten: Hb 4,5 mmol/l, MCV 132 fl, het bilirubine is verhoogd, evenals het aantal reticulocyten (sterk verhoogd). Er is geen sprake van een hydrops foetalis, wel van een hepatosplenomegalie. Geef bij elk van de hierna genoemde laboratoriumtesten aan of u vindt dat deze wel of niet dienen te worden uitgevoerd in dit beschreven geval op dit moment. Beargumenteer uw antwoord.

- A. Kleihauer-test (bij moeder of kind)
- B. Hb-elektroforese
- C. Directe antiglobulinetest
- D. Pyruvaatkinaseactiviteitsbepaling
- E. Ontstekingsparameters

Antwoorden vraag 5

- A. Een Kleihauer-test bij de moeder is een test om na te gaan of er een foeto-maternale bloeding heeft plaatsgevonden. Dit is een acuut moment en hier zeker niet van toepassing omdat er sprake is van een hepatosplenomegalie, hetgeen op een al langer bestaand probleem in utero wijst, waardoor er extramedulaire bloedaanmaak bij het kind plaatsvindt.
- B. Hb-elektroforese is niet geïndiceerd. Een neonaat kan geen beta-thalassemie, sikkelcelziekte of andere beta-globine-gerelateerde afwijkingen hebben. Alfa-thalassemie is niet detecteerbaar met een Hb-elektroforese, behalve HbH en deze afwijking geeft geen uitgebreide hemolyse bij een neonaat. Hydrops foetalis is hier niet aan de orde.
- C. Een DAT dient altijd met spoed gedaan te worden in deze gevallen om te bezien of de hemolyse immuungemedieerd is of niet.
- D. Onderzoek naar afwijkingen in het erythrocytenmetabolisme is zeker aangewezen. De PK-acti-

Tabel 1.

Cel	Rh	Rhesus								Kell					Duffy		Kidd		S.L.		Lewis		MNS				P		Lutheran		Cel	Test		
		D	C	E	c	e	f	C ^w	V	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Xg ^a	Le ^a	Le ^b	S	s	M	N	Pl	Lu ^a	Lu ^b					
1	R1R1	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	1	0
2	R1R1	+	+	0	0	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	2	0		
3	R2R2	+	0	+	+	0	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	3	2+		
4	R0r	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	4	0		
5	r'r	0	+	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	5	0		
6	r''r	0	0	+	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	0	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	0	0	+	+	6	2+			
7	rr	0	0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	7	0			
8	rr	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	8	0			
9	rr	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	9	0			
10	rr	0	0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	10	0			
11	R1R1	+	+	0	0	+	0	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	11	0			

viteitbepaling is geïndiceerd. Hierbij dient een referentie-erythrocytair-enzym (b.v. hexokinase) te worden meebepaald, omdat PK rodecelleeftijd-afhankelijk is (hogere activiteit in reticulocyten vergeleken met erythrocyten).

- E. Ontstekingsparameters zijn wel noodzakelijk, niet zozeer als verklaring voor de hemolyse (neonatale sepsis kan wel hemolyse geven, maar niet met de beschreven hepatosplenomegalie), maar om te bepalen of er meer aan de hand is dan alleen de hemolyse.

Vraag 6

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

- A. Bij patiënten met het syndroom van Bernard-Soulier zijn de CD42-antigenen op de trombocyten afwezig of verlaagd aanwezig, maar de aggregatie o.i.v. ADP is normaal.
- B. Tijdens de acute fase van een trombotische episode kan er sprake zijn van een verworven proteïne-C-deficiëntie.
- C. Een individu bezit een f-antigeen wanneer de c- en e-antigenen in hetzelfde haplotype (cis) tot expressie komen.
- D. Patiënten met een auto-immuun hemolytische anemie worden bij voorkeur getransfundeerd met rhesus-compatibele en K-negatieve RBC's.
- E. De ziekte van von Willebrand type 2N kent een afwijkend multimerenpatroon.
- F. Bifasische hemolysinen zijn complementbindende antistoffen die bij 37 °C binden aan patiëntenero-cyten en bij lage temperaturen hemolyse veroorzaken.
- G. Een A-0-antagonisme kan ontstaan wanneer de moeder bloedgroep A heeft en het kind bloedgroep 0.
- H. Zowel de PT als de APTT is ongevoelig voor een factor-XIII-deficiëntie.
- I. Antistoffen tegen IgG zijn de meest frequent beschreven oorzaak van anafylactische reacties op plasmahoudende bloedproducten.
- J. HTLA-antistoffen zijn antistoffen tegen humane T-lymfocytantigenen.

Antwoorden vraag 6

- A. Juist.

Het syndroom van Bernard-Soulier, in 1948 beschreven door Bernard en Soulier, is een niet vaak voorkomende afwijking van de trombocyt, waarbij er een trombocytopenie is met grote trombocyten, alsmede een verlengde bloedingstijd. De patiënten met dit syndroom hebben een bloedingdiathese, daar hun bloedplaatjes niet in staat zijn aan de von Willebrand Factor te binden. Deze afwijking wordt veroorzaakt door afwezigheid of een deficiëntie van het glycoproteïne Ib-IX, ook wel CD42 genoemd.

De aggregatie van ADP is normaal omdat deze aggregatie via glycoproteïnen IIb-IIIa (CD41/CD61) verloopt.

- B. Juist.

De bepaling van proteïne C kan tijdens acute fase

van een trombotische episode misleidend zijn doordat er sprake kan zijn van lage waarden welke veroorzaakt worden door een toegenomen verbruik van proteïne C, ofwel er is sprake van een verworven proteïne-C-deficiëntie.

- C. Juist.

Het f-antigeen komt tot expressie als op erythrocyten het c- en het e-antigeen in het hetzelfde haplotype (in cis) voorkomen, b.v. in het geval van DCe/dce en Dce/Dce. Het f-antigeen komt niet tot expressie wanneer c en e in trans voorkomen, zoals b.v. in het geval van DCe/DcE.

- D. Juist.

In de richtlijn Bloedtransfusie (2004, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO) wordt aangegeven, dat in het geval van een noodzakelijke bloedtransfusie tenminste gematched wordt voor rhesusfenotype en K:

“Het matchen (tenminste rhesusfenotype en K) en daarmee preventie van nieuwe antistofvorming is mede geïndiceerd wegens het in sommige gevallen moeten toepassen van minder gevoelige compatibiliteitstesten (soms zelfs geen), eventueel kan een DNA-bloedgroeypering noodzakelijk zijn om het fenotype van de patiënt vast te stellen”.

- E. Onjuist.

Bij de classificatie van de ziekte van von Willebrand onderscheiden we 6 types: 1, 2A, 2B, 2M, 2N en 3. Bij de typen 2A, 2B en 3 vinden we een afwijkend multimerenpatroon, bij de typen 1, 2M en 2N is dit patroon normaal.

- F. Onjuist.

Bifasische hemolysinen (hemolysinen van Donath en Landsteiner) zijn complementbindende IgG-antistoffen die bij lagere temperaturen binden en vervolgens bij hogere temperaturen complement activeren en dan aanleiding kunnen geven tot hemolyse.

- G. Onjuist.

Een A-0-antagonisme kan ontstaan wanneer de moeder bloedgroep 0 heeft en het kind bloedgroep A. In het geval van een transfusie van foetale erythrocyten naar de moeder kan een transfusi-reactie optreden, waarbij de moeder anti-A-antistoffen van de IgG-klasse aanmaakt die vervolgens na passage van de placenta de foetale A-cellen kunnen afbreken.

- H. Juist.

Factor XIII vervult geen rol in de cascades van de PT en APTT, maar heeft een functie bij crosslinken van fibrine.

- I. Onjuist.

In de richtlijn Bloedtransfusie (2004, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO) wordt aangegeven, dat antistoffen tegen IgA de meest beschreven oorzaak zijn van anafylactische reacties op plasmahoudende bloedproducten.

Alleen bij bewezen anafylactische reacties ten gevolge van antistoffen tegen IgA dient in het vervolg gebruik te worden gemaakt van gewassen erythrocytenconcentraten waarbij plasmaeiwitten nagenoeg volledig zijn verwijderd.

- J. Onjuist.

HTLA-antistoffen staat voor antistoffen met 'high titre, low avidity'.

Referentiewaarden van volwassenen

Bezinking	<40	mm/uur
Hb	7,5-9,7	mmol/l
Erythrocyten	4,0-5,6	$\times 10^{12}/l$
MCV	87-98	fl
Trombocyten	150-400	$\times 10^9/l$
Leukocyten	4,0-10,0	$\times 10^9/l$
Dif:		
Neutrofielen	2,0-7,5	$\times 10^9/l$
Lymfocyten	0,8-3,2	$\times 10^9/l$
Monocyten	0,30-0,90	$\times 10^9/l$
Eosinofielen	<0,40	$\times 10^9/l$
Basofielen	<0,20	$\times 10^9/l$
CRP	<10	mg/l
Immunoglobulinespiegels:		
IgG	7,7-17,3	g/l
IgA	1,0-3,0	g/l
IgM	0,6-2,6	g/l
Foliumzuur	4-35	nmol/l
Vitamine B12	130-800	pmol/l
IJzer	10,0-30,0	$\mu\text{mol}/l$
TIJBC	45-90	$\mu\text{mol}/l$
Fe-saturatie	20-40	%
Transferrine	2,1-3,6	g/l
Ferritine	10-150	$\mu\text{g}/l$

Differentiatie beenmerg

Blasten	1-5	%
Pro-erythroblasten	1-8	%
Erythroblasten	10-30	%
Promyelocyten	1-5	%
Myelocyten	5-19	%
Metamyelocyten	10-20	%
Staven	5-15	%
Segmenten	7-30	%
Eosinofielen	1-4	%
Monocyten	0-2	%
Lymfocyten	10-24	%
Plasmacellen	0-2	%
PT	10,0-12,2	sec.
APTT	23,3-30,1	sec.
Factor VIII stolactiviteit	50-150	%
Factor IX stolactiviteit	50-150	%

Referentiewaarden in de neonatale periode

Hb	10,6-13,4	mmol/l
Ht	0,55-0,69	l/l
MCV	109-129	fl