

## Hematologie

### Vraag 1

Mevr. K geboren 1945, wordt gecontroleerd door de internist-hematoloog vanwege mantelcellymfoom stadium IV in complete remissie sinds 2010.

Anamnese: Sinds enkele weken is de patiënte aan het kwakkelen met subfebriele temperatuur en verkoudheid waarbij ze op de dag van opname koorts tot 39° Celsius had en toenemend petechiën over het hele lichaam. Verdere tractusanamnese levert geen bijzonderheden op, met name heeft patiënte geen tekenen van overt bloedverlies.

De laboratoriumuitslagen bij opname zijn als volgt:

leukocyten	7,6	x 10 <sup>9</sup> /l
trombocyten	13	x 10 <sup>9</sup> /l
erythrocyten	3,7	x 10 <sup>12</sup> /l
Hb	7,2	mmol/l
MCV	92	fl
MCH	1,92	fmol
ureum	7,8	mmol/l
kreatinine	82	µmol/l
Na	137	mmol/l
K	4,0	mmol/l
LD	336	U/l
urinezuur	0,34	mmol/l

- a. Benoem tenminste 3 hoofdoorzaken van trombocytopenie in het algemeen en benoem bij elke oorzaak 2 voorbeelden.

De patiënt wordt opgenomen gezien haar presentatie met koorts en trombocytopenie. Met standaard laboratoriumonderzoek wordt geen oorzaak voor de trombocytopenie gevonden. Beeldvormende diagnostiek toonde aan dat het mantelcellymfoom nog steeds in remissie was. Er wordt gedacht aan een ITP.

- b. Is voor de diagnose van ITP antistofonderzoek tegen trombocyten geïndiceerd? Geef toelichting.

Tijdens opname krijgt de patiënt een ernstige neusbloeding met een daling van het Hb. De arts-assistent vraagt je advies betreffende een trombocytentransfusie.

- c. Is trombocytentransfusie bij deze patiënt met verdenking ITP geïndiceerd? Motiveer je antwoord.

De patiënt wordt behandeld met dexamethason en na ontslag met prednison. Tijdens de prednisonkuur meldt de patiënt zich op de spoedeisende hulp met gehele malaise. Ze heeft sinds 2 weken last van hoofdpijn rechts voor. Verder heeft ze last van misselijkheid, duizeligheid, tintelingen in de linkerarm en een doof gevoel in de tanden en de linker gelaatshelft. Er is geen sprake van koorts, hoesten of dyspnoe. Geen hartkloppingen. Geen pijn op de borst bij inspanning.

Geen braken, wel zuurbranden, lichte buikpijn. Geen nieuwe blauwe plekken, geen puntbloedinkjes, geen spontane bloedingen.

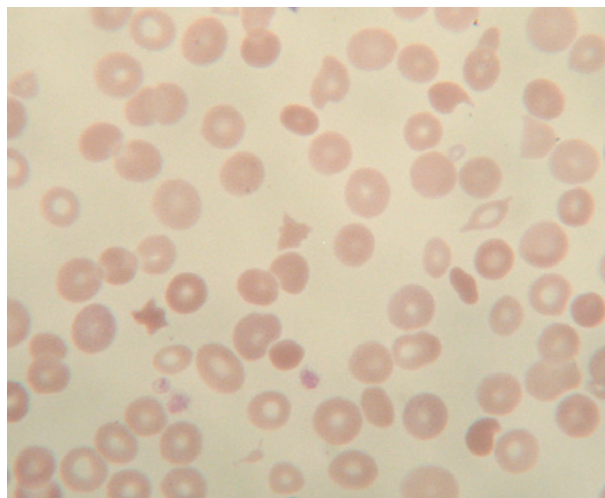
Uitslagen van het laboratoriumonderzoek zijn als volgt:

leukocyten	23	x 10 <sup>9</sup> /l
trombocyten	18	x 10 <sup>9</sup> /l
erythrocyten	2,6	x 10 <sup>12</sup> /l
Hb	4,9	mmol/l
MCV	99	fl
MCH	1,92	fmol
erythroblasten	3,6	X10 <sup>9</sup> /l
kreatinine	70	µmol/l
CRP	<1,0	mg/l
bilirubine totaal	24	µmol/l
ALAT	34	U/l
LD	1178	U/l
glucose	4,4	mmol/l

Vanwege bovenstaande uitslagen wordt aanvullende diagnostiek ingezet:

reticulocyten	396	x 10 <sup>9</sup> /l
haptoglobine	< 0,01	g/l
directe antiglobulinetest	negatief	
PT	13	sec
aPTT	31	sec

Onder de microscoop wordt het onderstaande rode bloedbeeld gezien:



- d. Als u nu de kliniek en de laboratoriumuitslagen combineert wat is volgens u dan de meest waarschijnlijke diagnose?

e. Welke aanvullende test kan deze diagnose bevestigen en, indien afwijkend, welke therapie is dan aangewezen?

### Antwoorden 1

- a. • (Pre)-analytische oorzaak
- EDTA geïnduceerd
  - Trombocyten aggregatie tgv onvoldoende menging
- Onvoldoende aanmaak
- Beenmerginfiltratie
  - Cytostatica/geneesmiddelen/ioniserende straling
  - Infectie
  - Aplastische anemie
  - Vitamine B12- en/of foliumzuurdeficiëntie
  - Diverse aangeboren afwijkingen (syndroom van Bernard-Soulier, gray platelet syndroom, Wisskott-Aldrich syndroom, ziekte van von Willebrand type IIb)
- Toegenomen afbraak/verbruik
- Immunologisch door geneesmiddelen, auto-antistoffen, alloantistoffen
  - Niet-immunologisch door TTP, HUS, DIS
- Verdunning of distributiestoornis
- Massale bloeding
  - Hypersplenisme
- b. De diagnostiek naar (A)ITP is een diagnose per exclusionem. Onderzoek naar trombocyten antistoffen is niet geïndiceerd. De sensitiviteit is beperkt.

c. De therapie bij AITP bestaat uit verminderen van antistofproductie, verminderen van de afbraak van de trombocyten, stimuleren van de megakaryopoïese met behulp van corticosteroiden.

Bij acute ernstige bloedingen kan trombocyten-transfusie overwogen worden. De opbrengst is vaak matig en van korte duur.

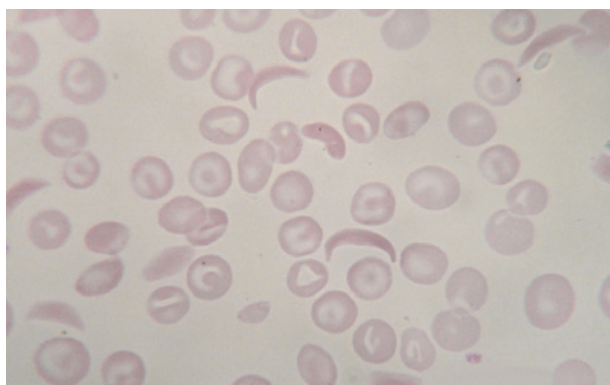
d. De patiënt heeft nu naast een trombocytopenie een DAT -negatieve hemolytische anemie. De aanwezigheid van fragmentocyten in de figuur is een sterke aanwijzing voor de aanwezigheid van een microangiopatische hemolytische anemie. Tesaamen met de normale stollingsparameters en een anamnese met hoofdpijn en neurologische symptomen past dit beeld het meest bij een TTP.

e. Dit wordt bewezen door een tekort aan ADAMTS13. Dit enzym knipt ultra-large von Willebrand multimeren in kleinere multimeren. Indien deficiënt vindt trombocytenaggregatie (microtrombi) plaats waarop erythrocyten kapot slaan (hemolyse). Plasmaferese gedurende enkele dagen zorgt zowel voor het verwijderen van de antistoffen tegen ADAMTS13 als voor vers ADAMTS13.

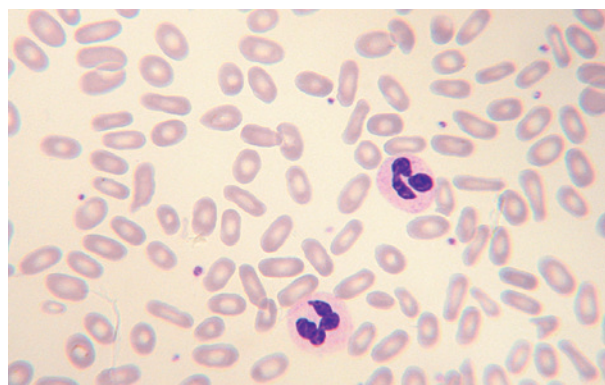
### Vraag 2

In figuur 1 staan 4 plaatjes van rode bloedbeelden van patiënten met een hemolytische anemie.

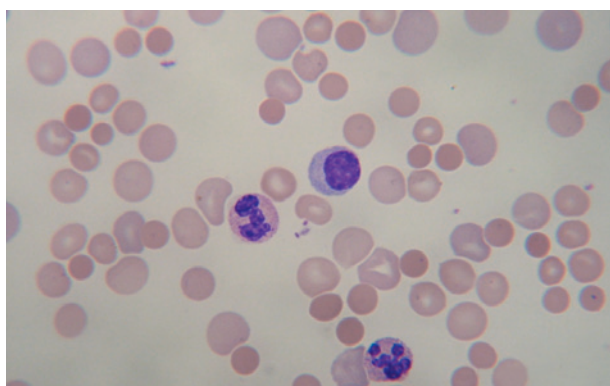
a. Leg uit bij welke type hemolyse elk bloedbeeld kan passen (maximaal 1 antwoord per foto).



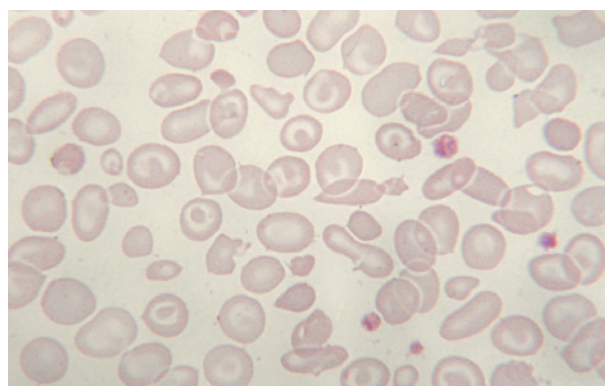
1



2



3



4

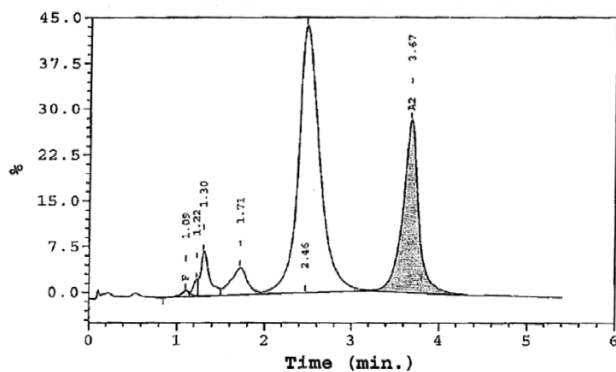
Mevr. R., geboren in 1985 en afkomstig uit Zuid-Oost Azië wordt door huisarts verwezen naar de polikliniek voor analyse van haar anemie. Volgens de huisarts is er mogelijk sprake van sikkelcelanemie

De laboratoriumuitslagen zijn als volgt:

leukocyten	9,3	x 10 <sup>9</sup> /l
trombocyten	219	x 10 <sup>9</sup> /l
erythrocyten	4,6	x 10 <sup>12</sup> /l
Hb	6,1	mmol/l
MCV	68	fl
MCH	1,32	fmol
reticulocyten	74	x 10 <sup>9</sup> /l
LD	168	U/l
ferritine	469	µg/l

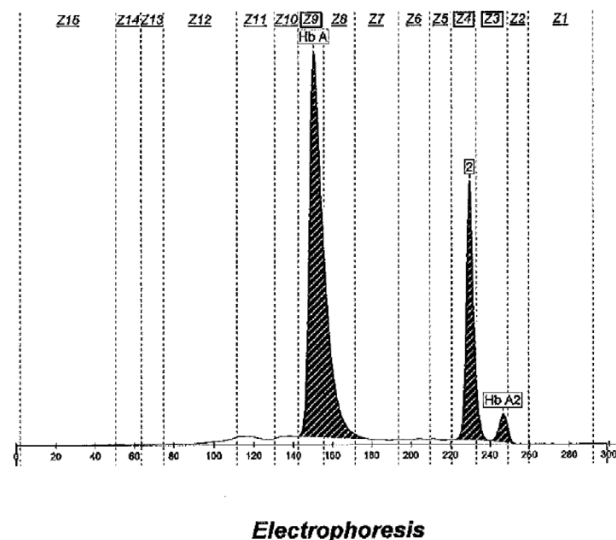
Het hemoglobinepathie/thalassemie-onderzoek is op zowel m.b.v. HPLC als capillaire electroforese (CE) uitgevoerd.

HPLC chromatogram van mevr. R:



HPLC piek	Fractie	Ref waarde
HbF	0,6%	< 1%
HbA0	60,9%	
HbA2	28,4%	2,3-2,9%

Capillaire electroforese van mevr. R:



**Electrophoresis**

CE piek	Fractie	Ref waarde
HbF	0%	< 0,5%
HbA0	72,5%	
HbA2	3,5%	2,2-3,2%
HbX	22,4%	afwezig

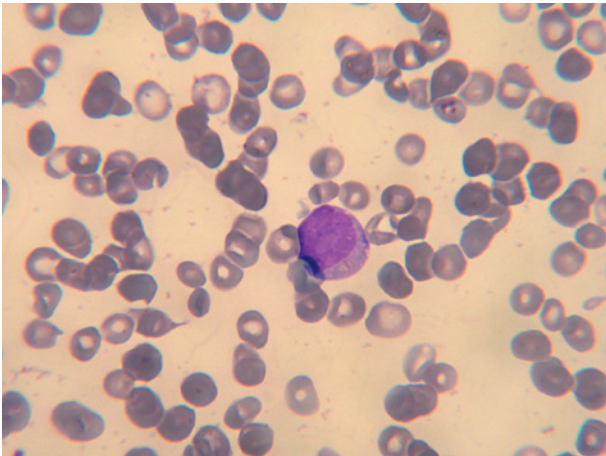
- Beschrijf kort het scheidingsprincipe waarop hemoglobineonderzoek d.m.v. HPLC en CE is gebaseerd. Verklaar het verschil in uitslagen tussen CE en HPLC.
- Wat is de meest waarschijnlijke Hb-variant. Past de microcytaire hypochrome anemie bij deze Hb-variant? Hoe interpreteert u de waarde van de Hb-variant?
- Stel de patiënt is zwanger. Is in dit geval nader onderzoek bij de partner geïndiceerd? Geef toelichting.
- Stel de patiënt bevalt. Kunt u in het direct postpartum afgenomen bloedmonster bij dit kind met CE deze hemoglobinevariant aantonen.

## Antwoorden 2

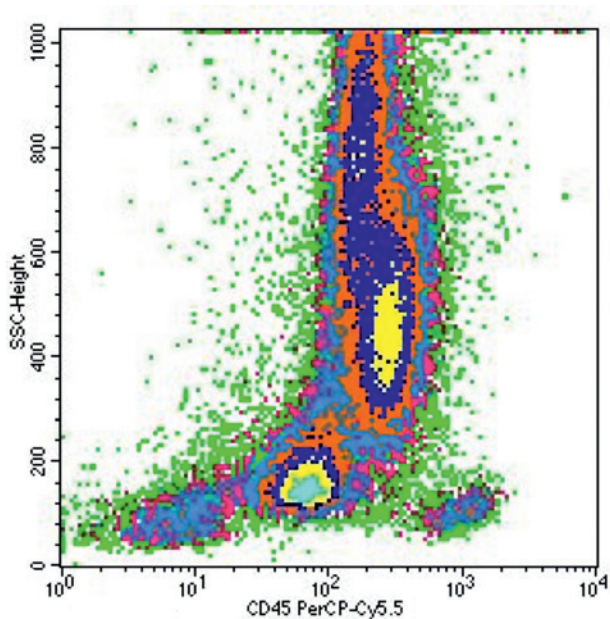
1. Sikkelcellen: sikkelcelcrisis bij patiënt met sikkelcelziekte
  2. Elliptocyten: hereditaire elliptocytose
  3. Sferocyten: congenitale sferocytose, autoimmuun hemolytische anemie
  4. Forse poikilocytose: thalassemie, ernstig ijzergerebrek
- b. HPLC, vloeistofchromatografie met vaste drager die kationen binden. ion-exchange scheiding op basis van de lading van Hb, gevolgd door UV detectie HbE elueert op positie van HbA<sub>2</sub> CE, capillaire electroferese in vrije oplossing. Dunne capillair gevuld met buffer, tussen de uiteinde wordt een potentiaalverschil aangebracht. Geladen moleculen worden gescheiden op basis van hun electroforetische mobiliteit bij een bepaalde pH en de electroosmotische flow. Detectie vindt plaats mbv UV detector bij 415 nm
- c. HPLC:HbA<sub>2</sub> is sterk verhoogd, dit suggereert dat er een andere Hb-variant boven op HbA<sub>2</sub>-piek ligt. HbE is meest voorkomende variant die op HbA<sub>2</sub> positie ligt. Microcytair hypochroom bloedbeeld past ook bij HbE. CE: HbAE, hierbij is past het microcytair en hypochroom bloedbeeld. HbE% van 22.4% is aan de lage kant. Bij een HbE < 25% is patiënt verdacht voor een co-existente alfa-thalassemie. HbA<sub>2</sub> is aan de hoge kant. HbE komt regelmatig voor in Zuid-Oost Azië (prevalentie 30-40% in sommige delen van Thailand, Cambodja en Laos)
- Partner onderzoek is geïndiceerd. Combinatie van HbE+ HbS leidt tot sikkelcelziekte en combinatie met heterozygote beta-thalassemie kan het tot beta-thalassemie intermedia of major fenotype leiden.
  - Postpartum is de HbE detecteerbaar, zichtbaar als een kleine piek in het electroferogram. Vergelijkbaar met HbS (voor voorbeeld HbS in hielprik-screening zie NTKC 2009; 34: 189-196).

### Vraag 3

Een 58-jarige patiënt meldt zich op de spoedeisende hulp. Hij is al enige tijd moe. De laboratoriumuitslagen laten een Hb van 5,2 mmol/l, trombocytten van  $45 \times 10^9/l$  en leukocyten van  $2,4 \times 10^9/l$  zien. De hemocytometer geeft een suspect vlag voor blasten, waarna een microscopische differentiatie wordt uitgevoerd. De analist komt bij u en geeft aan dat er 27% afwijkende cellen worden gezien. U bekijkt deze onder de microscoop en ziet onderstaand beeld.

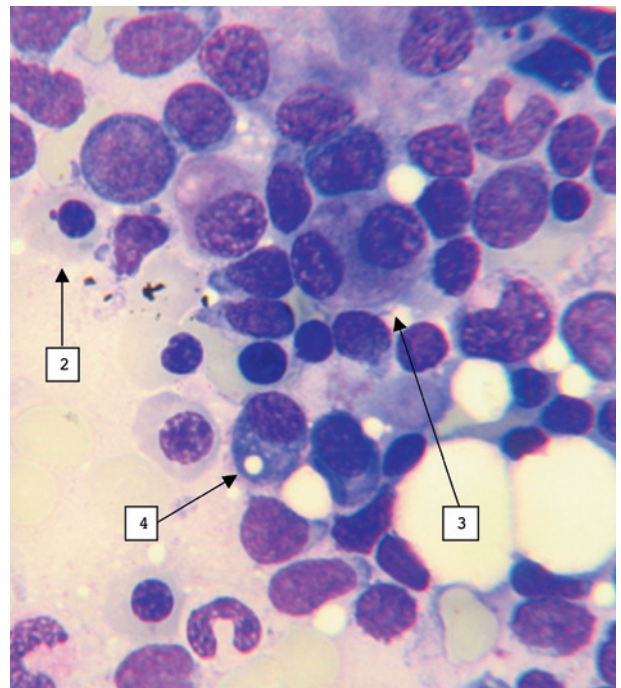
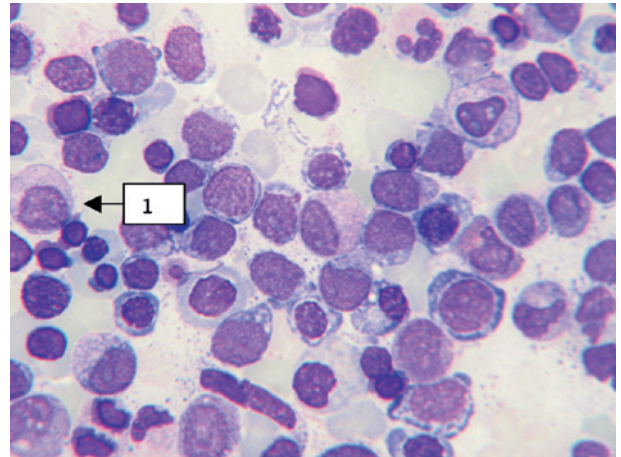


- Van welk cellijn is deze blast waarschijnlijk afkomstig? Kan de diagnose acute leukemie op de laboratoriumuitslagen en het bloedbeeld worden gesteld?
- U besluit immuunfenotypering op het bloed in te zetten. Onderstaand de CD45/Side Scatter dichtheidsplot. Geef middels de vermelding van X- en Y- as coördinaten aan waar zich de populatie afwijkende cellen zich bevindt.



- Welke cellijn-definiërende markers moeten in zijn algemeenheid worden ingezet om het type acute leukemie vast te stellen? Noem voor elke cellijn (B, T en myeloid) ten minste 2 cellijn-definiërende markers.

- Bij de patiënt wordt vervolgens beenmerg afgenomen. In de rapportage meldt de cytologisch analist dat zij dysplasie ziet in meerdere cellijnen. Bekijk de onderstaande foto's; bent u het (voor zover zichtbaar in deze 2 beeldvelden) met de analist eens? Benoem in uw antwoord tot welke cellijn de cel behoort waarop de pijl is gericht en geef aan waarom de cel volgens u wel/niet dysplastisch is.



- Binnen de acute myeloïde leukemieën is er één subtype dat een andere behandeling krijgt. Welke is dit? Hoe kan dit type worden gediagnosticeerd en hoe vindt follow-up plaats?

### Antwoorden 3

- In de blast is een Auerse staaf zichtbaar, daarmee is deze van myeloïde origine. Ja, 20% blasten in PB is diagnostisch voor acute leukemie zeker in combinatie met de pancytopenie.
- CD45 op ongeveer 80 en SSC op 160
- B-cel: CD19, CD22, cyCD79a  
T-cel: CD2, CD7, cyCD3  
Myeloid: CD13, CD33, cyMPO

- d. Cel 1 behoort tot de myelopoïese (promyelocyt) waarbij de korreling ontbreekt als dysplastisch kenmerk. Cel 2 behoort tot de erytropoïese (orthochromatische-erythroblast) met kernuitstulping als dysplastisch kenmerk. Cel 3 behoort tot de megakaryopoïese. Het betreft een hypolobulaire microvorm. Cel 4 is een normale plasmacel (met een vacuole).
- e. Acute Promyelocyten leukemie. Diagnose middels morfologie (takkenbossen, vlinderkern, mogelijk hypogranulaire variant), vaak stollingsafwijkingen. CITO diagnostiek naast morfologie middels immunofluorescentie bepaling met antilichamen tegen het genfusieproduct. Nadat moleculaire/cytogenetische afwijkingen zijn gevonden wordt dit type geklassificeerd als AML met specifieke genetische veranderingen t(15;17). Follow-up middels Q-PCR op bloed voor detectie PML-RARA fusieproduct (moleculaire remissiestatus) en/of cytogenetica t(15;17).

#### Vraag 4

Tijdens uw dienst wordt u gebeld door de dienstdoende assistent van de intensive care. Op de IC ligt een patiënt met een onbegrepen trombocytopenie. Omdat deze patiënt ongefractioneerd heparine krijgt toegediend bestaat de verdenking heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) en krijgt u de vraag welk materiaal afgenomen moet worden voor de bepaling van 'antistoffen tegen heparine'.

- a. Wat is HIT? Welke typen zijn er en waarin verschillen deze van elkaar?
- b. Welke criteria voor de diagnostiek van HIT dient de assistent te overwegen voordat laboratoriumdiagnostiek ingezet wordt?
- c. Welke rol speelt de bepaling van antistoffen bij de diagnostiek van HIT?  
De assistent meldt vervolgens dat de patiënt reeds overgezet is van heparine op heparinoid Orgaran (Danaparoid). Zij wil nu graag deze patiënt monitoren met de anti-Xa bepaling.
- d. Noem drie patiëntencategorieën waarvoor anti-Xa monitoring geïndiceerd zou kunnen zijn.  
U kijkt in de patiëntstatus bij de laboratoriumresultaten. U ziet dat er eerder oriënterend stollingsonderzoek bekend is:
- |             |                         |
|-------------|-------------------------|
| aPTT        | 58 sec                  |
| PT          | 22 sec                  |
| fibrinogeen | 0,8 g/l                 |
| trombocyten | 12 x 10 <sup>9</sup> /l |
| D-dimeren   | > 4 mg/l                |
- e. Leg uit of deze laboratoriumresultaten ondersteuning geven aan de diagnose HIT. Moet de assistent rekening houden met een andere diagnose? Zo ja, welke en waarom.

#### Antwoorden 4

- a. Heparine-geïnduceerde trombocytopenie.  
Type 1: komt voor bij 10-20% van de patiënten die met ongefractioneerd heparine behandeld worden. Het trombocytenaantal komt doorgaans niet onder de 100x10<sup>9</sup>/l en treedt op binnen vier dagen na start

heparinetherapie. De oorzaak is niet immunologisch van aard. Na verloop van tijd normaliseert het trombocytenaantal en er treden geen trombotische complicaties op. Therapiewijziging is niet geïndiceerd.  
Type 2: Komt voor bij 1-5% van de patiënten die met ongefractioneerd heparine worden behandeld. Deze vorm van HIT wordt veroorzaakt door vorming van antistoffen tegen het heparine-PF4 complex en is dus immunologisch van oorsprong. Veelal treden naast trombocytopenie ook trombotische verschijnselen op en therapiewijziging is geïndiceerd.

- b. Voor inzetten van laboratoriumdiagnostiek dient het scoresysteem van de "4 T's" overwogen te worden:  
Trombocytopenie (er wordt een sterk gedaald trombocytenaantal verwacht maar meestal blijvend boven 20 x10<sup>9</sup>/l).

Tijdstip van trombocytendaling (meestal vindt de daling plaats 5-10 dagen na start van heparinetherapie).

Tromboseverschijnselen (trombose of huidnecrose op de injectieplaats).

Other (mogelijke andere oorzaken van trombocytopenie)

Met dit scoringssysteem kan een HIT veelal ontkracht worden voor tijdrovende diagnostiek ingezet wordt.

- c. De bepaling van HIT-antistoffen heeft een hoge sensitiviteit, en afhankelijk van de gebruikte assay een beperkte specificiteit. De bepaling dient dus primair om HIT uit te sluiten, in de differentiaal-diagnose van verworven trombocytopenie.
- d. Anti-Xa monitoring is geïndiceerd bij afwijkingen in standaard lichaamsgewicht en klaring. Specifieke patiëntencategorieën zijn hierbij:  
Nierfalen  
Ernstige obesitas  
Zwangerschap  
Kinderen
- e. Op basis van het standaard laboratoriumonderzoek ligt een diffusie intravasale stolling (DIS) meer voor de hand, gezien de verlengde PT, erg lage trombocytenaantal, lage fibrinogeenconcentratie en hoge D-dimeer concentratie. Dit beeld komt vaak voor bij bv sepsis- en traumapatiënten op de IC. Een niet onbelangrijk detail hierbij is dat bij deze categorie patiënten heparine juist geïndiceerd is.

#### Vraag 5

Een 33 jarige vrouw, G1P0, kwam in juli 2011 bij de verloskundige voor een 1<sup>e</sup> trimester zwangerschapsscreening. Op 13 jarige leeftijd heeft zij een operatie ondergaan aan de wervelkolom waarbij zij 2 eenheden erythrocytenconcentraat heeft ontvangen. Verder is haar voorgeschiedenis blanco.

De resultaten van het laboratoriumonderzoek leveren een bloedgroep A negatief. De screening op irregulaire antistoffen is positief. De gegevens voor het screenings- en identificatiepanel vindt u in Bijlage 1 (kolom "1<sup>e</sup> trim.").

- a. Welke antistof(fen) identificeert u. Kunt u alle overige antistoffen, conform de CBO richtlijn bloedtransfusie, uitsluiten?

- b. Beschrijf wat deze vrouw verder in de zwangerschap volgens het programma Prenatale Screening Infectieziekten en Zwangerschapsimmunisatie (PSIE) met betrekking tot de erythrocytenserologie krijgt aangeboden.

De zwangerschap loopt verder goed. Als bijzonderheid dient vermeld te worden dat in week 24 mevrouw betrokken is bij een kop-staart botsing, waarvoor zij gezien wordt door haar verloskundige. In de volgende reguliere afname conform het screeningsprogramma worden de volgende resultaten gevonden (Bijlage 1 onder 2<sup>e</sup> afname).

NB: Om praktische redenen zijn de resultaten aan het eerste panel toegevoegd: in de praktijk geldt natuurlijk dat gezien het tijdsinterval de typering op panels met verschillende houdbaarheidsdatum uitgevoerd wordt).

- c. Stel vast wat er veranderd is in het antigram. Heeft er een verandering plaatsgevonden mbt aanwezigheid van antistoffen? Zo ja, welke?
- d. Is het met deze gegevens nu nog mogelijk alle relevante antistoffen uit te sluiten?
- e. De vrouw blijkt zwanger van een tweeling. Wat raadt u aan ivm postpartum anti-D toediening?

#### Antwoorden 5

- a. Bij deze vrouw zijn een anti-C en een anti-S aantoonbaar (minimaal 2 cellen). Op het regulier panel is de anti-E eenmaal heterozygoot uit te sluiten, dit moet minimaal op een homozygote cel. De extra cel 12 die hiervoor is toegevoegd voldoet hieraan. Anti-K mag heterozygoot worden uitgesloten.
- b. Bij een D-negatieve zwangere wordt in de 27<sup>e</sup> week bloed afgenomen voor een foetale RhD typering. Deze is leidend voor de 30<sup>e</sup> week en postnatale toediening van anti-RhD profylaxe. Omdat pte al antistoffen heeft zal zij hoe dan ook vervolgd gaan worden. De 30<sup>e</sup> week screening op antistoffen bij D-negatieve zwangeren is daarmee overbodig geworden. De vader zal getest worden op positiviteit voor het antigeen waartegen antistoffen circuleren bij de moeder. Buiten het screeningsprogramma om zal zij vervolgd worden op titers en ADCC.
- c. Er is een anti-D aantoonbaar, te identificeren op cel 8 en extra cel 12, naast de anti-C en anti S die nog steeds aantoonbaar zijn. De anti-D is zeer waarschijnlijk afkomstig van een ampul die toegediend is na het stomptrauma.
- d. Inmiddels is een anti-D aantoonbaar, waardoor nu de anti-E nog maar éénmaal heterozygoot is uit te sluiten. Conform de richtlijn mag bij de aanwezigheid van een anti-D de anti-E op deze wijze worden uitgesloten.
- e. Hierin spelen meerdere factoren. Ten eerste moet worden achterhaald of de gevormde anti-D van een ampul afkomstig is of een fysiologische anti-D is. Indien geen ampul is toegediend en hij fysiologisch is heeft anti-D toediening geen zin meer. Indien het een ampul was is het relevant wat de uitslag van de foetale RhD typering was. Is deze negatief dan wordt geen anti-D toegediend. Is deze positief dan wordt op basis van de navelstrengbloedbepaling gekeken hoeveel kinderen positief zijn en hoeveel ampullen dus toegediend moeten worden.

#### Vraag 6

- a. Een onvoldoende gevulde citraatbuis kan leiden tot een verlengde aPTT. *Juist/onjuist*
- b. De anti-Xa bepaling kan worden gebruikt voor het monitoren van het nieuwe antistollingsmiddel Dabigatran, mits een juiste ijklijn wordt gemaakt. *Juist/onjuist*
- c. De onderstaande verhoogde vrije lichte keten uitslagen wijzen op een nierfunctiestoornis  
VLK-kappa = 35,2 mg/l [ref: 3,3 – 19,4]  
VLK-lambda = 43,8 mg/l [ref: 5,7 – 26,3]  
Ratio = 0,80 [ref: 0,26 – 1,65]  
*Juist/onjuist*
- d. Een positieve directe antiglobulinetest (DAT) is synoniem met autoantistoffen. *Juist/onjuist*
- e. Bij hoge trombocytentransfusiebehoefte hebben bloedgroep compatibele trombocytconcentraten de voorkeur boven 0-trombocyten. *Juist/onjuist*
- f. Hereditaire hematochromatose is een autosomaal dominante erfelijke ziekte. *Juist/onjuist*
- g. Donoren worden in NL standaard middels een serologische test getest op Q-koorts. *Juist/onjuist*
- h. Bij een 68 jarige vrouwelijk patiënt met verlengde aPTT kan diagnose hemofilie verworpen worden. *Juist/onjuist*
- i. Voor de bepaling van lupus anticoagulans moet er altijd zowel een dRVVT- als een geschikte aPTT-test ingezet worden. *Juist/onjuist*
- j. Bij de lymfocytentypering van een 45-jarige man met  $12,8 \times 10^9/l$  leukocyten, waarvan  $7,9 \times 10^9/l$  lymfocyten, wordt het volgende gevonden:  $2,4 \times 10^9/l$  CD3,  $5,1 \times 10^9/l$  CD19, waarvan 90% CD19/kappa positief en 10% CD19/lambda positief. De CD19/kappa positieve cellen zijn ook CD5 en CD23 positief. Hoewel bij de immunofenotypering niet alle noodzakelijke markers zijn meegenomen en de morfologie van de cellen ontbreekt, past deze typering bij de diagnose CLL. *Juist/onjuist*

#### Antwoorden 6

- a. Juist. Er is teveel citraat aanwezig voor de (lagere) hoeveelheid plasma. Dit verlengt de stoltijd.
- b. Onjuist, Dabigatran is een directe trombine (factor II) remmer welke niet kan worden bepaald met een anti-Xa test.
- c. Juist. Simultane verhoging van beide lichte ketens met een normale ratio wordt gevonden bij nierfunctiestoornissen waarbij de klaring is verlaagd. Een zeer zeldzame mogelijkheid voor deze uitslag is een biclonale vrije lichte keten expressie, waarbij de expressie van zowel de monoklonale kappa- als monoklonale lambda ketens in evenwicht zijn.
- d. Onjuist. Er kan ook sprake zijn alloantistoffen die recent getransfundeerde erythrocyten sensibiliseren. Een andere mogelijkheid is een patiënt die een donororgaan heeft ontvangen met daarin B-lymfocyten die anti ABO-antistoffen kunnen produceren. In beide gevallen is er sprake van een positieve DAT die niet door autoantistoffen wordt veroorzaakt.

- e. Juist. Bij hoge trombocytentransfusiebehoefte hebben bloedgroepcompatibele trombocytconcentraten de voorkeur boven bloedgroep-O-trombocyten om hemolyse door passieve toediening van antistoffen te voorkomen.
- f. Onjuist. Hereditaire hematochromatose is een autosomaal recessief erfelijke ziekte.
- g. Onjuist. Alleen in endemisch gebied en dan middels PCR test.
- h. Onjuist. Verworven hemofilie dmv remmer is mogelijk. Erfelijke hemofilie A of B komt alleen voor bij mannen, vrouwen zijn drager. Hemofilie C is wel mogelijk.
- i. Juist. De huidige richtlijn stelt inderdaad beide testen noodzakelijk voor de screening en bevestiging van lupus anticoagulans, waarbij de APTT-test LAC-gevoelig moet zijn.
- j. Onjuist. In de meest recente WHO-classificatie uit 2008 wordt een CLL gedefinieerd als er sprake is van meer dan  $5 \times 10^9/L$  monoclonale B-cellen met het karakteristieke CLL-fenotype: CD19+, CD5+, CD23+. Bij de hier genoemde patiënt is eveneens sprake van monoclonale B-lymfocyten met dit immunofenotype: CD19+, kappa+, CD5+ en CD23+, echter het aantal monoclonale B-cellen is hier minder dan  $5 \times 10^9/L$ : 90% van  $5,1 \times 10^9/L = 4,6 \times 10^9/L$ . In de WHO-classificatie wordt deze entiteit niet als CLL aangeduid maar als een monoclonale B-cel-lymfocytose.

### Bijlage 2. Referentiewaarden

	Referentie	Eenheid
leukocyten	4,0 - 10,0	$\times 10^9/l$
trombocyten	150 - 400	$\times 10^9/l$
erythrocyten	3,8 - 5,0	$\times 10^{12}/l$
Hb	7,2 - 9,5 (v)	mmol/l
MCV	83 - 100	fl
MCH	1,7 - 2,1	fmol
erythroblasten	-	$\times 10^9/l$
reticulocyten	25 - 110	$\times 10^9/l$
differentiatie:		
segmenten	2,0 - 7,5	$\times 10^9/l$
lymfocyten	0,8 - 3,2	$\times 10^9/l$
monocyten	0,3 - 0,9	$\times 10^9/l$
eosinofielen	< 0,40	$\times 10^9/l$
basfielen	< 0,20	$\times 10^9/l$
Directe antiglobulinetest	negatief	-
PT	12 - 15	sec
aPTT	30 - 41	sec
fibrinogeen	2,0 - 4,0	g/l
D-dimeren	< 0,50	mg/l
ALAT	< 45	U/l
bilirubine totaal	< 17	$\mu\text{mol}/l$
CRP	< 1,0	mg/l
ferritine	10 - 100 (v)	$\mu\text{g}/l$
glucose	< 6,1	mmol/l
haptoglobine	0,4 - 2,0	g/l
K	3,2 - 4,7	mmol/l
kreatinine	50 - 95	$\mu\text{mol}/l$
LD	< 248	U/l
Na	135 - 145	mmol/l
ureum	2,5 - 7,5	mmol/l
urinezuur	0,14 - 0,39	mmol/l

### Bijlage 1

Rh-hr	Spender Donor / Donneur Donatore / Donante Donador	Rh-hr										Kell										Duffy		Kidd		Lewis		P		MNS		Luth.		Xg		Spec. Antigene / Special types / Antigenes part. / Antigenes particular / Otros Antigenes / Tipos especiales	Resultat / Result / Résultat / Resultado / Resultado			Bemerkungen / Remarks / No Observaciones / Observações
		D	C	E	c	e	C <sup>+</sup>	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P	M	N	S	s	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Xg <sup>a</sup>	Xg <sup>b</sup>	1 <sup>o</sup> trim	2 <sup>o</sup> afn										
I	C <sup>W</sup> CD.ee R <sub>1</sub> <sup>W</sup> R <sub>1</sub> 038754	+	+	0	0	+	+	0	+	+	nt	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	M		2+	3+									
II	ccD.EE R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> 131772	+	0	+	+	0	0	0	+	+	nt	+	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	0	0	+	+	+	M		1+	3+									
III	ccddee rr 820010	0	0	0	+	+	0	+	+	+	nt	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	M		-	-										
1	C <sup>W</sup> CD.ee R <sub>1</sub> <sup>W</sup> R <sub>1</sub> 177139	+	+	0	0	+	+	0	+	+	nt	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	nt		2+	3+										
2	CCD.ee R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> 346108	+	+	0	0	+	+	+	+	+	nt	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		2+	3+										
3	ccD.EE R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> 272498	+	0	+	+	0	0	0	+	+	nt	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+		1+	3+										
4	Ccddee r'r 136201	0	+	0	+	+	0	0	+	+	nt	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Bg <sup>+</sup>		3+	3+										
5	ccddEe r'r 350418	0	0	+	+	+	0	0	+	+	nt	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0			-	-										
6	ccddee rr 172828	0	0	0	+	+	0	+	+	+	nt	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0			+/-	+/-										
7	ccddee rr 338892	0	0	0	+	+	0	0	+	+	nt	+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			1+	1+										
8	ccD.ee R-r 767559	+	0	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+			-	2+										
9	ccddee rr 372452	0	0	0	+	+	0	0	+	+	nt	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			-	-										
10	ccddee rr 597446	0	0	0	+	+	0	0	+	+	nt	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			-	-										
11	ccddee rr 371128	0	0	0	+	+	0	0	+	+	nt	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			-	-										
12	Extra cel	+	0	+	+	0	0	0	+	+	nt	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+			-	2+										
AC																													-	-										