

## Ernstige bloedarmoede door een ongewone oorzaak

DOOR DR. M. C. VERLOOP

*Dames en Heren,*

In mei 1965 werd in de Universiteitskliniek voor Inwendige Geneeskunde in Utrecht een 38-jarige vrouw opgenomen wegens reeds lang bestaande ernstige bloedarmoede; elders was hiervoor geen oorzaak gevonden. Zij klaagde over moeheid, spierslakte, hartkloppingen en kortademigheid bij geringe inspanning. Toch had zij pas sinds kort haar werk als verpleegster niet meer kunnen volhouden.

Patiënte bleek een tengere, magere (lengte 1,65 m, gewicht 46 kg), wat affect-labiele vrouw te zijn. Haar temperatuur was soms subfebriel, de bloeddruk 120/70 mm kwik. De slijmvliezen waren bleek; zij had geen icterus. Haar huid was droog en schilferig en het haar dun en dor. De nagels waren brokkelig en aan de wijsvingers hol. In de mondhoeken waren roofjes aanwezig en haar tong was glad. Behalve een litteken van een miltexstirpatie die zij enkele jaren tevoren had ondergaan, werden bij het lichamenlijk onderzoek geen bijzonderheden gevonden.

Bij het laboratoriumonderzoek bleek een ernstige anemie te bestaan. Het Hb-gehalte bedroeg 4,2 g/100 ml, erythrocyten 2,3 miljoen/mm<sup>3</sup>, hematocriet 17%. De hieruit berekende indices waren MCV 78 fl. (normaal 80-100); MCH 18 pg (normaal 27-33); MCHC 25% (normaal 31-36). Reticulocyten 20-80<sup>0</sup>/<sub>100</sub> (normaal 2-20); leukocyten 7900/mm<sup>3</sup> met normale differentiatie; trombocyten 190.000/mm<sup>3</sup>. In het bloeduitstrijkje vielen anisocytose en poikilocytose op, verder hypochromie, Howell-Jolly-lichaampjes in de erythrocyten en verscheidene schietschijfcellen. De laatste twee bevindingen pasten bij de afwezigheid van miltoefsel. Op grond van de berekende indices bestond er dus een licht microcytair, hypochroom bloedbeeld.

Verder laboratoriumonderzoek leerde ons dat de urine geen afwijkende bestanddelen bevatte. De bloedbezinkingssnelheid bedroeg 15 mm na één uur. De ontlasting bevatte bij herhaling geen occult bloed. Het chemische onderzoek van het bloed liet een normaal gehalte aan bilirubine zien; ook andere leverfunctieproeven en het eiwit spectrum vielen normaal uit. Het ureum- en het creatininegehalte van het bloed waren niet verhoogd, evenmin het bloedsuikergehalte.

Het serumijzergehalte was bij herhaling flink verlaagd, nl. 5 tot 20 µg/100 ml; de latente en totale ijzerbindingscapaciteit van het serum waren verhoogd, waardoor het percentage van de serumijzerverzadiging sterk verlaagd was: 2-10!

Onderzoek van het celrijke beenmergpunctaat toonde een hyperplastisch normoblastair rood systeem (verhouding rood:granulopoëse = 1:1 i.p.v. 1:2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-5). Veel erytroblasten hadden rafelig protoplasma en er bestond een toeneming van basofiele erytroblasten. De

ijzerkleuring van de beenmergbrokjes (reticulo-endotheliaal systeem (RES)) viel negatief uit, behalve de aanwezigheid van wat grote ronde ijzerkorrels. Sideroblasten werden niet gevonden.

Het microcytaire hypochrome bloedbeeld paste evenals de sterk verlaagde serumijzerwaarden bij ijzergebrekanemie. De aanwezigheid van enkele grote ijzerkorrels (hemosiderine) in de beenmergbrokjes behoefde daar niet mee in tegenspraak te zijn (zie later).

Bij het nader opnemen van de anamnese en de hetero-anamnese van de internist elders, die haar al jaren kende, bleek dat bij haar voor het eerst in 1956, toen zij dus 29 jaar oud was, bloedarmoede was gevonden. Zij was toen al verscheidene jaren in de verpleging. Voor de bloedarmoede was zij behandeld met ijzerpreparaten, eerst oraal later ook intramusculair. Toen de bloedarmoede telkens recidiveerde en ook vitamine-B<sub>12</sub>-injecties niet hielpen, werden bloedtransfusies toegediend. Patiënte heeft er nooit icterisch uitgezien; ze had nooit iets gemerkt van abnormale bloedingneiging. Geleidelijk aan had zij zo veel transfusies nodig, dat in 1961 splenectomie verricht werd, omdat verondersteld werd dat toch misschien hemolyse in het spel was. Ook de miltexstirpatie was geen succes. Het laatste jaar had zij gemiddeld éénmaal per twee weken één à twee kolven bloed nodig om het Hb-gehalte enigszins op peil te houden. Bovendien had zij het laatste jaar nog enkele tientallen ijzerinjecties gehad. In totaal waren in negen jaar tijds meer dan 300 bloedtransfusies toegediend.

Met elke bloedtransfusie van gemiddeld 400 ml wordt ongeveer 200 mg ijzer in het lichaam gebracht, d.w.z. patiënte had in het laatste jaar per maand 400 tot 800 mg ijzer toegediend gekregen. Gemiddeld verliest een vrouw niet meer dan 30 tot 90 ml bloed per menstruatie, d.w.z. 15 tot 45 mg ijzer per maand. Het was dan ook te verwachten dat door al deze bloedtransfusies en ijzerinjecties een flinke hemosiderose was ontstaan! Het hypochrome bloedbeeld in combinatie met het sterk verlaagde serumijzerverzadigingspercentage wees echter op het tegendeel. De dikke hemosiderine-korrels in het RES van het beenmerg behoeften daarmee niet in tegenspraak te zijn. Herhaaldelijk is ons en anderen (BEUTLER e.a. 1958) opgevallen dat, wanneer aan patiënten met chronische ijzergebrekanemie gedurende lange tijd ijzerinjecties worden gegeven, een gedeelte van dit parenteraal toegediende ijzer in het RES kan achterblijven doordat het blijkbaar niet of moeilijk benut wordt. Deze waarnemingen zijn gedaan na injectie van dextran-ijzerpreparaten, waarvan bekend is dat ze na parenterale injectie via de bloedbaan voor het grootste deel in het RES terecht komen. Vanuit de cellen van het RES

wordt het ijzer dan vervolgens, gebonden aan transferrine, naar het beenmerg vervoerd.

De meest waarschijnlijke verklaring voor de sterke discrepantie tussen de hoeveelheid toegediend ijzer en de anemie, die op ijzeregbrek leek te berusten, moest ernstig bloedverlies zijn.

Gewoonlijk is de oorzaak van ijzeregbrekanemie bij een vrouw overvloedig bloedverlies bij de menstruatie en (of) frequente zwangerschappen. Zwangerschappen waren niet doorgemaakt. De menstruatie had om de vier of vijf weken plaats; het bloedverlies was daarbij niet overvloedig. Gewoonlijk blijft bloedverlies bij de menstruatie beperkt tot minder dan 60 ml (HALLBERG e.a. 1966). Bloedverlies van meer dan 100 ml per keer komt echter voor, zij het niet frequent. In het laatste jaar had de patiënte echter gemiddeld 400 tot 800 ml bloed per 14 dagen nodig gehad om het Hb-gehalte enigszins op peil te houden. Dit sloot menstruatiebloedverlies als enige oorzaak voor haar anemie wel uit.

Andere oorzaken voor chronische ijzeregbrekanemie kunnen zijn bloedverlies uit het maag-darmkanaal of uit de urogenitale tractus. Bloedverlies uit het maag-darmkanaal werd onwaarschijnlijk, toen bleek dat de benzidine-reactie in de faeces steeds negatief uitviel. De benzidine-reactie van de faeces wordt positief, wanneer 3 tot 5 ml bloed of meer per 24 uur in de ontlasting terecht komen (HOAG e.a. 1961). Voor de zekerheid werd röntgenonderzoek van de slokdarm en van het gehele maag-darmkanaal verricht; daarbij werden geen varices, ulcera of andere afwijkingen gevonden. Ook rectoscopie toonde geen bijzonderheden; hemorroïden werden niet gezien. In de urine werd nimmer bloed aangetroffen. Het intraveneus pyelogram was normaal. De in consult gevraagde gynaecoloog vond op zijn gebied geen afwijkingen. Overwogen moest worden of er misschien intrapulmonaal bloedinkjes plaatsvonden. Bij hemorragieën in parenchymateuze organen, zoals bij pulmonale hemosiderose, kan ijzer bij de afbraak van erythrocyten vrijkomen en zich plaatselijk ophopen; hierdoor kan ijzeregbrekanemie ontstaan.

Bloederig sputum had de patiënte nooit opgegeven. Röntgenonderzoek van de longen toonde geen abnormale longtekening of abnormale verdichtinkjes („mottled aspect”), karakteristiek voor pulmonale hemosiderose. IJzeregbrekanemie door intrapulmonale bloedinkjes werd daardoor zeer onwaarschijnlijk.

IJzertekort kan in de hand worden gewerkt door een dieet dat onvoldoende ijzer bevat en (of) door een ijzerabsorptiestoornis (KILPATRICK en KATZ 1969). Het dieet dat zij elders had gebruikt, bevatte voldoende ijzer en ook in onze kliniek gebruikte zij normale voeding. Er waren geen aanknopingspunten voor spijsverteringsstoornissen. De patiënte had behalve een miltextirpatie nooit een operatie ondergaan. Het maagsap bevatte een normale hoeveelheid maagzuur. Er bestond geen steatorroe en een biopt van het jejunum liet een normaal slijmvlies zien.

Een ijzerabsorptie-proef toonde een uitstekende op-

name van een per os toegediende ferro-ijzeroplossing. Na toediening van 176 mg ijzer in een ferro-chloride-oplossing steeg het nuchtere serumijzergehalte namelijk 2 uur later van 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  tot 210  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  serum. Een dergelijk resultaat van een absorptieproef met een anorganische ijzerverbinding sluit een gestoorde opname van voedselijzer niet uit, maar maakt deze wel onwaarschijnlijk.

Het was mogelijk dat de anemie mede veroorzaakt was door een tekortschieten van de erytropoëse. De hyperplasie van het rode celsysteem in het beenmerg en de reticulocytose waren daarmee echter in tegenspraak. Later bleek ook het gehalte aan glucose-6-fosfaat-dehydrogenase in het bloed verhoogd, hetgeen wees op overwegen van jonge erythrocyten in de rode bloedcelpopulatie.

Toen het bloedverlies niet kon worden aangetoond, werd overwogen of er misschien abnormale erytolyse in het spel was. Bij ijzeregbrekanemie staat vast dat intra- en extramedullair erythrocyten versneld te gronde gaan (ROBINSON 1969). Deze hemolyse is het gevolg van ijzeregbrek en niet van ernstige aard. Wanneer intravasculair veel erythrocyten worden afgebroken, kan hemoglobinemie ontstaan en aanleiding zijn tot hemoglobinurie waardoor veel hemoglobine en dus veel ijzer verloren kan gaan. Bij een versterkte extravasculaire afbraak van erythrocyten komt het ijzer dat daarbij vrijkomt, gewoonlijk weer ter beschikking van de erytropoëse en ontstaat dus geen ijzeregbrek.

Anamnestic waren er geen tekenen van hemolytische anemie. Patiënte was nooit icterisch geweest en had nooit abnormaal donkere urine geloosd. Het bilirubinegehalte in het serum was niet verhoogd en het gehalte aan vrij haptoglobine in het serum was normaal. Er bestond geen hemoglobinemie of hemoglobinurie. In het serum was de titer van de koude agglutinen van erythrocyten niet abnormaal en de directe Coombs-reactie van erythrocyten was negatief. Na aanzuren van het serum en uitvoeren van de zogenaamde Ham-test ontstond geen lysis van erythrocyten. Het urinesediment bevatte geen kleurbaar ijzer en in de 24-uursurine werd weinig ijzer, nl. minder dan 0,5 mg uitgescheiden. Deze bevindingen sloten een auto-immune hemolytische anemie en hemoglobinurie wel uit.

Nadat bovenvermeld uitvoerig onderzoek negatief was uitgevallen, werd het zeer aannemelijk dat er toch bloedverlies moest bestaan. Dit werd nog te meer waarschijnlijk toen bleek dat de patiënte op toediening van parenteraal ijzer reageerde met stijging van het aantal reticulocyten en van het Hb-gehalte. Dergelijke stijgingen waren echter steeds tijdelijk. Spoedig daarna ontstond dan weer ernstige bloedarmoede. Een dergelijk verschijnsel wordt wel waargenomen als een hardnekkige infectie bestaat of een koortsige ziekte door andere oorzaak. Bij de patiënte werd echter nimmer koorts vastgesteld; infecties werden niet gevonden. Langzamerhand rees bij ons de vraag of patiënte niet op de een of andere manier bij zichzelf bloedverlies veroorzaakte. Venapuncties waren altijd moeilijk bij

deze asthenische patiënte uit te voeren en leken daarom niet direct de weg daarvoor. Aan de gynaecoloog hadden wij al gevraagd speciaal erop te letten of vaginaal of aan de portio uteri artificiële verwondingen te zien waren. Hij vond daarvan geen enkel teken. Ook waren er geen varices zichtbaar bijvoorbeeld aan de benen, waaruit na aanprikken bloed zou kunnen zijn verloren gegaan. Herhaalde malen hebben wij de hoofdzuster gevraagd haar nachtkastje te inspecteren om te zien of soms naalden of dergelijke gevonden konden worden die gebruikt konden zijn om artificieel bloedverlies te veroorzaken; steeds was het resultaat negatief. Ook medicijnen zoals anticoagulantia die bloedingen bij haar konden hebben veroorzaakt, werden niet gevonden.

Tenslotte adviseerden wij drie weken absolute bedrust; gedurende deze drie weken steeg het Hb-gehalte ook zonder toediening van extra ijzer. Het werd steeds waarschijnlijker, dat patiënte zichzelf met opzet bloedverlies toebracht. Nogmaals werd alles onderzocht en al haar kleren werden nu ook nauwkeurig geïnspecteerd. En ziet, uit de voering van haar kamerjas kwamen twee venapunctienaalden met een slangetje eraan en een los slangetje dat gebruikt kon zijn voor stuwning van een extremiteit. Hiermede geconfronteerd, ontkende zij deze naalden ooit te hebben gebruikt om bloed aan zichzelf te onttrekken. Wij lieten haar toen weer opstaan en rondlopen maar hielden haar gangen nauwkeurig in de gaten. Op zekere dag verbleef zij wel erg lang op het toilet; de deur was op slot maar deze werd, toen patiënte ook na herhaald verzoek niet antwoordde, met kracht van buiten geopend. Patiënte bleek gecollabeerd te zijn met een venapunctienaald nog in een elleboogader; zij had blijkbaar te snel te veel bloed in de W.C. laten weglopen en was daardoor flauwgevallen.

Toen patiënte weer wat op verhaal gekomen was, gaf zij toe dat zij gedurende vele jaren aderlatingen bij zichzelf verricht had. Gedurende deze jaren had zij tientallen artsen en verpleegsters om de tuin geleid. Zij had toegestemd in een miltexstirpatie, in vele deels onaangename onderzoeken en had honderden bloedtransfusies nodig gehad. Achteraf beseften wij ook dat patiënte ons waarschijnlijk wel eens stilletjes had liggen uitlachen wanneer het ons weer eens pas na veel moeite gelukte een goede venapunctie bij haar te verrichten!

Toen de kogel door de kerk was, leek zij opgelucht en beloofde beterschap. De door ons in consult geroepen psychiater (Prof. PLOKKER) adviseerde psychiatrische behandeling, welke behandeling na ontslag uit ons ziekenhuis elders is voortgezet. Ik heb ook nu nog contact met haar en patiënte doet haar werk, nu als wijkverpleegster, met plezier. Tot nu toe heeft de geschiedenis zich niet herhaald.

In de loop der jaren heb ik nog vier andere vrouwelijke patiënten gezien met ernstige chronische ijzerebrekanemie e causa ignota. Uitvoerig onderzoek bracht bij hen geen afwijkingen aan het licht die hun bloed-

armoede konden verklaren. Drie van hen waren eveneens verpleegster en aanvankelijk als religieuzen in een kloostergemeenschap opgenomen geweest. Eén van deze patiënten is later overleden aan serumhepatitis, waarschijnlijk als gevolg van de bloedtransfusies die zij nodig had of door besmetting van naalden die zij bij zichzelf had ingebracht!

In de literatuur komt men weinig tegen over het ziektebeeld van ferriprive anemie, ontstaan door met opzet bij zichzelf veroorzaakt bloedverlies. Incidenteel is er een enkele maal over geschreven (DAILY e.a. 1963; CALLENDER 1968). BERNARD (1969) is, voor zover mij bekend, de enige die dieper op dit ziektebeeld is ingegaan. Hij heeft 12 patiënten met dit door hem „syndroom van Ferjol” genoemd ziektebeeld beschreven, allen vrouwen en bijna allen werkzaam in een paramedisch beroep. Bij 5 van deze 12 vrouwen kon worden „bewezen” dat zij bij zichzelf anemie veroorzaakten en onderhielden door kunstmatig bloedverlies (BERNARD e.a. 1967).

De prognose is dubieus, mede omdat herhaaldelijk suïcide-neigingen bestaan. Het is daarom van veel belang de ziekelijke zelfmutilering te ontmaskeren. Psychiatrische behandeling moet dan volgen. Daarna blijft medische c.q. sociologische begeleiding gewenst, omdat deze patiënten weer gemakkelijk in ziekelijke handelingen kunnen terugvervallen.

Waarschijnlijk komt het ziektebeeld vaker voor dan men denkt. In het bijzonder dient men erop bedacht te zijn, wanneer ongehuwde vrouwen, werkzaam in een para-medisch beroep, een hardnekkige hypochrome anemie krijgen en ondanks behandeling houden.

#### Literatuur:

- BERNARD, J. (1969) Le syndrome de l'asthénie de Ferjol. *Actual. hématol.* **3**, 3.
- BERNARD, J., Y. NAJEAN, N. ALBY en J. -D. RAIN (1967) Les anémies hypochromes dues à des hémorragies volontairement provoquées. *Presse méd.* **75**, 2078.
- BEUTLER, E. (1958) The utilization of saccharated Fe<sup>59</sup>-oxide in red cell formation. *J. Lab. clin. Med.* **51**, 415.
- CALLENDER, S. T. (1968) Problems of persistent and occult bleeding from the gastrointestinal tract. *Brit. med. J.* **I**, 103.
- DAILY, W. J. R., J. M. COLES en W. P. CREGER (1963) Factitious anemia. *Ann. intern. Med.* **58**, 533.
- HALLBERG, L., A. HÖGDAHL, L. NILSSON en G. RYBO (1966) Menstrual blood loss and iron deficiency. *Acta med. scand.* **180**, 639.
- HOAG, M. S., R. O. WALLERSTEIN en M. POLLYCOVE (1961) Occult blood loss in iron deficiency anemia of infancy. *Pediatrics* **27**, 199.
- KILPATRICK, Z. M. en J. KATZ (1969) Occult celiac disease as a cause of iron deficiency anemia. *J. Amer. med. Ass.* **208**, 999.
- ROBINSON, S. H. (1969) Increased formation of early-labeled bilirubin in rats with iron deficiency anemia: Evidence for ineffective erythropoiesis. *Blood* **33**, 6.