

- ² Hoofdakker RH van den, Albersnagel FA, Cuyper H de. Stemmingstoornissen. In: Vanderreijcken W, Hoogduin CAL, Emmelkamp PMG, red. Handboek psychopathologie. Deel I, 1990: 166-204.
- ³ Marks IM. Fears, phobias and rituals. Oxford: Oxford University Press, 1987.
- ⁴ Beck AT, Emery G. Anxiety disorders and phobias: a cognitive perspective. New York: Basic Books, 1985.
- ⁵ Meichenbaum DH. Self-instructional methods. In: Kanfer FH, Goldstein AP, eds. Helping people change. New York: Pergamon, 1975.
- ⁶ Ellis A. Reason and emotion in psychotherapy. New York: Lyle-Stuart, 1962.
- ⁷ Emmelkamp PMG. Anxiety and fear. In: Bellack A, Hersen M, Kazdin A, eds. International handbook of behavior modification and therapy. 2nd ed. New York: Plenum, 1990: 283-305.
- ⁸ Emmelkamp PMG, Felten M. The process of exposure in vivo: cognitive and physiological changes during treatment of acrophobia. Behav Res Ther 1985; 23: 219-23.
- ⁹ Öst LG. One-session treatment for specific phobias. Behav Res Ther 1989; 27: 1-7.
- ¹⁰ Clark DM. A cognitive approach to panic. Behav Res Ther 1986; 24: 461-70.
- ¹¹ Emmelkamp PMG. Behavior therapy. In: Garfield S, Bergin A, eds. Handbook of psychotherapy and behavior change. 4th ed. New York: Wiley, 1993.
- ¹² Emmelkamp PMG, Scholing HA. Behavioral treatment for simple and social phobia. In: Burrows GD, Noyes R, Roth SM, eds. Handbook of anxiety. Vol 4. Amsterdam: Elsevier, 1991: 327-61.
- ¹³ Butler G, Cullington A, Munby M, Amies P, Gelder M. Exposure and anxiety management in the treatment of social phobia. J Consult Clin Psychol 1984; 52: 642-50.
- ¹⁴ Mattick RP, Peters L. Treatment of severe social phobia. J Consult Clin Psychol 1988; 56: 251-60.
- ¹⁵ Scholing A, Emmelkamp PMG. Cognitive and behavioral treatments of fear of blushing, sweating or trembling. Behav Res Ther 1993; 31 (ter perse).
- ¹⁶ Mersch PP, Emmelkamp PMG, Bögels SM, Sleen J van der. Social phobia: individual response patterns and the effects of behavioral and cognitive interventions. Behav Res Ther 1989; 27: 421-34.
- ¹⁷ Steketee G, Cleere L. Obsessional-compulsive disorders. In: Bellack AS, Hersen M, Kazdin AE, eds. International handbook of behavior modification and therapy. 2nd ed. New York: Plenum, 1990: 307-32.
- ¹⁸ Emmelkamp PMG, Helm M van der, Zanten B van, Plochg I. Contributions of self-instructional training to the effectiveness of exposure in vivo: a comparison with obsessive-compulsive patients. Behav Res Ther 1980; 18: 61-6.
- ¹⁹ Emmelkamp PMG, Visser S, Hoekstra R. Cognitive therapy vs exposure in the treatment of obsessive-compulsives. Cogn Ther Res 1988; 12: 103-14.
- ²⁰ Emmelkamp PMG, Beens H. Cognitive therapy with obsessive compulsive disorder: a comparative evaluation. Behav Res Ther 1991; 29: 293-300.
- ²¹ Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford, 1979.
- ²² Albersnagel FA. Theorieën over stemmingstoornissen: Het cognitieve model. In: Albersnagel FA, Emmelkamp PMG, Hoofdakker RH van den, red. Depressie: Theorie, diagnostiek en behandeling. Houten: Bohn, Stafleu & Van Logh, 1989.
- ²³ Boelens W. Cognitieve therapie en gedragstherapie bij depressie. Groningen: Rijksuniversiteit, 1990. Proefschrift.
- ²⁴ Fennell MJV. Cognitive behaviour therapy for depression: the state of the art. In: Emmelkamp PMG, Everaerd WTAM, Kraaimaat F, Son M van, eds. Annuals series of European research in behavior therapy. Vol 3. Amsterdam: Swets & Zeitlinger, 1988.
- ²⁵ Blackburn IM, Eunson CM, Bishop S. A two year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. Affect Dis 1986; 10: 67-75.
- ²⁶ Kovacks J, Rush AJ, Beck AT, Hollon SD. Depressed outpatients treated with cognitive therapy or pharmacotherapy: a one-year follow-up. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 33-9.
- ²⁷ Simons AD, Garfield SL, Murphy GE. The process of change in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 44-51.

Aanvaard op 28 september 1992

IJzergebrek, een eenvoudige diagnose?

H. J. M. VAN RIJN, E. K. A. WINCKERS, H. G. VAN EIJK EN J. J. M. MARX

INLEIDING

Meestal verstaat men onder ijzergebrek het ontbreken van reserve-ijzer. Dit ijzer ligt opgeslagen in macrofagen – voornamelijk gelokaliseerd in lever, milt en beenmerg – en in hepatocyten en spiercellen. Intracellulair is dit ijzer gebonden in de vorm van ferritine, een hol eiwit dat maximaal 4500 ijzeratomen kan herbergen, of aan het condensatieproduct hemosiderine. De rol van deze ijzer-voorraad is nog niet duidelijk. Deze functioneert als een buffer voor perioden dat er een vergrote behoefte aan ijzer bestaat, bijvoorbeeld tijdens menstruatie of zwan-

gerschap. Een adequate ijzer-voorraad kan er door deze bufferwerking echter de oorzaak van zijn dat men occult bloedverlies uit het maag-darmkanaal pas laat op het spoor komt, daar pas in een later stadium een anemie ontstaat. De laatste jaren is bovendien gebleken dat ijzer een essentiële, katalytische rol speelt bij allerhande ziekten waarbij weefselbeschadiging ontstaat door toedoen van de vorming van zuurstofradicalen. Een 'normale' ijzer-voorraad is derhalve niet steeds synoniem met een nuttige ijzer-voorraad.

De gemiddelde Nederlandse man beschikt over een hoeveelheid depotijzer van ongeveer 1000 mg, dit wordt in de regel als een normale toestand beschouwd. In het beenmerg is dit ijzer op eenvoudige wijze zichtbaar te maken met behulp van een Berlijns-blauwkleuring. Nog steeds wordt het ontbreken van ijzer in het macrofagen-systeem (MPS) van het beenmerg beschouwd als de gouden standaard voor de diagnostiek van ijzergebrek. Gelukkig zijn er ook minder invasieve methoden om op

Academisch Ziekenhuis, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Afd. Klinische Chemie: dr. H. J. M. van Rijn en drs. E. K. A. Winckers, klinisch chemici.

Afd. Interne Geneeskunde: prof. dr. J. J. M. Marx, internist.
Erasmus Universiteit, afd. Chemische Pathologie: prof. dr. H. G. van Eijk, klinisch chemicus.

Correspondentie-adres: dr. H. J. M. van Rijn.

betrouwbare wijze een tekort aan ijzer aan te tonen. Toch is de diagnostiek van ijzertekort niet altijd eenvoudig, omdat er meerdere vormen van ijzergebrek bestaan. Bovendien heeft een aantal aandoeningen een ingrijpende invloed op de ijzerstofwisseling, waardoor laboratoriumwaarden anders geïnterpreteerd moeten worden.

VERSCHILLENDE VORMEN VAN IJZERGBREK

De meest voorkomende en eenvoudigste vorm van ijzertekort is het 'ongecompliceerde' ijzergebrek. Dit ontstaat, bij een overigens gezond persoon, door bloedverlies of door langdurig gebruik van een voor ijzer deficiënte voeding. Uitgaande van een aanvankelijk normale ijzervoorraad verloopt dit ijzergebrek in stadia die met het gangbare laboratoriumonderzoek eenvoudig te herkennen zijn, zoals weergegeven in tabel 1. De depots raken langzaam leeg. Zodra dat het geval is, spreekt men van 'prelatent ijzergebrek'. Daarna komt het stadium van 'latent ijzergebrek', waarbij nog geen sprake is van een anemie, maar waarbij de hoeveelheid circulerend ijzer in het plasma afneemt, terwijl de produktie van transferrine, het ijzertransporteiwit in plasma (ofwel de 'totale ijzerbindingscapaciteit'), toeneemt. Pas dan komt het stadium van een 'ijzerebreksanemie': er kan vanuit het MPS en de voeding niet meer voldoende ijzer aangevoerd worden om de hemoglobine (Hb)-synthese (en mogelijk ook de produktie van andere ijzerhoudende eiwitten) op peil te houden. De produktie van erythrocyten gaat echter gewoon door, maar de gevormde erythrocyten zijn gemiddeld kleiner dan normaal en bevatten tevens minder Hb, waardoor ten slotte een microcytaire, hypochrome anemie ontstaat.

Naast de ongecompliceerde vorm bestaat er ook een 'gecompliceerd' ijzergebrek. Er bestaat een defect op de route die het ijzer moet doorlopen op de weg vanuit het darmlumen naar het erytron of de (re)utilisatie van ijzer uit het MPS is gestoord. De diagnostiek is moeilijk omdat de gebruikelijke parameters voor ijzergebrek vaak geen daarvoor typische waarden tonen, terwijl er toch duidelijke aanwijzingen zijn dat er te weinig ijzer beschikbaar is voor de erytupoëse. Er kan zelfs lokaal, bijvoorbeeld in het MPS, een (te) ruime ijzervoorraad bestaan, terwijl het lichaam elders tekort komt. Men spreekt dan van een

relatief of functioneel ijzertekort. Bij de idiopathische pulmonale hemosiderose bestaat er een beeld van ijzergebrek met lokale ijzerstapeling in de longen.¹ Indien patiënten met een terminale nierinsufficiëntie behandeld worden met erytropoëtine, dan stijgt de Hb-concentratie vaak onvoldoende door een relatief ijzertekort, zelfs bij met ijzer overladen depots.²

OORZAKEN VAN IJZERGBREK

Ongecompliceerd ijzergebrek kan op diverse manieren ontstaan. In Nederland is bloedverlies de belangrijkste oorzaak. Vooral bij vrouwen in de leeftijd tussen menarche en menopauze komt dit vaak voor.³ Een andere veel voorkomende oorzaak is chronisch bloedverlies uit de tractus digestivus; hieraan moet men denken bij mannen van elke leeftijd en bij vrouwen na de menopauze. Ook in Nederland komt nog vaak ijzergebrek door voedingsdeficiënties voor, bij sociaal zwakke groepen en vegetariërs.⁴

Een gecompliceerde ijzerebreksanemie komt zeer vaak voor en is meestal het gevolg van een ontstekingsproces; een infectie (zowel acuut als chronisch), een auto-immuunziekte, bijv. reumatoïde artritis, of een maligne proces.^{5,6} Een ontstekingsanemie ('toxisch-infectieuze anemie' of 'anemia of chronic disease'), waarbij per definitie een lage serumijzer (SeFe)-concentratie, gecombineerd met een lage serumconcentratie van transferrine en een positieve ijzerkleuring van het MPS gezien wordt, kan overgaan in gecompliceerd ijzergebrek, bijvoorbeeld door bloedverlies (zie tabel 1). Vooral bij oude mensen, bij wie anemie zeer veel voorkomt, ziet men vaak een combinatie van een ontstekingsanemie met ijzergebrek.⁷ IJzergebrek is beslist niet normaal bij oude mensen: de absorptie is ongestoord en de ijzervoorraad neemt zelfs toe.⁸ Bij intensieve sportbeoefening ziet men geregeld ijzergebrek waarvan de oorzaak nog niet geheel duidelijk is.⁹ Daarnaast bestaan zeldzame vormen van ijzergebrek door membraanafwijkingen en transportstoornissen, bijvoorbeeld bij patiënten met antistoffen tegen de transferrinereceptor.¹⁰

LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

In de meeste gevallen is de diagnose van ijzergebrek eenvoudig. Het feit dat vaak bepaling van meerdere

TABEL 1. Variabelen bij verschillende vormen van ijzergebrek en bij ontstekingsanemie ('toxische anemie', 'secundaire anemie')

toestand	variabele									
	Hb	MCV	SeFe	LIJBC	TIJBC	Fe-verz.	ferritine-concentratie	BM-MPS	BM-side-obl.	Fe-abs.
prelatent ijzergebrek	n	n	n	n	n	n	<	<	<	>
latent ijzergebrek	n	n	<	>	>	<	<<	-	-	>
ijzerebreksanemie	<	n	<	>	>	<	<<	-	-	>
chronische ijzerebreksanemie	<<	<	<	>	>	<	<<	-	-	>
ontstekingsanemie	<	n	<	n	<	<	n/>	n	-	<
ontstekingsanemie met ijzergebrek	<	n/<	<	n	</n	<	n	<	-	n/>

Hb = hemoglobineconcentratie; MCV = 'mean corpuscular volume'; SeFe = serumijzerconcentratie; LIJBC = latente ijzerbindingscapaciteit; TIJBC = totale ijzerbindingscapaciteit; Fe-verz. = ijzerverzadigingsfractie; BM-MPS = ijzer in macrofagensysteem in het beenmerg; BM-siderobl. = ijzerkorrels in rijpere erythroblasten; Fe-abs. = absorptie van ijzer uit de darm.

waarden nodig is, geeft echter al aan dat het stellen van de diagnose 'ijzergebreek' gepaard kan gaan met problemen. De laatste 20 jaar zijn naast de reeds beschikbare bepaling van de SeFe-concentratie en van de latente ijzerbindingscapaciteit (LIJBC), de transferrine- en de ferritinebepaling aan het arsenaal toegevoegd.^{11 12} Op dit moment wordt echter de hoeveelheid kleurbaar ijzer in het beenmergpunctaat nog steeds als de gouden standaard beschouwd.¹³

Naast een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek, vooral om oorzaken van bloedverlies of een voedingsstoornis op te sporen, is laboratoriumdiagnostiek onmisbaar voor het vaststellen van de ernst, de aard en de oorzaak van de anemie. Immers, klachten van anemie zijn vrijwel altijd vaag en niet specifiek. Referentiewaarden voor enkele bepalingen worden weergegeven in tabel 2.

ROUTINEDIAGNOSTIEK

Doorgaans melden de patiënten zich met klachten van moeheid, wordt een laag Hb-gehalte gevonden, of is er een andere toevallig bepaalde laboratoriumwaarde die kan passen bij ijzergebreek. Worden in de eerste fase een laag Hb-gehalte en een normaal 'mean corpuscular volume' (MCV) gevonden, dan kan dit duiden op een (acuut) beginnend ijzergebreek; een laag Hb-gehalte met een verlaagd MCV duidt op langdurig, chronisch ijzergebreek. Is bij het routine-onderzoek aan de hand van de Hb-concentratie, de hematocrietwaarde en het erythrocytenaantal komen vast te staan dat het gaat om een hypochrome, microcytaire anemie (MCV < 85 fl), dan is ijzergebreek meestal de oorzaak. Stoornissen in de Hb-synthese, zoals thalassemieën en congenitale sideroblastische anemie, geven echter eveneens een hypochroom, microcytair bloedbeeld. In deze gevallen vindt men echter geen ijzergebreek maar meestal een pathologische ijzerstapeling. Bij de ontstekingsanemie kunnen

MCV en 'mean corpuscular haemoglobin' (MCH) licht verlaagd zijn.

Voor de bepaling van het Hb-gehalte, het aantal erythrocyten en de celindices (MCV, 'mean corpuscular haemoglobin concentration' (MCHC) en MCH) wordt tegenwoordig gebruik gemaakt van automatische celtelapparatuur. Bij de moderne celtellers wordt tijdens de telling met behulp van pulshoogteanalyse de grootte van de gemeten cellen bepaald; de hoogte van de puls is een maat voor het volume. Van de aldus gemeten celvolumen wordt een verdelingscurve gemaakt. De relatieve distributiewijdte (RDW) is een maat voor de variatie in celgrootte van de gemeten erythrocytenpopulatie. De wijze van berekening bij de diverse apparaten is verschillend. In een aantal apparaten is de RDW de variatiecoëfficiënt van de gemiddelde celgrootte van de gemeten erythrocytenpopulatie. Bij anisoplanie of anisocytose van de rode cellen is het onderlinge verschil in volume tussen de rode cellen groter dan normaal. De RDW is hiervoor een gevoelige maat.

In combinatie met het MCV is de RDW een belangrijk hulpmiddel bij de differentiële diagnostiek tussen ijzerebrek-sanemie enerzijds en α - en β -thalassemie anderzijds. Bij ijzergebreek is het MCV pas in een laat stadium verlaagd; de RDW is echter al veel eerder verhoogd. Bij α - en β -thalassemie is het MCV verlaagd, maar de RDW normaal.¹⁴ Een verhoogde RDW wordt gezien bij tekort aan ijzer, foliumzuur en vitamine B₁₂ (vooral tijdens behandeling), bij patiënten met hemoglobinopathieën zoals sikkelcelanemie (HbSS, HbSC) of sikkelcel (HbS)- β -thalassemie. De RDW blijkt normaal bij ontstekingsanemie, heterozygote α -thalassemie en aplastische anemie zonder voorafgaande bloedtransfusie. Na een bloedtransfusie zijn twee populaties rode cellen aanwezig: cellen van de patiënt en cellen afkomstig van de donor. Dit weerspiegelt zich in de RDW; soms zijn beide celpopulaties op het histogram zichtbaar als twee pieken.

TABEL 2. Referentiewaarden van enkele bepalingen die van belang zijn voor de diagnostiek van ijzergebreek

	<i>mannen</i>	<i>mannen en vrouwen</i>	<i>vrouwen</i>
hemoglobineconcentratie (mmol/l)	8,6 - 10,7		7,4 - 9,6
hematocriet (l/l)	0,41 - 0,55		0,30 - 0,46
MCV (fl)		80 - 97	
MCH (amol)		1750 - 2250	
MCHC (mmol/l)		19 - 23	
SeFe (μ mol/l)	12 - 35		13 - 35
LIJBC (μ mol/l)	22 - 52		22 - 64
ijzerverzadiging (fractie)	0,19 - 0,59		0,09 - 0,57
transferrineconcentratie (g/l)	2,12 - 3,56		1,92 - 4,12
ferritineconcentratie (μ g/l)	30 - 248		10 - 140
reticulocyten		$\leq 2\%$	

MCV = 'mean corpuscular volume'; MCH = 'mean corpuscular haemoglobin'; MCHC = 'mean corpuscular haemoglobin concentration'; SeFe = serumijzerconcentratie; LIJBC = latente ijzerbindingscapaciteit; TIJBC = totale ijzerbindingscapaciteit.

SERUMIJZERCONCENTRATIE EN IJZERBINDINGSCAPACITEIT

Binnen het bestek van dit artikel wordt niet ingegaan op de methoden van de hier te bespreken bepalingen, maar worden slechts het indicatiegebied en de interpretatie besproken.

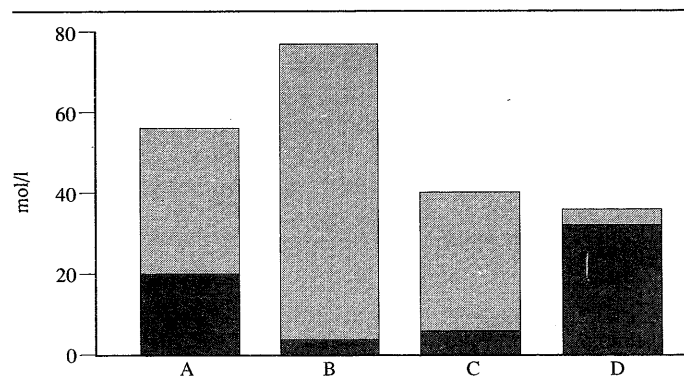
De SeFe-concentratie en de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC) kunnen worden bepaald bij alle vormen van stoornissen in de ijzerstofwisseling. Bij gezonde mensen treden enorme schommelingen op in de SeFe-concentratie, niet alleen verband houdend met de maaltijden, maar ook in de loop van de dag.¹⁵ Indien bij dezelfde proefpersoon, in nuchtere toestand en op hetzelfde uur van de dag, bloed wordt afgenomen op achtereenvolgende dagen, kan de SeFe-concentratie fluctueren tussen bijvoorbeeld 10 en 32 μ mol/l. De SeFe-concentratie is slechts een maat voor de balans tussen in- en efflux van ijzer in en uit het plasma en geeft geen inzicht in de hoeveelheid ijzer die per tijdseenheid verplaatst wordt; daartoe is ferrokinetisch onderzoek met behulp van radioactief ijzer noodzakelijk.¹⁶ De SeFe-concentratie is

sterk afhankelijk van begeleidende omstandigheden zoals infectie, maligniteit, verwondingen en systeem-aandoeningen. Een incidentele bepaling van de SeFe-concentratie heeft dan ook weinig diagnostische waarde, indien er geen combinatie plaatsvindt met bepaling van de TIJBC. Deze laatste waarde is veel constanter en toont geen dagschommelingen. Bij ijzergebrek en ijzerstapeling worden veel constantere, respectievelijk te lage of te hoge waarden voor de SeFe-concentratie gevonden. De SeFe-concentratie is verlaagd bij ijzergebrek en bij een ontstekingsanemie. Voor differentiatie tussen beide is van belang dat de TIJBC verhoogd is bij ijzergebrek en verlaagd bij een ontstekingsanemie. Doordat bij ijzergebrek de veranderingen in de SeFe-concentratie en in de TIJBC in tegengestelde richting optreden, worden relatief nog grotere verschillen tussen personen met en zonder ijzergebrek gevonden voor de LIJBC en de ijzerverzadigingsfractie. In figuur 1 is een aantal aandoeningen met de daarbij passende veranderingen van de verhouding tussen de SeFe-concentratie en de LIJBC weergegeven. De hoogte van de SeFe-concentratie wordt enerzijds bepaald door de beschikbaarheid van ijzer dat vrijkomt uit het MPS, anderzijds door de ijzerbehoefte van het erythroïde systeem.

Een combinatie van de SeFe-concentratie met de TIJBC, een indirecte maat voor de concentratie circulerend transferrine, kan uitsluitsel geven over de oorzaak van de lage SeFe-concentratie. Er wordt meer transferrine (hogere TIJBC) geproduceerd door de lever bij ijzergebrek; bij maligniteiten en infecties daalt de transferrineproductie (lagere TIJBC). Interpretatie van de TIJBC bij ontstekingsprocessen blijft een moeilijke zaak, daar bij deze processen de eiwitproductie gestoord is en bovendien eiwitverlies via de nieren kan optreden. Extreem hoge SeFe-waarden worden gevonden na parenterale ijzertherapie. Dit ijzer is niet aan transferrine gebonden maar is in macromoleculaire vorm in plasma aanwezig.

TRANSFERRINE

In de bloedbaan wordt ijzer gebonden aan en getransporteerd door transferrine, waarvan bij de mens verschillen-



FIGUUR 1. De relatie tussen de serumijzerconcentratie (■) en de latente ijzerbindingscapaciteit (▒), uitgedrukt in $\mu\text{mol/l}$, bij normale personen (A), bij patiënten met ijzerdeficiëntie (B), ontstekingsanemie (C) en idiopathische hemochromatose (D).

de isovormen voorkomen.^{17 18} Transferrine vervult twee belangrijke fysiologische functies: het transporteert ijzer door het lichaam en het speelt een rol in het verdedigingsmechanisme tegen infecties, doordat het het noodzakelijke ijzer onttrekt aan het metabolisme van het micro-organisme. Transferrine heeft twee specifieke bindingsplaatsen voor metaalionen, waaraan ijzer preferent gebonden wordt. De affiniteit van transferrine voor ijzer is groter dan die van andere ligantia in het plasma, zoals citraat en albumine.

In plasma varieert de hoeveelheid ijzer van 12 tot 35 $\mu\text{mol/l}$, terwijl de concentratie van transferrine tussen 25 en 46 $\mu\text{mol/l}$ (2,0-4,1 g/l) schommelt. De transferrinemoleculen zijn derhalve slechts gedeeltelijk met ijzer verzadigd. Er kan echter ook niet aan transferrine gebonden ijzer in het plasma voorkomen, vooral bij ijzerstapelingsziekten; de SeFe-concentratie is dus niet altijd gelijk aan die van transferrine-ijzer.

Het indicatiegebied voor meting van de transferrineconcentratie is hetzelfde als voor de bepaling van de TIJBC. De serumtransferrineconcentratie wordt niet alleen gebruikt voor de beoordeling van de voedingstoestand, maar ook ter evaluatie van de ijzerstatus. De transferrineconcentratie in het serum is verlaagd bij pathologische ijzerstapeling, gestoorde eiwitproductie en eiwitverlies. Een verhoogde waarde wordt gevonden bij ijzerdeficiëntie. Een geïsoleerde transferrinebepaling geeft onvoldoende informatie, er is minimaal combinatie met een SeFe-bepaling nodig.

Voor de ijzeropname door de cellen moet het transferrine hechten aan specifieke transferrinereceptoren op de plasmamembraan van de cel. Transferrinereceptoren zijn niet alleen aanwezig op cellen die veel ijzer opnemen (erytroblasten en reticulocyten, placenta), maar ook op alle snel delende cellen. De transferrinereceptor is een eiwit met een moleculair gewicht van ongeveer 180.000 Dalton; het molecuul is opgebouwd uit twee gelijke 'subunits'; op iedere subunit is een bindingsplaats voor transferrine aanwezig. Opname van ijzer in de cel vindt plaats door vorming van vesikels van de plasmamembraan met de daarop aanwezige transferrinereceptor, samen met het daaraan gebonden transferrine. Men noemt dit receptor-gemedieerde endocytose. In de cel wordt het ijzer afgesplitst, waarna het de vesikelmembraan passeert en wordt geïncorporeerd in een ijzerhoudend eiwit, bijvoorbeeld hemoglobine. Overtollig ijzer wordt opgenomen door het in het cytosol aanwezige ferritine. Na de afgifte van ijzer worden transferrine en receptor weer naar de buitenkant van de cel getransporteerd. Het transferrine laat los en is opnieuw in staat om ijzer in plasma te binden.

Er zijn enkele patiënten beschreven met een ernstige ijzergebreksanemie ondanks de aanwezigheid van hoge SeFe-waarden; bij deze patiënten bleken auto-antistoffen tegen de transferrinereceptor aanwezig te zijn.¹⁰

FERRITINE

Intracellulair wordt ijzer opgeslagen in de vorm van ferritine, maar bij toenemende ijzerdepositie vindt men meer en meer ijzer in de vorm van hemosiderine. Ferriti-

ne komt in alle lichaamscellen voor, maar is vooral aanwezig in lever, milt, beenmerg en spieren. Het ferritine is een intracellulair eiwit, dat echter ook in zeer lage concentraties in het plasma voorkomt. De herkomst van het ferritine in plasma is voornamelijk uit cellen van het MPS. Bij ziekten die gepaard gaan met weefselverval, bijvoorbeeld hepatitis, zal een belangrijk deel van het ferritine in het plasma afkomstig zijn van celafbraak. Ferritine kan ook, onafhankelijk van de hoeveelheid ijzer in het lichaam, geproduceerd worden door onder andere lymfocyten en kankercellen. Ferritinemoleculen zijn opgebouwd uit twee typen subunits: 'heavy' (H)-subunits en 'light' (L)-subunits. Maligne cellen assembleren veel ferritinemoleculen met H-subunits. Een assay gericht op de H-subunit ter bepaling van het ferritinegehalte in het serum kan dus ook als tumormarker dienen. Indicaties voor de ferritinebepaling zijn het opsporen van ijzergebrek en pathologische ijzerstapeling (hemochromatose), het volgen van het effect van de behandeling van hemochromatose door middel van aderlatingen of toediening van deferoxamine en het opsporen van maligne processen en het volgen van de activiteit hiervan.

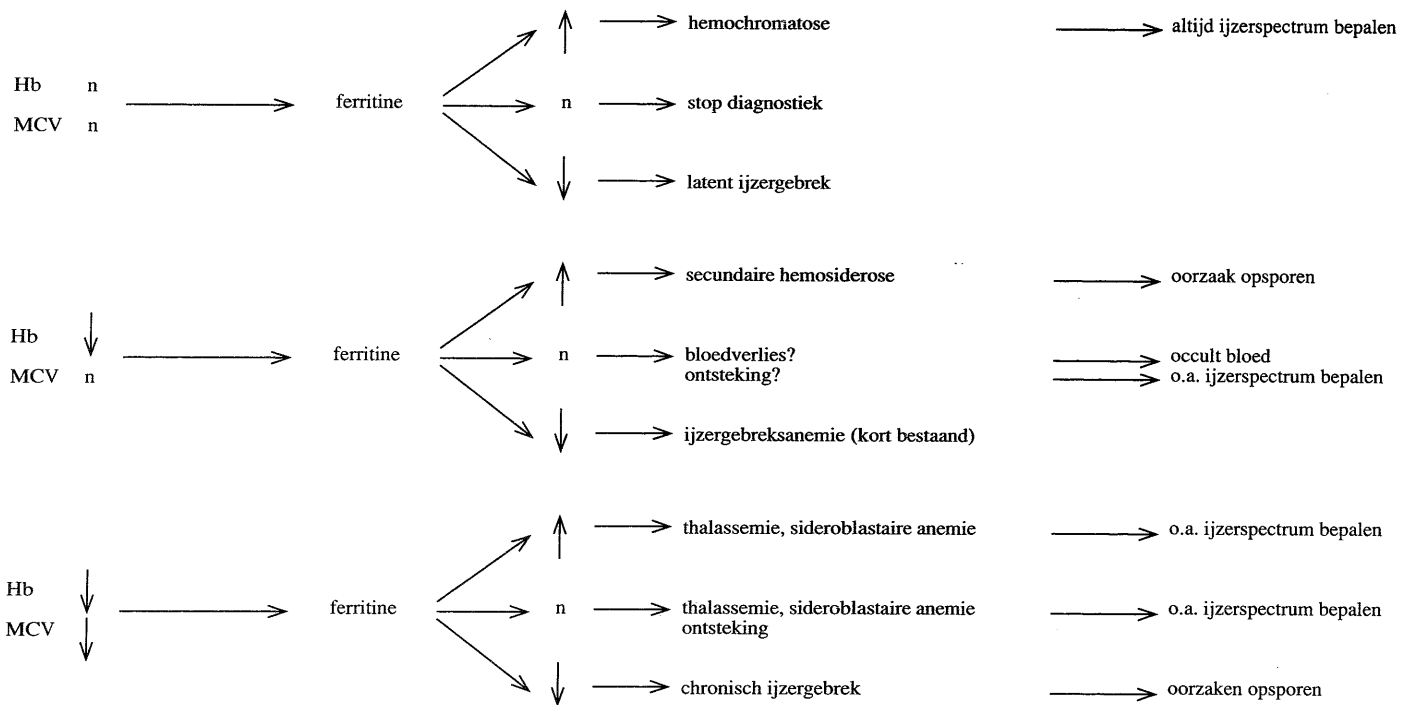
Lage ferritinegehalten in het serum wijzen steeds op een uitgeputte ijzerreserve. Een daling van dit gehalte en het verdwijnen van ijzer uit het MPS van het beenmerg (prelatent ijzergebrek) gaan vooraf aan daling van de SeFe-concentratie, met een stijging van de serumconcentratie transferrine (latent ijzergebrek) en een daling van het Hb-gehalte (manifest ijzergebrek), met uiteindelijk een microcytair en hypochroom bloedbeeld. Een ver-

laagde ferritineconcentratie in het serum is dus pathognomonisch voor ijzergebrek. Hierbij dient te worden aangetekend dat de curven van het serumferritinegehalte bij mannen en premenopauzale vrouwen niet identiek zijn. Bij vrouwen liggen de gemiddelde waarden lager dan bij mannen als gevolg van bloedverlies door de menstruatie.

Soms bestaat er een ijzergebrek terwijl een normaal of zelfs verhoogd serumferritinegehalte gevonden wordt. Dit is mogelijk bij een ontstekingsproces, weefselbeschadiging en maligniteiten. Bij levercelbeschadiging, zoals bij hepatitis, kunnen ferritinewaarden tot 30.000 µg/l gevonden worden, en de toename van de activiteit van transaminasen lijkt daarmee parallel te lopen. Deze waarden zijn veel hoger dan bij patiënten met een pathologische ijzerstapeling maar met intacte hepatocyten.

'FREE ERYTHROCYTE PROTOPORPHYRIN'

Een snelle en eenvoudige methode voor screening van personen bij wie ijzergebrek vermoed wordt, is de free erythrocyte protoporphyrin (FEP)-bepaling. Deze bepaling berust op het principe dat haem wordt gevormd door inbouw van ijzer in het protoporfyrine. Het erythrocytaire protoporfyrinegehalte weerspiegelt de balans tussen de ijzerbehoefte van het beenmerg en de beschikbare hoeveelheid ijzer. De FEP-concentratie is verhoogd bij ijzergebrek, maar verhoogde waarden worden eveneens gevonden bij loodintoxicatie, thalassemie en een hemoglobinoopathie. Zeer hoge waarden ziet men bij een erythropoëtische protoporfyrie.



FIGUUR 2. Stroomschema dat gebruikt kan worden bij de routinediagnostiek ter vaststelling van een anemie; bij oriënterend onderzoek naar hemochromatose is steeds een bepaling van het ijzerspectrum nodig, daar in een beginstadium de ferritineconcentratie nog normaal is; n = normaal; ↑ = verhoogd; ↓ = verlaagd.

BEENMERGONDERZOEK

Een beenmergpunctie is vaak noodzakelijk indien er geen duidelijke oorzaak van de anemie gevonden wordt bij niet-invasief onderzoek of indien de diverse laboratoriumwaarden die betrekking hebben op de ijzerstofwisseling tegenstrijdige gegevens opleveren. In dat stadium zal vaak de hulp van een internist of hematoloog worden ingeroepen. Naast een beoordeling op celrijkdom, de verhouding tussen de diverse kernhoudende cellen, kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen van beenmergcellen en de aanwezigheid van beenmergvreemde cellen, wordt tevens een ijzerkleuring met Berlijns blauw uitgevoerd. Hierdoor kan men de hoeveelheid ijzer in het MPS en in erytroblasten semikwantitatief beoordelen. Het ontbreken van ijzer in het MPS van het beenmerg is nog steeds het meest betrouwbare criterium voor het bestaan van ijzergebreek. De erytroblasten laten dan eveneens een negatieve ijzerkleuring zien. Een beenmerg zonder aantoonbaar ijzer duidt dus op ijzergebreek, maar de hoeveelheid ijzer in het beenmerg is nooit een maat voor de hoeveelheid ijzer in het lichaam. Patiënten met een idiopathische hemochromatose hebben een normale hoeveelheid ijzer in het MPS, terwijl sommige patiënten met een ernstige hemolyse en secundaire ijzerstapeling zelfs vrijwel geen ijzer kunnen hebben in het MPS van het beenmerg door de grote lokale behoefte voor de aanmaak van hemoglobine.

HOE KAN MEN TE WERK GAAN BIJ DE DIAGNOSTIEK VAN IJZEREBREKSANEMIE?

Voor de medicus practicus, zowel in de huisartspraktijk als in het ziekenhuis, is een stroomschema (figuur 2) opgesteld volgens welke men de belangrijkste oorzaken van een anemie op het spoor kan komen.

In dit schema wordt voor de diagnostiek van ijzergebreek een hogere prioriteit gegeven aan de serumferritineconcentratie dan aan de SeFe-concentratie en ijzerbindingscapaciteit. Indien men tot de conclusie komt dat er een ongecompliceerd ijzergebreek bestaat, dan dient de oorzaak te worden opgespoord.¹⁹ Daarnaast kan men de ijzerebreksanemie alvast medicamenteus behandelen. Een ontstekingsanemie behoeft, behalve een bepaling van het ijzerspectrum, en soms een beenmergpunctie, geen nadere diagnostiek. Bij twijfel omtrent een combinatie met ijzergebreek kan de regeneratie van het Hb na een korte kuur met oraal ijzer beoordeeld worden. Als het niet lukt om volgens de methode van het schema tot een diagnose te komen, en zeker bij ontdekking van ijzerstapeling, is specialistisch onderzoek geïndiceerd.

LITERATUUR

- 1 Dijken PJ van, Laag J van der, Marx JJM. Idiopathische pulmonale hemosiderose. Tijdschr Kindergeneesk 1988; 560: 115-9.
- 2 Kooistra MP, Es A van, Struyvenberg A, Marx JJM. Iron metabolism in patients with the anemia of end stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. Br J Haematol 1991; 79: 634-9.
- 3 Bins M, Langenhuijsen MMAC. Diagnostiek en behandeling van bloedarmoede in de huisartsenpraktijk. Het Medisch Jaar. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1987: 49.

- 4 Thomas AJ, Bunker VW, Stansfield MF, Sodha NH, Clayton BE. Iron status of hospitalized and housebound elderly people: dietary intake, metabolic balances, haematological and biochemical indices. Q J Med 1989; 70: 175-84.
- 5 Vreugdenhil G. Anemia in rheumatoid arthritis. The role of iron, erythropoietin and cytokines. Rotterdam, 1990. Proefschrift.
- 6 Nieuwenhuizen C, Vreugdenhil G, Eijk HG van, Swaak AJG. Reumatoïde artritis en anemie: enkele aspecten betreffende prevalentie, pathogenese, diagnostiek en therapie. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 864-8.
- 7 Guyatt GM, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. Am J Med 1990; 88: 205-9.
- 8 Marx JJM. Normal iron absorption and decreased red cell iron uptake in the aged. Blood 1979; 53: 204-11.
- 9 Hoepelman IM, Marx JJM. Bloedarmoede door sportbeoefening; een onschuldige 'bijwerking' van een gezonde hobby. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 155-7.
- 10 Larrick JW, Hyman ES. Acquired iron-deficiency anemia caused by an antibody against the transferrin receptor. N Engl J Med 1984; 311: 214-8.
- 11 Klein Gebbink JAG, Hoeke JOO, Marx JJM. Influence of iron saturation as a possible source of error in the immunoturbidimetric determination of serum transferrin. Clin Chim Acta 1982; 121: 117-22.
- 12 Oost BA van, Beld B van den, Cloin LGLM, Marx JJM. Measurement of ferritin in serum: application in diagnostic use. Clin Biochem 1984; 17: 263-9.
- 13 Beck JR. Evaluating serum tests for iron deficiency (Editorial). Am J Clin Pathol 1990; 93: 296-7.
- 14 Bessman JD, Ridgway P, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. Am J Clin Pathol 1983; 80: 322-6.
- 15 Eijk HG van, Heul C van der. Enkele facetten van de ijzerstofwisseling. Ned Tijdschr Geneesk 1978; 122: 1759-65.
- 16 Marx JJM, Verzijlbergen JF. Radionuclide techniques in haematology. In: Rijk PP van, ed. Nuclear techniques in diagnostic medicine. Dordrecht: Nijhoff, 1986: 459-517.
- 17 Jong G de, Dijk JP van, Eijk HG van. The biology of transferrin. Critical review. Clin Chim Acta 1990; 190: 1-46.
- 18 Jong G de, Noort WL van, Eijk HG van. Carbohydrate analysis of transferrin subfractions isolated by preparative isoelectric focussing in immobilized pH gradients. Electrophoresis 1992; 13: 225-8.
- 19 Siersema PD, Eijk HG van. Anemieën. In: Persijn JP, ed. Haarlem: SAN, 1992: 14-36.

—Aanvaard op 29 juni 1992

Bladvulling

Toch geen oorzaak van kanker?

Op blz. 944 Dl. I. 1893 van dit *Tijdschrift* staat een mededeeling, naar aanleiding der meening van VERNEUIL en ROUX, dat onder de oorzaken tot het ontstaan van kanker het eten van varkensvlees in aanmerking zou komen.

Nu is het zeer opmerkelijk, dat kanker onder de Chinezen bijna nooit voorkomt. En toch is varkensvlees bij hen de meest gewone vleeschvoeding en zij eten daarvan zeer veel.

Ik heb bij verschillende collega's, die veel Chinezen behandelen in Oost-Indië, nog eens daaromtrent vragen gedaan en allen antwoordden mij, dat zij nooit kanker bij Chinezen hebben waargenomen. Ook vernam ik, dat bij de Chinezen in Amerika geen kanker voorkomt. Dat is nu wel geen absoluut bewijs tegen de hypothese, maar maakt haar toch veel minder waarschijnlijk.

En der-collega's, die veel Israëlieten behandelt, schreef mij, dat zij niet minder dan anderen aan kanker lijden.

(Ingezonden. Ned Tijdschr Geneesk 1893; 37 II: 149.)