

- ²⁷ Jaarsveld BC van, Krijnen P, Derkx FH, Oei HY, Postma CT, Schalekamp MA. The place of renal scintigraphy in the diagnosis of renal artery stenosis. Fifteen years of clinical experience. *Arch Intern Med* 1997;157:1226-34.
- ²⁸ Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, Uzzo RG, Sarkar S, Friend K, et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am J Med* 1991;90:30-40.
- ²⁹ Pickering TG. Diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. Indications for therapy. *Circulation* 1991;83(2 Suppl):I147-54.
- ³⁰ Kliever MA, Tupler RH, Carroll BA, Paine SS, Kriegshauser JS, Hertzberg BS, et al. Renal artery stenosis: analysis of Doppler waveform parameters and tardus-parvus pattern. *Radiology* 1993;189:779-87.
- ³¹ Bakker J, Beek FJ, Beutler JJ, Hene RJ, Kort GA de, Lange EE de, et al. Renal artery stenosis and accessory renal arteries: accuracy of detection and visualization with gadolinium-enhanced breath-hold MR angiography. *Radiology* 1998;207:497-504.
- ³² Hillman BJ. Imaging advances in the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Roentgenol* 1989;153:5-14.
- ³³ Kumazaki T. Development of rotational digital angiography and new cone-beam 3D image: clinical value in vascular lesions. *Comput Methods Programs Biomed* 1998;57:139-42.

Aanvaard op 22 oktober 1999

Voor de praktijk

De diagnostiek van anemie

J. VAN DER LELIE, M.H.J. VAN OERS EN A.E.G. KR. VON DEM BORNE

Anemie komt in de dagelijkse praktijk veel voor en een groot aantal artsen heeft er regelmatig mee te maken. Anemie is geen ziekte op zich, maar een symptoom bij een grote verscheidenheid van aandoeningen. Zo kan het het eerste teken zijn van een ernstige aandoening, bijvoorbeeld een ijzergebrecanemie bij een overigens nog asymptomatisch coecumcarcinoom. Het kan een verrassende diagnostische aanwijzing vormen, zoals een lichte macrocytaire anemie bij hypothyreoïdie. Er kan een eenvoudig te behandelen deficiëntie bestaan, waarbij met suppletie de vaak lang bestaande klachten van de patiënt in korte tijd verdwijnen.

Onderzoek van anemie leent zich bij uitstek voor een rationele aanpak. Naast anamnese en lichamelijk onderzoek zijn het beoordelen van de bloeduitstrijk en de bepaling van de gemiddelde erythrocytengrootheid ('mean corpuscular volume' (MCV)) de eerste stappen. Hoewel deze benadering in alle leerboeken wordt aanbevolen, kan de praktijk ook anders zijn. Bij een onderzoek in een Amerikaans universiteitsziekenhuis bleek anemie maar zelden op deze aanbevolen manier te worden geanalyseerd.¹ Bij bijna de helft van de patiënten was de anemie niet onderzocht of behandeld of zelfs niet opgemerkt. Bij de overige patiënten was de diagnostiek vaker ongericht dan analytisch en de therapie meer empirisch dan specifiek. Bij minder dan 10% van de patiënten was de bloeduitstrijk door de arts zelf bekeken. Ook uit ander onderzoek komen discrepanties tussen theorie en praktijk naar voren.²

In dit artikel bespreken wij systematisch de eerste diagnostische onderzoeken bij patiënten met anemie.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Interne Geneeskunde, onderafd. Hematologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Dr.J.van der Lelie, dr.M.H.J.van Oers en prof.dr.A.E.G.Kr.von dem Borne, internist-hematologen.

Correspondentieadres: dr.J.van der Lelie (j.vanderlelie@amc.uva.nl).

Zie ook het artikel op bl. 858.

SAMENVATTING

– Bij anemie biedt beoordeling van een gekleurd perifeer bloeduitstrijkje waardevolle informatie; de inter- en intrawaar-nemervariatie zijn echter groot. Bepaling van erythrocytenindices door elektronische apparatuur is een eenvoudig en betrouwbaar alternatief.

– Classificatie van anemie is gewoonlijk gebaseerd op de gemiddelde erythrocytengrootheid ('mean corpuscular volume' (MCV)). Microcytose wijst op verminderde hemoglobinesynthese door een tekort aan ijzer of door een congenitale oorzaak bij hemoglobinopathie. Macrocytose is het gevolg van een stoornis in deling en rijping van rode voorlopercellen in het beenmerg, bijvoorbeeld door vitamine-B₁₂- of foliumzuurtekort of door overmatig alcoholgebruik.

– Daarnaast wijst een hoog aantal reticulocyten in het bloed op toegenomen productie van erythrocyten en een laag aantal op inadequate aanmaak.

– Als aanvulling op de anamnese en het lichamelijk onderzoek kunnen het MCV en het aantal reticulocyten richting geven aan verder diagnostisch onderzoek.

In de elektronische versie van dit artikel op de website van het Tijdschrift (www.ntvg.nl) wordt een algoritme gegeven dat nuttig kan zijn bij rationele analyse van anemie.

BLOEDUITSTRIJK

Ook in de laatste druk van het standaardhematologie-leerboek *Wintrobe's clinical hematology* wordt gesteld dat door het onderzoek van de gekleurde perifere bloeduitstrijk van een patiënt met anemie zoveel informatie kan worden verkregen, dat het voor de getrainde arts de moeite loont deze uitstrijk persoonlijk te bekijken.³ Voor de hematoloog spreekt dit vanzelf. Een van de aantrekkelijke kanten van het specialisme is, na anamnese en lichamelijk onderzoek, zelf de bloeduitstrijk en,

indien nodig, ook het beenmerg van de patiënt onder de microscoop te bekijken. Het laboratorium is als het ware de hematologische scopiekamer. Hematologische ziekten zoals leukemie of myelodysplasie kunnen hiermee vaak snel en eenvoudig als oorzaak voor de anemie worden vastgesteld. Hypersegmentatie van neutrofiële granulocyten vormt een aanwijzing voor een tekort aan vitamine B₁₂ of foliumzuur. De aanwezigheid van fragmentocyten is kenmerkend en onmisbaar voor de diagnose 'trombotische microangiopathie'.

De beoordeling of rode bloedcellen micro-, normo- of macrocytair zijn en of er vormafwijkingen bestaan, blijkt in de praktijk moeilijker te zijn. In Amerikaans onderzoek bleek de inter- en intra-waarnemervariatie groot.⁴ Hematologen brachten het er niet beter vanaf dan analisten. Het bepalen van de rodebloedcelindices, met name van het MCV, is een eenvoudig en betrouwbaar alternatief.

RODEBLOEDCELINDICES

De rodecelindices werden voor het eerst beschreven door Wintrobe in 1930.⁵ Het MCV, de 'mean corpuscular hemoglobin concentration' (MCHC) en het 'mean corpuscular hemoglobin' (MCH) werden berekend uit de hemoglobineconcentratie, de hematocriet en het aantal erythrocyten per volume-eenheid.

De huidige elektronische telapparatuur levert deze indices bij elke hemoglobineconcentratiebepaling. Het volume van een groot aantal erythrocyten wordt gemeten en er wordt een volumeverdeling gemaakt waaruit het gemiddelde volume (MCV) wordt berekend. De normale waarde van het MCV ligt tussen 80 en 96 fl.³ Bovendien wordt er nog een extra index gegenereerd: de 'red cell distribution width' (RDW). Deze wordt bepaald uit de breedte van de volumeverdeling en is een maat voor de heterogeniteit van de rode bloedcellen, dat wil zeggen de mate van anisocytose. Het MCH wordt berekend uit de hemoglobineconcentratie en het getelde aantal erythrocyten per volume-eenheid. De hematocriet wordt niet meer direct bepaald, maar berekend uit het erythrocytengetal en de RDW. In de kliniek heeft het zijn waarde als controlemaat daardoor grotendeels verloren.

Het MCV vormt de basis voor de gewoonlijk gebruikte classificatie van anemie: 'microcytair', 'normocytair' en 'macrocytair'. Microcytose wijst op verminderde hemoglobinesynthese door een tekort aan ijzer of door een congenitale oorzaak bij hemoglobinopathie. Macrocytose is het gevolg van een stoornis in deling en rijping van rode voorlopercellen in het beenmerg. Het bekendst zijn vitamine-B₁₂- of foliumzuurtekort. Verder komt het voor bij overmatig alcoholgebruik, waarbij de hemoglobineconcentratie overigens niet verlaagd hoeft te zijn.⁶ Waarschijnlijk is er een direct toxisch effect op het beenmerg.⁷ Het MCV wordt wel gebruikt als screeningsmethode bij het opsporen van alcoholisme. Verder kan gebruik van geneesmiddelen als fenytoïne en zidovudine tot macrocytose leiden. Ook bij hematologische ziekten, zoals myelodysplastisch syndroom en aplastische anemie, kan het MCV verhoogd zijn, bij aplastische anemie

ook vaak nog jaren na herstel. Ook komt macrocytose voor bij hypothyreoïdie.

In een onderzoek bij 2082 klinische anemische patiënten vonden Seward et al. een goede specificiteit van een afwijkend MCV voor het aantonen van deficiënties, maar een lage sensitiviteit.⁸ Met andere woorden: bij deze patiënten werden vaak deficiënties gevonden zonder de daarbij passende MCV-veranderingen. Waarschijnlijk is dit toe te schrijven aan combinaties van verschillende oorzaken voor de anemie bij deze zieke opgenomen patiënten. Er kunnen ook verschillende soorten erythrocyten zijn, bijvoorbeeld microcytaire en normocytaire, waardoor het MCV in het normale gebied uitkomt. Dit kan men op het spoor komen door het bekijken van de bloeduitstrijk of de door de elektronische meetapparatuur gegenereerde volumeverdeling.

Het MCH is verlaagd bij verminderde hemoglobinesynthese. De toegevoegde waarde ten opzichte van het MCV is beperkt en deze en andere maten, zoals het MCHC, worden in de kliniek niet veel meer gebruikt. Ook het RDW heeft weinig ingang gevonden in de dagelijkse klinische praktijk. Toch is het wel een interessante index, waarmee men onderscheid kan maken tussen bijvoorbeeld ijzergebrek en thalassemie. Bij beide is er een laag MCV, maar de anisocytose is bij ijzergebrek veel duidelijker, zich uitend in een hoger RDW.⁹

RETICULOCYTEN

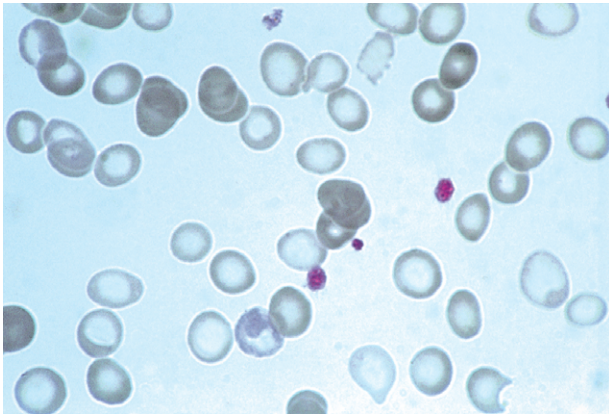
Reticulocyten zijn jonge erythrocyten, waarin nog restjes RNA aanwezig zijn. Deze verdwijnen binnen 1-2 dagen na verlaten van het beenmerg. In de uitstrijk hebben deze jonge erythrocyten een iets blauwere kleur: polychromasie. Het RNA kan met een speciale kleuring zichtbaar worden gemaakt als een netwerkje, het reticulum. Vroeger werden reticulocyten onder de microscoop gekwantificeerd. Tegenwoordig gebeurt dit geautomatiseerd, waarbij gebruikgemaakt wordt van een fluorescerende RNA-kleurstof. Deze passeert de celmembraan en bindt zich aan het RNA. Met behulp van de cytofluorograaf kunnen de reticulocyten dan nauwkeurig gekwantificeerd worden.¹⁰

Een hoog aantal reticulocyten wijst op toegenomen productie; bij het bestaan van anemie wijst een laag aantal op inadequate aanmaak. Indeling van anemie op basis van reticulocytenaantal is een kinetische classificatie.

ALGORITME

In de eerste plaats zijn de bevindingen bij de anamnese en het lichamenlijk onderzoek richtinggevend voor nader onderzoek. Op basis van de combinatie van celgrootte (MCV) en aanmaak (reticulocytenaantal) wordt gericht verder onderzoek uitgevoerd om tot een definitieve diagnose te komen.

Verlaagd MCV-laag aantal reticulocyten. Deze combinatie vormt een indicatie voor de bepaling van serumijzerconcentratie, ijzerverzadigingspercentage en ferritineconcentratie. Verlaging van alle 3 parameters wijst op ijzertekort, waarvan de oorzaak moet worden opgespoord. Figuur 1 toont de bloeduitstrijk van een patiënt met uitgesproken ijzergebrek. Verhoogde waarden van



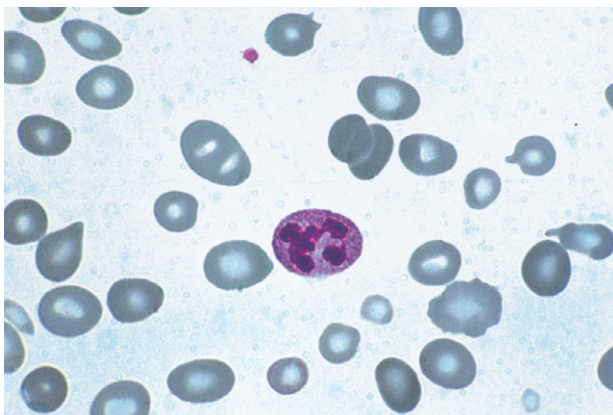
FIGUUR 1. Bloeduitstrijkpreparaat van een patiënt met een aanzienlijk ijzertekort. De erythrocyten zijn kleiner dan normaal (microcyten) en hebben een grote centrale opheldering (del) (kleuring volgens Jenner-Giemsa; vergroting: 700 ×).

de 3 bepalingen komen voor bij sideroblastaire anemie. Een hoge ferritineconcentratie bij een normaal ijzerverzadigingspercentage past bij anemie van chronisch zieken.

Verlaagd MCV-hoog aantal reticulocyten. In deze groep vallen hemoglobinoopathieën. Het bekijken van de uitstrijk en hemoglobine-elektroferese en eventueel DNA-onderzoek op thalassemie zijn nu aangewezen.

Normaal MCV-laag aantal reticulocyten. In deze groep wijst anemie op nierinsufficiëntie en aanmaakstoornissen door ziekten van het beenmerg, van elkaar te onderscheiden door een bepaling van de serumcreatinineconcentratie. Bij beenmergaandoeningen kan het MCV ook verhoogd zijn en zijn nauwkeurige beoordeling van de bloeduitstrijk en eventueel beenmergonderzoek aangewezen.

Normaal MCV-hoog aantal reticulocyten. Hierbij moet gedacht worden aan anemie door verhoogde bloedafbraak. Parameters voor hemolyse (haptoglobineconcentratie, lactaatdehydrogenaseactiviteit en bilirubineconcentratie) dienen bepaald te worden, evenals de oorzaak van eventuele hemolyse. Overigens kan bij hemolytische anemie het MCV ook verhoogd zijn door het grote aantal reticulocyten die groter zijn dan rijpe erythrocyten.



FIGUUR 2. Bloeduitstrijk van een patiënt met een vitamine-B₁₂-tekort. De erythrocyten zijn groter dan normaal (macrocyten), er bestaat anisocytose en poikilocytose (de erythrocyten zijn ongelijk van grootte en vorm) en er is een gehypersegmenteerde neutrofiële granulocyt te zien (kleuring volgens Jenner-Giemsa; vergroting: 700 ×).

tratie, lactaatdehydrogenaseactiviteit en bilirubineconcentratie) dienen bepaald te worden, evenals de oorzaak van eventuele hemolyse. Overigens kan bij hemolytische anemie het MCV ook verhoogd zijn door het grote aantal reticulocyten die groter zijn dan rijpe erythrocyten.

Verhoogd MCV-hoog aantal reticulocyten. Hierin vallen de hemolytische anemieën. (Zie 'Normaal MCV-hoog aantal reticulocyten'.)

Verhoogd MCV-laag aantal reticulocyten. Hier dient men als eerste de serumconcentraties van vitamine B₁₂ en foliumzuur te bepalen. Zijn deze normaal, dan komt een leveraandoening, overmatig alcoholgebruik, schildklierziekte of beenmergaandoening in aanmerking. De bloeduitstrijk in figuur 2 is afkomstig van een patiënt met vitamine-B₁₂-deficiëntie.

In de website van het Tijdschrift staat een algoritme dat is bedoeld als hulpmiddel voor de diagnostiek van anemie (www.ntvg.nl).

Mw.J.van Marle, webmaster, verzorgde de vormgeving van de digitale appendix.

ABSTRACT

The classification of anaemia

– Examining peripheral blood smears provides valuable information in the diagnosis of anaemia despite large inter- and intraobserver variation.

– The classification of anaemia is usually based on the average erythrocyte size, referred to as the mean corpuscular volume (MCV). Microcytosis indicates a reduced haemoglobin synthesis caused by either an iron deficiency or haemoglobinopathy, a congenital disorder. Macrocytosis is the result of a disruption to the division and maturing of proerythroblasts in the bone marrow, due, for example, to vitamin B₁₂ (folic acid) deficiency or excessive alcohol use.

– Furthermore, a high number of reticulocytes in the blood indicates an increased production of erythrocytes whereas a low total indicates an inadequate production level.

– In addition to the case history and the physical examination, the MCV and number of reticulocytes can provide guidance with respect to further diagnostic investigation.

LITERATUUR

- Self KG, Conrady MM, Eichner ER. Failure to diagnose anemia in medical inpatients. Is the traditional diagnosis of anemia a dying art? *Am J Med* 1986;81:786-90.
- Carmel R, Denson TA, Mussell B. Anemia. Textbook vs practice. *JAMA* 1979;242:2295-7.
- Lee RG. Anemia: general aspects. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
- Jen P, Woo B, Rosenthal PE, Bunn HF, Loscalzo A, Goldman L. The value of the peripheral blood smear in anemic inpatients. The laboratory's reading v a physician's reading. *Arch Intern Med* 1983; 143:1120-5.
- Wintrobe MM. Classification of the anemias. On the basis of differences in the size and hemoglobin content of the red corpuscles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1930;27:1071-3.
- Breedveld FC, Bieger R, Wermeskerken RKA van. The clinical significance of macrocytosis. *Acta Med Scand* 1981;209:319-22.
- Von dem Borne AEGKr. De invloed van alcohol op het bloed; de hematologische gevolgen van alcoholisme. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979;123:1264-9.

⁸ Seward SJ, Safran C, Marton KI, Robinson SH. Does the mean corpuscular volume help physicians evaluate hospitalized patients with anemia? *J Gen Intern Med* 1990;5:187-91.

⁹ Bessman JD, Gilmer jr PR, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983;80:322-6.

¹⁰ Ferguson DJ, Lee SF, Gordon PA. Evaluation of reticulocyte counts by flow cytometry in a routine laboratory. *Am J Hematol* 1990;33:13-7.

Aanvaard op 6 december 1999

Medische vignetten

Van gen naar ziekte; receptor voor thyroïdstimulerend hormoon, hyper- en hypothyreoïdie

W.M. WIERSINGA

DE ZIEKTE

Thyreotoxicosis en hypothyreoïdie zijn frequent voorkomende ziekten. Het is van belang de oorzaak van het teveel of het tekort aan schildklierhormoon vast te stellen, omdat dit consequenties kan hebben voor het behandelplan. Doorgaans is vrij snel duidelijk welke ziekte verantwoordelijk is voor de afwijkende schildklierfunctie. Soms blijft de oorzaak onduidelijk; in dergelijke gevallen is het goed mogelijk dat een mutatie in de receptor van thyroïdstimulerend hormoon (TSH-R) de etiologische factor is.

HET GEN

Het *TSH-R*-gen omvat meer dan 60 kb en ligt op chromosoom 14q31. Er coderen 9 exonen voor het extracellulaire deel van de TSH-R; exon 10 codeert voor het transmembraandomein en het cytoplasmatische domein.

HET EIWIT

De TSH-R is een polypeptide van 743 aminozuren met een molecuulgewicht van 84,5 kD. De TSH-R is ongeveer 100 kD door aanzienlijke glycosylering in het extracellulaire deel. De TSH-R behoort tot een grote familie van receptoren in de plasmamembraan die gekoppeld zijn aan G-eiwitten. De structuur van deze receptoren bestaat uit een N-terminaal extracellulair deel waaraan het ligand bindt, 7 transmembraansegmenten met 3 extra- en 3 intracellulaire lussen, en een C-terminaal intracytoplasmatisch deel (figuur). De TSH-R is gekoppeld aan de α -subunit van het stimulerende guaninenucleotidebindend eiwit (G α), dat via activering van adenylaatcyclus leidt tot toename van de concentratie cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP). Bij hogere TSH-concentraties bindt de TSH-R ook aan de q-subunit van G-eiwitten, via activering van fosfolipase C resulteert dit in stijging van de concentraties inositoltrifosfaat en diacylglycerol.

DE CEL

De TSH-R komt vooral tot expressie in de follikelepithelcellen van de schildklier, maar ook elders, zoals in adipocyten. Activering van de TSH-R in de schildklier stimuleert via het 'second messenger'-cAMP groei en functie van thyrocyten. Continue stimulering van de cAMP-route leidt tot hyperthyreoïdie en schildklierhyperplasie. Een treffend voorbeeld hiervan is de ziekte van Graves, waarbij stimulerende autoantistoffen gericht tegen de TSH-R de werking van TSH nabootsen.

DE POPULATIE

De prevalentie van ziekten veroorzaakt door mutaties in de *TSH-R* is niet bekend (tabel). Kiembaanmutaties zijn beschreven in ongeveer 20 families. Somatische mutaties worden frequent aangetroffen in het toxisch adenoom van de schildklier.

Een verandering in de structuur van het extracellulaire deel van de TSH-R zou immunogene eigenschappen kunnen hebben en betrokken zijn bij de pathogenese van de ziekte van Graves.¹ De *TSH-R*-variant Pro52Thr is aangetroffen bij patiënten met de ziekte van Graves,¹ maar ook bij 12% van de normale populatie; de variant is dus niet meer dan een frequent voorkomend polymorfisme.² Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat veranderingen in de structuur van de TSH-R een rol spelen bij het ontstaan van autoantistoffen tegen de TSH-R.

'Loss of function'-mutaties. Familiaire TSH-resistentie is een autosomaal recessieve aandoening waarbij de schildklier een verminderde reactie toont op biologisch actief TSH; slechts een deel van de patiënten is hypothyreoïd. In sommige families is een inactiverende *TSH-R*-mutatie gevonden als oorzaak; het genetisch defect in de overige gevallen is nog onbekend. Voor expressie lijkt een puntmutatie in elk *TSH-R*-allel noodzakelijk te zijn: de patiënten zijn samengesteld heterozyoot; de heterozygoten zijn asymptomatisch. In de als eerste beschreven familie had het gemuteerde paternale allel (Ile167Asn) het vermogen tot activering door TSH geheel verloren, terwijl het gemuteerde maternale allel (Pro162Ala) een 10 maal zo lage gevoeligheid voor TSH bezat.³ Serum-vrij-T₄- en serum-TSH-concentraties van beide ouders waren normaal. Hun kinderen waren eu-

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Inwendige Ziekten, onderafd. Endocrinologie en Metabolisme, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
Prof.dr.W.M.Wiersinga, internist (w.m.wiersinga@amc.uva.nl).