

Prof.dr. J.C. Kluin-Nelemans en M.F. de Brouwer

Casus

De heer J., geboren in 1960 en ambtenaar bij de gemeente, wordt opgenomen op de afdeling Hematologie wegens een onbegrepen *pancytopenie*: een tekort aan alle bloedelementen.

Tot voor kort is hij nooit ziek geweest. Evenmin gebruikt hij medicijnen. Hij rookt niet en is matig met alcoholgebruik. Hij heeft sinds een aantal maanden last van conditieverlies. Hij is sneller buiten adem tijdens het racefietsen en is wel eens duizelig bij snel opstaan. De afgelopen weken moest hij tweemaal met antibiotica worden behandeld voor een *infectie*: een hardnekkige steenpuist op de bil en een neusbijholte-onsteking. Het was hem opgevallen dat hij de laatste dagen lang *nabloedde* bij het scheren en kleine puntvormige plekkjes (*petechiae*) op de onderbenen had ontwikkeld. Bij het laboratoriumonderzoek blijkt er sprake van een diepe *anemie* (Hb 4,3 mmol/l), *leukocytopenie* ($0,8 \times 10^9/l$; normaal $4-10 \times 10^9/l$) en *trombocytopenie* ($12 \times 10^9/l$; normaal $150-350 \times 10^9/l$). Bij *beenmergonderzoek* wordt nauwelijks beenmergmateriaal opgezogen. In het *beenmergbiopsie* wordt vrijwel geen bloedaanmaak (*hematopoëse*) gezien. Er is dan ook sprake van een zogenaamde *aplastische anemie*, een ziekte waarbij door onbekende oorzaak eigen afweercellen de vroege bloedaanmaak afbreken. De heer J. wordt – *geïsoleerd* op een eenpersoonskamer en beschermd met antibiotica en antischimmelmiddelen (*selectieve darmdecontaminatie*) – behandeld met hoge doses *prednison*, *anti-T-celserum* (ATG) en *cyclosporine A*. Na enige weken neemt de behoefte aan *transfusie met rode cellen en bloedplaatjes* af, en stijgen de bloedgetallen zodanig dat hij met beschermende antibiotica het ziekenhuis mag verlaten om verder intensief poliklinisch gecontroleerd te worden.

Deze casus illustreert de diversiteit aan problemen die kunnen optreden bij een patiënt met een hematologische aandoening. Elk hier gecursiveerde item komt in de loop van dit boek aan de orde.

Hematologie, de leer van het bloed, heeft een lange historie. Sinds in de zeventiende eeuw door de Nederlander Anthonie van Leeuwenhoek met de meest primitieve microscoop deeltjes in bloed werden gezien, wordt bloed ook als zodanig beschouwd: een vloeistof met daarin vele verschillende soorten cellen en eiwitten. Bloed is een onmisbare vloeistof voor het leven en elke verpleegkundige heeft vrijwel dagelijks met bloed te maken.

De meeste bloedcellen worden aangemaakt in het beenmerg. Lymfeklieren en de milt worden ook gerekend tot de bloedvormende organen. Behalve de cellen zijn de eiwitten in het bloed minstens zo belangrijk. Deze spelen een centrale rol bij de bloedstolling en de afweer.

1.1 Hematologische aandoeningen: diagnostiek en behandeling

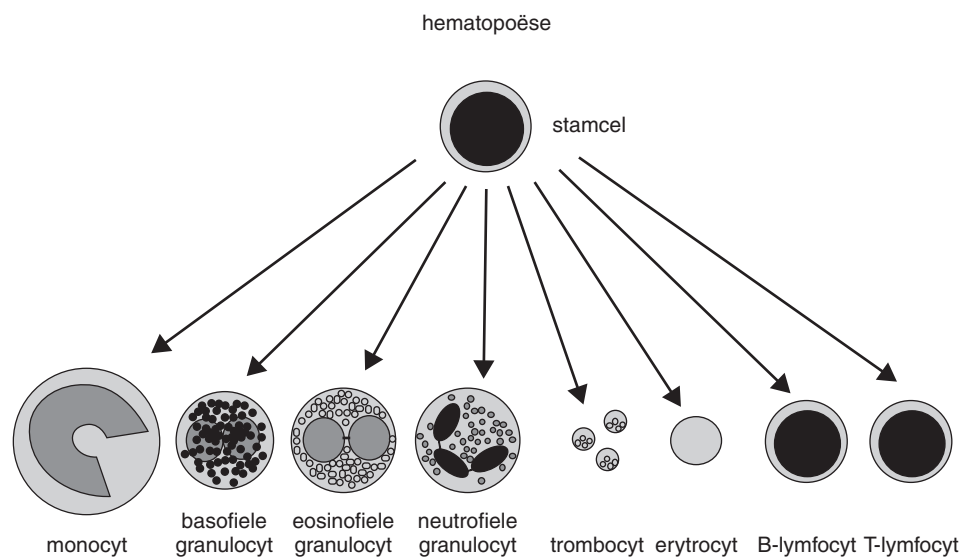
Ziekten op het gebied van de hematologie zijn zeer divers, maar gaan over het algemeen met weinig specifieke symptomen gepaard zoals moeheid, koorts, lymfklierzwellen, verhoogde bloedingsneiging of juist toegenomen neiging tot trombose. Al deze symptomen zijn het gevolg van een tekort of een niet goed functionerend hematologisch systeem. Hematologische aandoeningen worden over het algemeen onderscheiden in goedaardige ziekten (bijv. anemie, zie hoofdstuk 2; hemofilie, zie hoofdstuk 11) en de veel vaker voorkomende kwaadaardige ziekten (leukemie, zie hoofdstuk 5, 6 en 8; lymfeklierkanker zoals Hodgkin lymfoom, zie hoofdstuk 7, of de ziekte van Kahler, zie hoofdstuk 9).

Naast een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek is bloedonderzoek (hoofdstuk 14) dan ook een onmisbaar onderdeel van het onderzoek dat gedaan wordt bij patiënten verdacht van een bloedziekte. Wanneer het bloedonderzoek daar aanleiding toe geeft, zal vervolgens specifiek onderzoek worden verricht zoals beenmergonderzoek, stollingsonderzoek, specifiek onderzoek naar de immuunglobulinen of onderzoek naar de bloedgroepantistoffen (hoofdstuk 3) en beeldvorming zoals skeletfoto's, een CT-scan, MRI of echografie.

Bij de behandeling van hematologische aandoeningen wordt onderscheid gemaakt tussen supportieve care (transfusies, zie hoofdstuk 3 en 4; stollingsfactoren, zie hoofdstuk 11; antibiotica en andere preventieve middelen tegen infecties, zie hoofdstuk 13) en therapie gericht op de onderliggende ziekte, zoals prednison of chemotherapie of zelfs stamceltransplantatie (zie hoofdstuk 10). De verpleegkundige zorg is een essentieel onderdeel van de begeleiding van een patiënt met een hematologische aandoening en verdient apart aandacht (hoofdstuk 15).

1.2 De hematopoëse

De hematopoëse of bloedcelvorming is een complex proces waarbij vraag en aanbod nauwkeurig worden gereguleerd. De productie van cellen is enorm: in een volwassen individu worden onder basale omstandigheden per minuut circa 150 miljoen erythrocyten, eenzelfde aantal trombocyten en ongeveer 50 miljoen granulocyten gevormd. Bij bloedingen of infecties kan deze productie gemakkelijk 3 tot 8 maal verhoogd worden. Alle bloedcellen komen voort uit gemeenschappelijke voorlopercellen: de hematopoëtische stamcellen. Deze vormen ongeveer 0,01% van alle cellen in het beenmerg. De stamcellen zijn in staat zich te delen en uit te rijpen tot rijpe bloedcellen. Daarnaast kunnen zij zichzelf door verdubbeling instandhouden (zie figuur 1).



Figuur 1.1

Overzicht van de normale hematopoëse.

De hematopoëse (de celdeling en uitrijping) wordt gereguleerd door zogenaamde groeifactoren, zoals granulocyt-stimulerende factor (G-CSF), erythropoëtine (EPO) en trombopoëtine (TPO). De meeste groeifactoren worden gemaakt door vele verschillende lichaamscellen. Erythropoëtine echter wordt alleen maar gemaakt door cellen in de nieren, hetgeen verklaart waarom patiënten met een gestoorde nierfunctie bloedarmoede ontwikkelen. Een deel van de belangrijkste groeifactoren is synthetisch verkrijgbaar en kan aan patiënten worden toegediend in situaties waar extra stimulatie van bloedcelvorming nodig is, zoals ter voorbereiding van perifere bloedceltransplantatie (zie hoofdstuk 10).

1.3 Bloed, plasma, serum en de verschillende bloedcellen

Bloed bestaat uit plasma en bloedcellen. Plasma bestaat grotendeels uit water en voor 7% uit opgeloste stoffen zoals eiwitten, suikers, vetten, zouten, hormonen en vitaminen. Bloed, afgenomen in een zogenaamde stolbuis, zal na afname stollen. De bovenliggende vloeistof heet *serum*. De vloeistof die overblijft nadat bloed onstolbaar is gemaakt door middel van heparine, citraat of EDTA en vervolgens is afgecentrifugeerd, heet *plasma*. Normaal gesproken bestaat circa 45% van het volume van bloed uit cellen, die hieronder worden beschreven.

De *erythrocyten* (rode bloedcellen) zijn kleine, kernloze cellen waarop de rode bloedgroepantigenen zitten. Het belangrijkste eiwit in een erythrocyt is het hemoglobine, verantwoordelijk voor het zuurstoftransport. Erythrocyten hebben een lange levensduur van circa 120 dagen (zie figuur 3a op de binnenkant omslag achterin).

De *leukocyten* (witte bloedcellen) worden in drie grote groepen ingedeeld: de granulocyten, lymfocyten en monocytten. De granulocyten en monocytten vinden hun oorsprong alleen in het beenmerg. De lymfocyten ontwikkelen zich ook in lymfatisch weefsel, zoals de lymfeklieren of de milt. De granulocyten zijn weer onder te verdelen in neutrofiële, eosinofiele en basofiele granulocyten (zie figuur 1a-f op de binnenkant omslag voorin). Het totale aantal leukocyten in het perifere bloed varieert tussen de $4,0$ en $10,0 \times 10^9/l$. Tabel 1.1 toont de normale verdeling van de leukocytensoorten in het perifere bloed.

Tabel 1.1	Normale verdeling leukocyten in bloed
granulocyten	
- neutrofiel (segmentkernig)	40-75%
- neutrofiel (staafkernig)	1-4%
- eosinofiel	1-6%
- basofiel	< 1%
lymfocyten	20-40%
monocytten	2-10%

De *neutrofiële granulocyt* is gemakkelijk herkenbaar door de specifieke kern, bestaande uit twee tot vijf lobben die met dunne draadjes aan elkaar verbonden zijn. Daardoor is de cel zeer buigzaam en kan hij gemakkelijk uit de bloedbaan in de weefsels treden om infecties te bestrijden. Jonge neutrofiële granulocyten hebben deze segmentvorming nog niet en heten daarom ook wel staven. Bij infecties is het percentage staven (officieel 'staafkernige granulocyten') sterk verhoogd. Eenmaal in het bloed leeft een granulocyt slechts enkele uren.

De *eosinofiele granulocyt* heeft meestal een tweelobbighe kern en is herkenbaar door vele oranje korrels. Het percentage (en aantal) eosinofielen is nogal eens verhoogd bij allergische reacties, bij worminfecties, maar soms ook bij bepaalde leukemieën.

De *basofiele granulocyt* komt maar weinig voor en er is weinig bekend over de functie van deze cel. Het percentage is sterk verhoogd bij chronisch myeloïde leukemie (zie hoofdstuk 6).

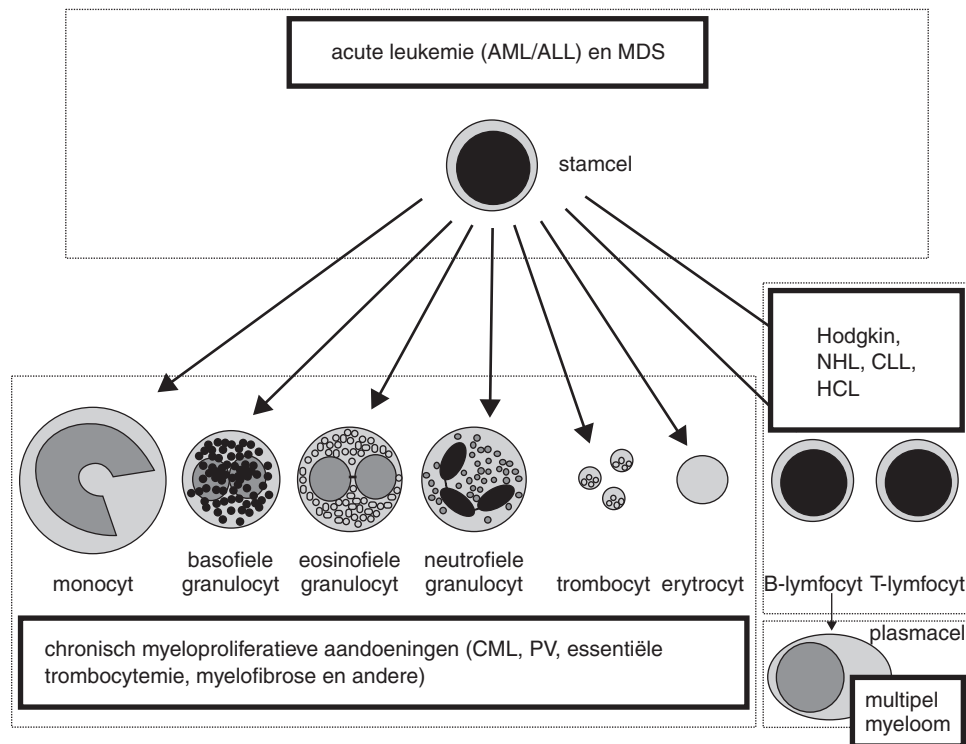
De *lymfocyten* zijn cellen zonder korrels. Ze spelen een belangrijke rol in de immunologische afweer. Er worden twee grote groepen lymfocyten onderscheiden, die alleen met specifieke kleuringen (flowcytometrie, zie hoofdstuk 14) herkend kunnen worden. De *T-lymfocyten*, afkomstig uit de zwezerik, ofwel de thymus (vandaar de letter T), spelen een rol in de zogenaamde cellulaire afweer tegen virussen en bijvoorbeeld tumoren. Zonder T-lymfocyten is een patiënt erg vatbaar voor specifieke infecties, zoals gezien kan worden bij aidspatiënten. Het tweede type lymfocyten, de *B-lymfocyten*, zijn cellen die ontstaan zijn in het beenmerg (vandaar de letter B) en verder grotendeels actief zijn in de lymfeklieren en de milt. Deze lymfocyten rijpen uiteindelijk uit tot plasmacellen, de cellen die verantwoordelijk zijn voor de antistofproductie.

Monocyten, de grootste cellen in het bloed, zijn voorlopers van de macrofagen. Zij spelen een belangrijke rol bij de initiële afweer.

De *trombocyten* (bloedplaatjes) zijn kleine stukjes cel, bij duizenden ontstaan uit de beenmerg-megakaryocyt en verantwoordelijk voor de bloedstolling. Eenmaal in de circulatie overleven ze maximaal vijf dagen. Op het oppervlak van de trombocyten zitten speciale eiwitten die – samen met de stollingseiwitten – ervoor zorgen dat er een bloedprop kan ontstaan bij weefsel schade. Dit stolsel wordt vervolgens door eiwitten van het fibrinolytische systeem afgebroken. Zonder trombocyten ontstaan dan ook ernstige bloedingen.

1.4 Hematologische maligniteiten

De verschillende maligniteiten, zoals acute leukemieën (AML en ALL) en het myelodysplastisch syndroom (MDS), de chronisch myeloproliferatieve aandoeningen zoals chronisch myeloïde leukemie (CML), polycythaemia vera (PV), essentiële trombocytemie (ET) en myelofibrose, de maligne lymfomen (Hodgkin, non-Hodgkin lymfoom, NHL), chronische lymfatische leukemieën (CLL en hairy-cell-leukemie, HCL) en het multipel myeloom (de ziekte van Kahler) ontstaan alle uit de verschillende stadia van de normale hematopoëse. Een zeer gesimplificeerd model zoals aangegeven in figuur 1.2 kan helpen om meer inzicht te krijgen in de diversiteit van deze ziektebeelden.



Figuur 1.2

De meest voorkomende hematologische maligniteiten in relatie tot de normale hematopoëse.