
Hematologie

dr. J.J.M.L. Hoffmann
Catharina Ziekenhuis Eindhoven

prof. dr. J.W.N. Akkerman
Universitair Medisch Centrum Utrecht

dr. H.K. Nieuwenhuis
Universitair Medisch Centrum Utrecht

drs. M.A.M. Overbeeke
*Stichting Sanquin bloedvoorziening,
Amsterdam*

Met medewerking van

drs. W.T.J.M. van Koningsbruggen
Hogeschool van Utrecht

Tweede druk, derde oplage, 2008

Syntax Media – Arnhem



©2006, Syntax Media, Arnhem

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 j^o het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

ISBN 978 90 77423 25 7

www.syntaxmedia.nl

Ontwerp omslag: Lapis Vivus grafisch ontwerp, Oosterbeek



Voorwoord

Zoals in veel andere vakgebieden volgen ook de ontwikkelingen in de hematologie elkaar snel op. In de laatste twee decennia is belangrijke wetenschappelijke vooruitgang geboekt, waarvan de laboratoriumhematologie heeft kunnen profiteren. De ontdekking van een techniek om monoklonale antistoffen te maken en de moleculaire biologie hebben het inzicht in allerlei processen in de hematologie enorm verdiept. Deze ontwikkelingen zijn thans zover gevorderd, dat ze geschikt zijn voor dagelijkse toepassing in de hematologische laboratoriumdiagnostiek.

Naast de wetenschappelijke vooruitgang zijn er de afgelopen jaren vanuit de industriële research veel veranderingen gepresenteerd, die geleid hebben tot aanzienlijke verbeteringen in apparatuur en automatisering van het laboratorium. Volautomatische celltellers die vijf typen witte bloedcellen kunnen onderscheiden, stollingsautomaten en recent zelfs automatische apparatuur voor bloedgroepenonderzoek liggen thans binnen de mogelijkheden van vrijwel ieder hematologisch laboratorium.

Al deze ontwikkelingen brengen met zich mee dat de inhoud van het werk van een hematologisch analist duidelijk veranderd is: het beroep is geëvolueerd van vooral manueel uitvoerend tot meer beoordelend en controlerend. Hierbij worden steeds hogere eisen gesteld aan theoretische kennis en inzicht en aan het vermogen die toe te passen in het dagelijkse werk. Leerboeken spelen een voorname rol in het overdragen van theoretische kennis, niet alleen aan studenten in opleiding tot laboratoriummedewerker, maar ook aan praktiserende analisten die behoefte hebben aan bij- en nascholing.

In het Nederlandse taalgebied bestaat een duidelijke behoefte aan actuele leerboeken voor de hematologie, omdat de bestaande boeken niet meer aansluiten bij de dagelijkse praktijk. Het leerboek *Hematologie* dat in de jaren tachtig geschreven is door Helleman en anderen, is duidelijk ingehaald door de nieuwe ontwikkelingen. Daarom hebben de uitgever van de Heron-reeks en de auteurs besloten een geheel nieuw leerboek te schrijven, dat kan worden beschouwd als de opvolger van *Hematologie* van Helleman e.a.

Het nieuwe boek is in eerste instantie bedoeld voor gebruik tijdens de opleiding van HLO-ingenieurs klinische chemie, maar kan evengoed worden gebruikt voor de bijscholing van reeds werkzame analisten. Ook artsen en verpleegkundigen die in hun eigen taal kennis willen vergaren over de hematologie en de laboratoriumaspecten, zullen in het boek veel nuttige informatie vinden.

De inhoud is geheel aangepast aan de huidige stand van de wetenschap en de technologie. Zo worden bijvoorbeeld de meetprincipes van moderne hematologische apparatuur besproken, evenals immunologische typering van bloed- en beenmergcellen, de meest recent ontdekte stollingsfactoren en de nieuwste technieken voor het bloedtransfusielaboratorium. Dankzij de inbreng van drs. W.T.J.M. van Koningsbruggen zijn hedendaagse didactische inzichten verwerkt in het boek. De vragen die in de tekst geïntegreerd zijn, sluiten nauw aan bij de dagelijkse laboratoriumpraktijk en bieden de lezer de mogelijkheid zijn juist verworven kennis te toetsen en toe te passen.

Op het gebied van de nomenclatuur hebben de auteurs zich thans geheel geconformeerd aan de Nederlandse en internationale aanbevelingen. Dat geldt niet alleen voor de morfologie van bloed- en beenmergcellen (aanbevelingen van de Vereniging voor Hematologisch Laboratoriumonderzoek), maar ook voor bloedgroepen (aanbevelingen van de International Society of Blood Transfusion) en voor de antistoffen die gebruikt worden om cellulaire antigenen te karakteriseren (Workshop on Differentiation of Antigens of Human Leukocytes). De spelling is op enkele uitzonderingen na aangepast aan de richtlijnen van de Nederlandse Taalunie. Er is alleen afgeweken van de officiële spelling daar waar de auteurs menen dat de richtlijnen berusten op dwalingen van de taalkundigen. Zo blijven wij in het boek bijvoorbeeld rhesus schrijven, waar het 'Groene Boekje' resus voorstelt. Omdat rhesus de eigenaam is van een apensoort, dient de spelling ervan onaangetaast te blijven.

De auteurs zien graag opmerkingen en aanvullingen tegemoet om volgende drukken van dit boek te verbeteren en actueel te houden.

Eindhoven, juli 1998

Voorwoord bij de tweede druk

Na het verschijnen van de eerste druk van dit boek hebben de auteurs en de uitgever veel reacties ontvangen van lezers, die aangeven dat het boek in een behoefte voorziet. Het blijkt niet alleen een leerboek te zijn voor studenten die een medische laboratoriumopleiding volgen, maar in veel laboratoria ligt het ook voor dagelijks gebruik op de werktafel van medische analisten. Enkele lezers hebben na de eerste druk suggesties gedaan voor verbeteringen en de auteurs hebben deze graag ter harte genomen. Verder zijn de wetenschappelijke ontwikkelingen in de hematologie snel geëvolueerd en vele toepassingen ervan hebben inmiddels een vaste plaats gevonden in de laboratoriumpraktijk. Met het oog hierop vinden de auteurs en de uitgever het van belang het boek actueel te houden en daarom is besloten de tweede druk uit te brengen.

Hoewel de tweede druk grotendeels overeen komt met de eerste, zijn er toch diverse belangrijke wijzigingen aangebracht. Zo is hoofdstuk 21 helemaal aangepast aan de nieuwste richtlijnen voor immuuntypering van maligne hematologische ziekten. De hoofdstukken 23 en 24 hebben veel vernieuwingen ondergaan die zijn

ingegeven door de zich snel uitbreidende inzichten op het gebied van (patho)fysiologie van trombocyten, stollingsfactoren en hun remmers. Omdat het endotheel van de vaatwand functioneel zo nauw verbonden is met trombocyten en stollingsfactoren wordt het niet meer in een apart hoofdstuk behandeld, maar is de tekst opgenomen in de hoofdstukken 23 en 24. De introductie van nieuwe geneesmiddelen tegen trombose maakte enkele wijzigingen in hoofdstuk 28 nodig. Verscheidene hoofdstukken in deel 5 zijn volledig aangepast aan de in 2004 verschenen CBO Richtlijn Bloedtransfusie. Tenslotte zijn de appendices geheel vernieuwd.

De auteurs hopen dat de bruikbaarheid van dit boek hiermee verder is toegenomen; zij houden zich graag aanbevolen voor opmerkingen van de lezers.

Eindhoven, april 2006

dr. J.J.M.L. Hoffmann
prof. dr. J.W.N. Akkerman
dr. H.K. Nieuwenhuis
drs. M.A.M. Overbeeke

Inhoud

Deel 1

Voorwoord	V
Inleiding hematologie	
<i>dr. J.J.M.L. Hoffmann</i>	1
1 Algemene inleiding	3
1-1 Hematologie	3
1-2 Samenstelling en functies van bloed	3
1-2-1 Samenstelling	3
1-2-2 Functies	4
1-3 Bloedafname	5
1-3-1 Anticoagulantia: binding van calciumionen	6
1-3-2 Anticoagulantia: remming van trombine	7
1-3-3 Venapunctie	7
1-3-4 Capillaire bloedafname	8
1-3-5 Pre-analytische effecten	9
1-4 Bewerken en bewaren van bloed	10
2 Bezinking van erythrocyten	13
2-1 Bezinking volgens Westergren	13
2-2 Bezinkingsapparaten	14
2-3 Viscositeit	14
2-4 Factoren die van invloed zijn op de bezinking	15
3 Principes van de celtelling	17
3-1 Microscopische telling	17
3-2 Elektronische telling: impedantiemethode	17
3-3 Elektronische telling: optische methode	20
3-4 Statistische aspecten van celtellingen	20
4 Hemopoïese	23
4-1 Stamcellen, deling en differentiatie	23
4-2 Cytokinen en receptoren	24
4-3 Plaats van de hemopoïese	27
5 Maken, kleuren en beoordelen van uitstrijkpreparaten van bloedcellen	29
5-1 Het maken van bloeduitstrijkpreparaten	29
5-2 Het maken van beenmerguitstrijkpreparaten	29
5-3 Het kleuren van uitstrijkpreparaten	30
5-4 Het beoordelen van uitstrijkpreparaten	31

Deel 2 Erythrocyten*dr. J.J.M.L. Hoffmann*

33

6	Erythropoïese	35
6-1	Morfologie van rode voorlopercellen	35
6-2	Regulatie van de erythropoïese	38
6-3	Bouwstenen voor de erythropoïese	38
7	Reticulocyten	39
7-1	Morfologie van reticulocyten	39
7-2	Telling van reticulocyten	40
7-3	Maturatie-index	41
8	Erythrocyten	43
8-1	Morfologie van erythrocyten	43
8-2	Metabolisme	43
8-3	Telling van erythrocyten	46
9	Hemoglobine	49
9-1	Structuur van hemoglobine	49
9-2	IJzerstofwisseling	51
9-3	Functie van hemoglobine	52
9-4	Hemoglobinederivaten	53
9-5	Bepaling van hemoglobine	55
10	Erythrocytindices en hematocriet	57
10-1	MCV, MCH en MCHC	57
	10-1-1 MCV	57
	10-1-2 MCH	57
	10-1-3 MCHC	57
10-2	Hematocriet	58
10-3	Erythrocytenvolumedistributie en RDW	59
10-4	Betekenis van erythrocytenindices	59
11	Afbraak van erythrocyten	63
11-1	Veroudering van erythrocyten	63
11-2	Hemolyse	63
12	Morfologische afwijkingen van erythrocyten	67
12-1	Afwijkingen in grootte	67
12-2	Afwijkingen in kleur	68
12-3	Afwijkingen in vorm	71
12-4	Afwijkingen door insluitsels in erythrocyten	73
12-5	Overige afwijkingen	76
13	Pathologie van de erythropoïese	77
13-1	Anemie door verminderde aanmaak	77
	13-1-1 IJzergebreksanemie	77
	13-1-2 Anemie bij chronische ziekte	78
	13-1-3 Anemie door vitaminegebrek	79

13-1-4	Andere vormen van anemie door verminderde aanmaak	80
13-1-5	Porfyrie	80
13-2	Anemie door gestoorde aanmaak	81
13-2-1	Thalassemie	81
13-2-2	Sikkelcelziekte	83
13-2-3	Andere hemoglobinoopathieën	85
13-2-4	Cytoskeletafwijkingen	86
13-2-5	Enzymafwijkingen	87
13-3	Anemie door verhoogde afbraak	88
13-3-1	Auto-immuunhemolytische anemie	89
13-3-2	Allo-immuunhemolytische anemie	89
13-3-3	Hemolytische anemie door mechanische oorzaken	90
13-3-4	Andere vormen van hemolytische anemie	90
13-3-5	Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie	90
13-4	Polycytemie	92
13-4-1	Polycytemia vera	92
13-4-2	Secundaire polycytemie	93

Deel 3 Witte bloedcellen

dr. J.J.M.L. Hoffmann 95

14 Granulopoïese en monoïese 97

14-1	Soorten leukocyten	97
14-2	Regulatie van de myelopoïese	98
14-3	Morfologie van neutrofiële granulocyten	99
14-4	Morfologie van eosinofiele granulocyten	102
14-5	Morfologie van basofiele granulocyten	103
14-6	Morfologie van monocyten	103
14-7	Functie van granulocyten en monocyten	104
14-8	Bouwstenen voor de myelopoïese	106

15 Lymfopoïese 107

15-1	Soorten lymfocyten	107
15-2	Regulatie van de lymfopoïese	107
15-3	Morfologie van lymfocyten	109
15-4	Functie van lymfocyten	111

16 Telling en differentiële telling van leukocyten 115

16-1	Elektronische telling van leukocyten	115
16-2	Correctie van leukocytentelling voor erytroblasten	115
16-3	Principes van elektronische differentiële telling: cytochemisch	116
16-4	Principes van elektronische differentiële telling: fysisch-chemisch	119
16-5	Principes van elektronische differentiële telling: morfometrisch	124
16-6	Statistische aspecten van differentiële telling van leukocyten	124

16-7	Uitslag van differentiële telling: relatief of absoluut?	126
------	--	-----

17 Immunologische classificatie van bloedcellen 129

17-1	Het CD-systeem van monoklonale antistoffen	129
17-2	Immunofluorescentie	129
17-3	Flowcytometrie	131
17-4	Immunologische typering van bloed- en beenmergcellen	134

18 Morfologische afwijkingen van leukocyten 135

18-1	Afwijkingen door insluitsels in granulocyten	135
18-2	Kernafwijkingen van granulocyten	136
18-3	Linksverschuiving	137
18-4	Afwijkingen van lymfocyten	137

19 Pathologie van de leukopoïese – benigne aandoeningen 139

19-1	Leukocytopenie	139
19-1-1	Leukopenie als onderdeel van pancytopenie	139
19-1-2	Neutropenie	140
19-1-3	Monopenie	141
19-1-4	Eosinopenie	141
19-1-5	Lymfopenie	141
19-2	Leukocytose	141
19-2-1	Neutrofilie	142
19-2-2	Leukemoïde reactie	143
19-2-3	Eosinofilie	143
19-2-4	Monocytose	143
19-2-5	Basofilie	143
19-2-6	Lymfocytose	144
19-3	Gestoorde aanmaak van leukocyten	144
19-3-1	Gestoorde granulocytenfunctie	144
19-3-2	Gestoorde lymfocytenfunctie	145
19-3-3	Verworven immuundeficiëntiesyndroom, aids	147

20 Hematologische maligniteiten – inleiding 149

20-1	Klonale ontwikkeling	149
20-2	Chromosoomafwijkingen	150
20-3	Classificatie van leukemie	151
20-4	Cytochemische kleuringen	152
20-5	Behandeling van acute leukemie	153

21 Pathologie van de leukopoïes – maligne aandoeningen 155

21-1	Myeloïde maligniteiten	155
21-1-1	Acute myeloïde leukemie	155
21-1-2	Myelodysplastische syndromen	156
21-1-3	Chronisch myeloïde leukemie	158
21-1-4	Andere chronisch myeloproliferatieve ziekten	161
21-1-5	Andere ziekten van de myeloïde stamcel	161

21-1-6	Immunologische typering van myeloïde maligniteiten	162
21-2	Lymfatische maligniteiten	163
21-2-1	Acute lymfatische leukemie	163
21-2-2	Immunologische typering van acute lymfatische leukemie	163
21-2-3	Chronisch lymfatische leukemie	165
21-2-4	Maligne lymfomen	166
21-2-5	Andere chronisch lymfatische leukemie	167
21-2-6	Immunologische typering van chronisch lymfatische maligniteiten	168
21-2-7	Multipale myeloom	171

Deel 4 Hemostase en trombose

prof. dr. J.W.N. Akkerman en dr. H.K. Nieuwenhuis 173

22 Vorming van de hemostatische prop en een trombus 175

23 Trombocyten 181

23-1	Vorming, circulatie en afbraak	181
23-2	Morfologie	184
23-3	Biochemie	186
23-4	Fysiologie	194
23-5	Laboratoriumonderzoek van trombocyten	196
23-5-1	Bloedafname en opwerking	196
23-5-2	Bloedingstijd	196
23-5-3	Trombocytentelling en trombocytenvolume	197
23-5-4	Trombocytindices	198
23-5-5	Pseudo-trombocytopenie	198
23-5-6	Platelet function analyzer	199
23-5-7	Aggregatieonderzoek	200
23-5-8	Secretieonderzoek	202
23-5-9	Onderzoek naar de von Willebrand-factor	202

24 Bloedstolling 205

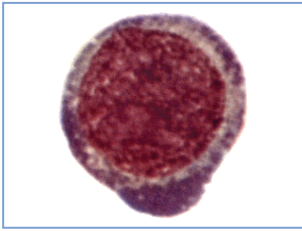
24-1	Vorming, circulatie en afbraak van stollingsfactoren	205
24-2	De vorming van een stolsel	207
24-3	Interactie met andere systemen	211
24-4	Natuurlijke remmers van stolling	211
24-5	Laboratoriumonderzoek van bloedstolling	213
24-5-1	Bloedafname en opwerking	213
24-5-2	Protrombinetijd (PT)	214
24-5-3	Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)	215
24-5-4	Trombinetijd en reptilasetijd	216
24-5-5	Fibrinogeen stolactiviteit	216
24-5-6	Fibrinemonomeertest	217
24-5-7	Specifieke factorbepalingen	217
24-5-8	Antitrombine III-activiteit	217

25	Fibrinolyse	219
25-1	De afbraak van een stolsel	219
25-2	De vorming van splitsingsproducten	220
25-3	Laboratoriumonderzoek van fibrinolyse	221
25-3-1	Fibrinogeen en fibrinesplitsingsproducten	221
25-3-2	Plasminogeen en α_2 -antiplasmine	221
26	Bloedingsneiging	223
26-1	Inleiding	223
26-2	Trombocytopenie	223
26-3	Trombocytopathie	225
26-3-1	Aangeboren trombocytopathie	226
26-3-2	Verworven trombocytopathie	230
26-3-3	Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopathie	233
26-3-4	Door dieet geïnduceerde trombocytopathie	234
26-4	De ziekte van von Willebrand	235
26-5	Hemofilie	238
26-5-1	Diagnostiek	239
26-5-2	Behandeling	240
26-6	Verworven stollingsfactordeficiënties	241
26-6-1	Vitamine K	242
26-6-2	Leverlijden	242
26-6-3	Auto-immuunlijden	243
26-7	Diffuse intravasale stolling	243
26-8	Diagnostiek van bloedingsneiging	245
27	Trombose	249
27-1	Indeling naar plaats	249
27-2	Antitrombotische mechanismen	249
27-3	Pathogenese arteriële trombose	251
27-4	Pathogenese veneuze trombose	251
27-5	Diagnostiek en therapie van trombose	255
Deel 5	Bloedgroepen en bloedvoorziening	
	<i>drs. M.A.M. Overbeeke</i>	263
28	Bloedvoorziening	265
28-1	Inleiding	265
28-2	Geschiedenis van de bloedtransfusie	266
29	Algemene immunologie	269
29-1	Immunoglobulinen	271
29-2	Complement	273
30	Algemene bloedgroepenserologie	277
30-1	Bloedgroepen	277
30-2	Bloedgroepantistoffen	280
30-3	Het klinisch belang van bloedgroepantistoffen	282
30-4	Aantonen van bloedgroepantistoffen	284

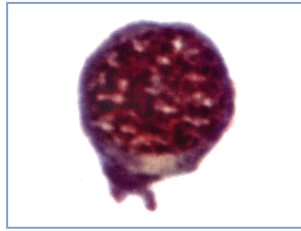
31	Erythrocytenbloedgroepen	293
31-1	Het ABO-bloedgroepensysteem	293
31-1-1	Antigenen	293
31-1-2	Antistoffen	296
31-1-3	De ABO-bloedgroepbepaling	297
31-2	Het rhesus-bloedgroepensysteem	300
31-2-1	Antigenen	300
31-2-2	Antistoffen	304
31-2-3	Bepaling van het rhesus-D-antigeen	305
31-2-4	Bepaling van het rhesusfenotype	306
31-3	Lewis-/secretor-systeem	307
31-3-1	Antigenen	307
31-3-2	Antistoffen	308
31-4	I-bloedgroepensysteem	309
31-4-1	Antigenen	309
31-4-2	Antistoffen	309
31-5	P-systeem	310
31-5-1	Antigenen	310
31-5-2	Antistoffen	310
31-6	MNSs-bloedgroepensysteem	310
31-6-1	Antigenen	310
31-6-2	Antistoffen	311
31-7	Lutheran-bloedgroepensysteem	312
31-7-1	Antigenen	312
31-7-2	Antistoffen	312
31-8	Kell-bloedgroepensysteem	312
31-8-1	Antigenen	312
31-8-2	Antistoffen	313
31-9	Duffy-bloedgroepensysteem	314
31-9-1	Antigenen	314
31-9-2	Antistoffen	314
31-10	Kidd-bloedgroepensysteem	315
31-10-1	Antigenen	315
31-10-2	Antistoffen	315
31-11	Bloedgroepen met een (zeer) hoge frequentie	315
31-12	Bloedgroepen met een (zeer) lage frequentie	316
32	Bloedgroepen op andere bloedcellen	317
32-1	Het HLA-systeem	317
32-2	Het HPA-systeem	318
33	Onderzoek vóór bloedtransfusies	321
33-1	Bepaling ABO-bloedgroep, rhesus-D-antigeen	321
33-2	Antistofscreening met testerythrocyten	322
33-3	De kruisproef	322
33-4	Bepaling van de specificiteit van aangetoonde antistoffen (identificatie)	324
33-4-1	Uitsluiten van antistoffen	326
33-4-2	Bevestigen van gevonden antistof(fen)	326

33-5	Technieken en problemen bij de antistofscreening/ kruisproef	328
34	Bloedtransfusiereacties	331
34-1	Bloedtransfusiereacties veroorzaakt door antistoffen tegen erythrocyten	331
34-2	Bloedtransfusiereactie door antistoffen tegen leukocyten	334
34-3	Bloedtransfusiereactie door antistoffen tegen trombocyten	335
34-4	Bloedtransfusiereacties door antistoffen tegen plasma-eiwitten	336
34-5	Bloedtransfusiereacties door IgE-antistoffen	337
35	Belang van erythrocytenantistoffen bij zwangerschap	339
35-1	Rhesus-D-antagonisme	340
35-2	ABO-antagonisme	343
35-3	'Ander' antagonisme	344
35-4	Wisseltransfusie	344
36	Auto-immuunhemolytischeanemie (AIHA)	347
36-1	Warmte-auto-antistoffen	347
	IgG, IgM en/of IgA warmte-auto-antistoffen	347
	36-1-2 Warmte-auto-hemolysinen	348
36-2	Koude-antistoffen	348
	36-2-1 Koude-auto-agglutininen/hemolysinen	348
	36-2-2 Bifasische hemolysinen (hemolysinen van Donath en Landsteiner) (IgG-klasse)	349
36-3	Oriënterend onderzoek op auto-immuun hemolytische anemie	349
	36-3-1 Directe antiglobulinetest	349
	36-3-2 Onderzoek van eluaat gemaakt van erythrocyten	350
	36-3-3 Serumonderzoek	350
36-4	Problemen in de bloedgroepenserologie door auto- antistoffen	351
	36-4-1 Bloedgroepbepaling	351
	36-4-2 Problemen bij antistofscreening en kruis- proeven door auto-antistoffen	352
36-5	Hemolytische anemie geïnduceerd door geneesmiddelen	354
	36-5-1 Adsorptie van geneesmiddelen	354
	36-5-2 Adsorptie van immuuncomplexen	354
	36-5-3 Auto-antistofvorming	354
	36-5-4 Verandering van de celmembraan	355

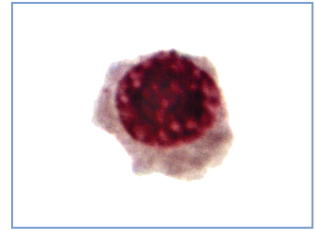
Appendices		357
I	Kwantificering van morfologische afwijkingen van erythrocyten en leukocyten volgens de aanbevelingen van de Vereniging voor Hematologische Laboratoriumdiagnostiek (VHL)	357
II	Belangrijke CD-clusters en niet-geclusterde antistoffen en hun reacties met bloedcellen	358
III	Referentiewaarden	360
Literatuur		363
Register		365



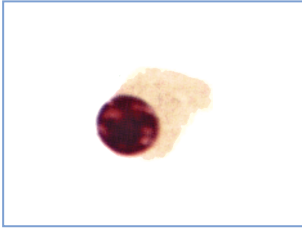
Pro-erythroblast



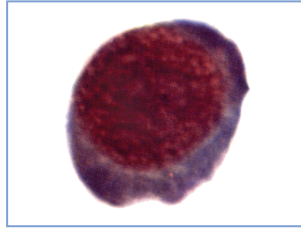
Basofiele erythroblast



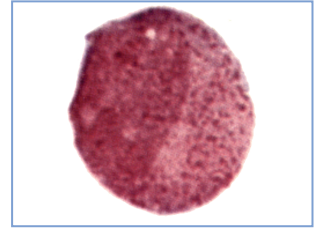
Mesochromatische erythroblast



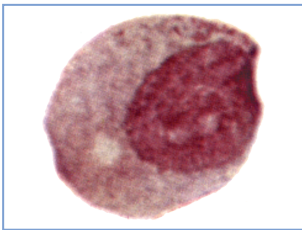
Orthochromatische erythroblast



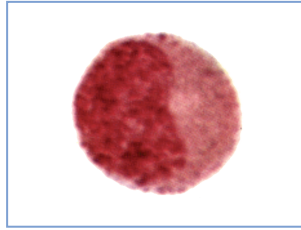
Myeloblast



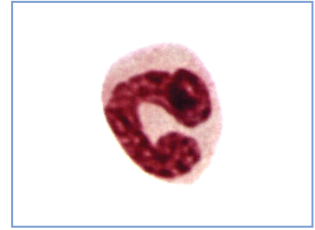
Promyeloct



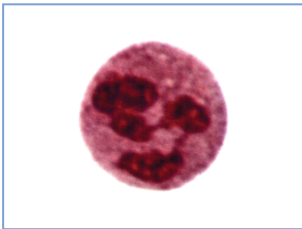
Myelocyt



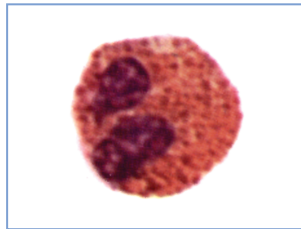
Metamyelocyt



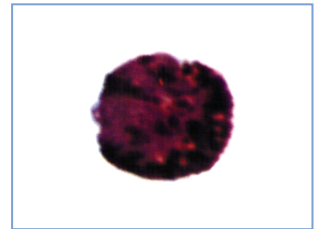
Staafkernige neutrofiële granulocyt



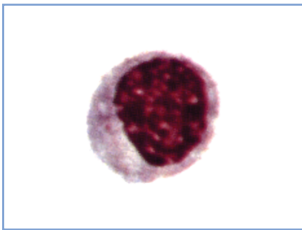
Segmentkernige neutrofiële granulocyt



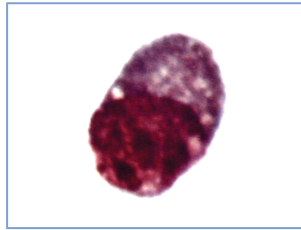
Eosinofiele granulocyt



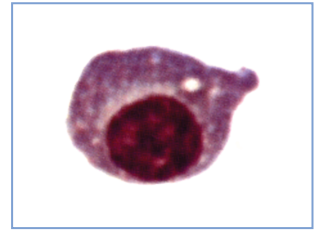
Basofiele granulocyt



Lymfocyt



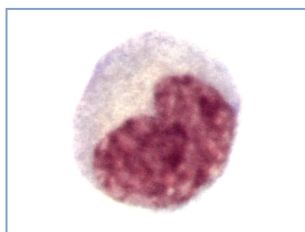
Atypische lymfocyt



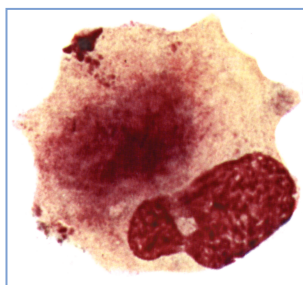
Plasmacel

Afbeelding 6-1

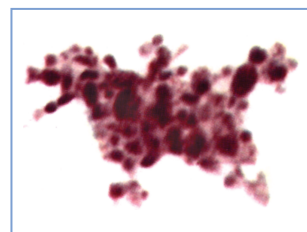
Cellen van de hemopoïese in beenmerg en bloed.



Monocyt



Megakaryocyt



Trombocyten

Afbeelding 6-1 (vervolg)

Cellen van de hemopoïese in beenmerg en bloed.

orthochromatische erythroblast

De orthochromatische erythroblast vormt het rijpste stadium van de kernhoudende erytropoïetische cellen. Deze cel is slechts iets groter dan een erythrocyt (8-12 μm) en het cytoplasma heeft bijna dezelfde bruinroze kleur als een erythrocyt. De kern is klein en heeft een grove, geklonterde structuur. Vaak ligt de kern excentrisch in de cel. Wanneer de orthochromatische erythroblast verder differentieert, wordt de kern uitgestoten en blijft een kernloze cel over. Ongeveer 10% van de cellen in beenmerg bestaat uit polychromatische erythroblasten. Erythroblasten worden soms nog wel normoblasten genoemd, vooral als ze in bloed voorkomen.

normoblasten

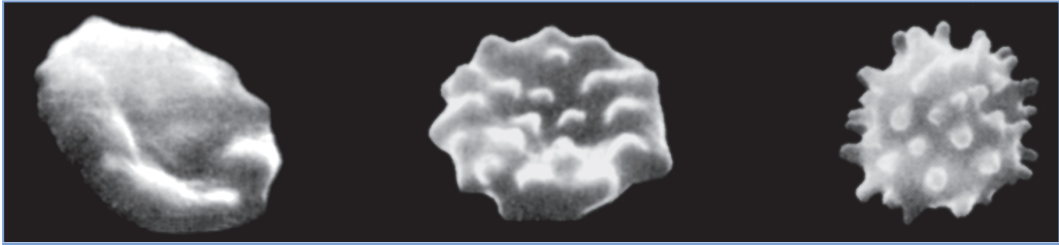
reticulocyt

De reticulocyt is een onrijpe erythrocyt, waarin geen kern (DNA) maar nog wel RNA voorkomt, zodat deze cel in staat is hemoglobine te synthetiseren. Een reticulocyt beschikt al over ongeveer 90% van de hoeveelheid hemoglobine die in een rijpe erythrocyt voorkomt. De synthese van hemoglobine loopt dus op haar eind. Wanneer een reticulocyt verder differentieert tot erythrocyt, gaat deze eigenschap verloren. In een normale MGG-kleuring is een reticulocyt iets groter dan een erythrocyt (7-10 μm) en heeft een lichte, grijsblauwe kleur. Het RNA is in deze kleuring niet aan te tonen, daarvoor zijn speciale kleuringen vereist (zie hoofdstuk 7). Nadat een reticulocyt in het bloed terecht is gekomen, wordt het RNA uit de cel verwijderd; dit proces vindt hoofdzakelijk in de milt plaats. Het aantal reticulocyten dat in bloed circuleert is een maat voor de activiteit van de erytropoïese (zie hoofdstuk 7).

erythrocyt

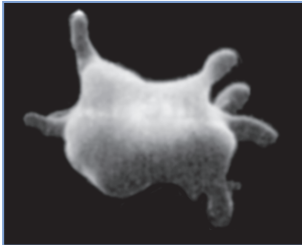
De *erythrocyt* ten slotte is het eindstadium van de erytropoïese. De rijpe erythrocyt ontstaat in ongeveer 2 dagen uit een reticulocyt en heeft een diameter van 7-8 μm , heeft geen kern meer en het cytoplasma is bruinroze van kleur (zie ook hoofdstuk 8 en 12).

In normale omstandigheden duurt iedere celdeling ongeveer een dag, maar wanneer er grote behoefte bestaat aan erythrocyten, kan de snelheid van celdeling en differentiatie sterk toenemen. Het duurt ongeveer zeven dagen voordat een pro-erythroblast zover is gedifferentieerd dat er reticulocyten aan het bloed worden afgegeven. Van deze tijd zijn drie tot vier dagen nodig voor de verschillende celdelingen, terwijl de differentiatie van de orthochromatische erythroblast ongeveer een dag en die van de reticulocyt een tot twee dagen in beslag neemt. Dan circuleert een reticulocyt nog ongeveer twee dagen in bloed voordat al zijn RNA verdwenen is.



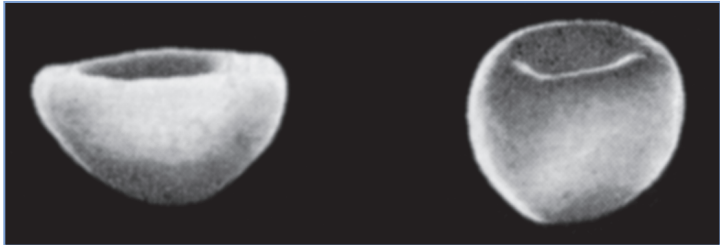
Afbeelding 12-3e

Morfologie van erythrocyten met afwijkingen in vorm. *Echinocyten*.
(Met toestemming overgenomen uit: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.)



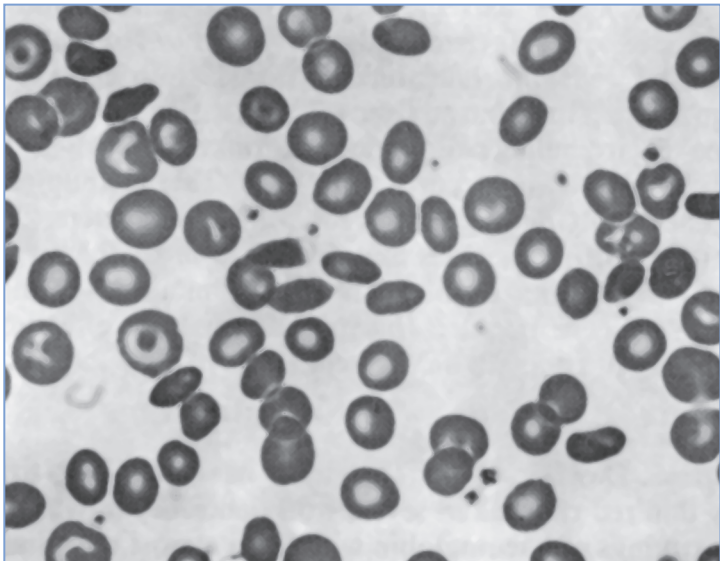
Afbeelding 12-3f

Morfologie van erythrocyten met afwijkingen in vorm.
Doornappelcel (acanthocyt).
(Met toestemming overgenomen uit: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.)



Afbeelding 12-3g

Morfologie van erythrocyten met afwijkingen in vorm. *Stomatocyten*.
(Met toestemming overgenomen uit: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.)



Afbeelding 12-2h

Morfologie van erythrocyten met afwijkingen in vorm. *Schietschijfcellen ('target'-cellen)*.
(Uit: Dacie JV, Lewis SM. *Practical haematology*. 5th ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1975.)

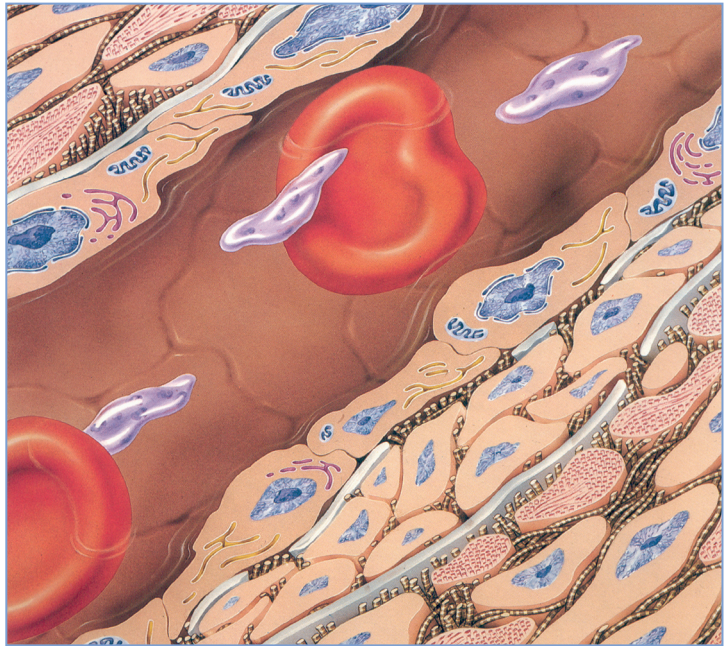
traandrappelcellen	cellen voorkomen als uiting van veranderingen in de samenstelling van de membraanlipiden. <i>Traandrappelcellen</i> ('teardrop'-cellen of dacryocyten) hebben de vorm van een traan of een peer. Zij komen voor bij myeloproliferatieve ziekten (zie par. 13-4-1 en 21-1) en soms bij behandeling met cytostatica. Traandrappelcellen kunnen een uiting zijn van extramedullaire (buiten het beenmerg) bloedaanmaak.
schizocyten	<i>Schizocyten</i> (fragmentocyten) zijn fragmenten van erythrocyten die ontstaan zijn als gevolg van mechanische beschadiging, zoals bij intravasale stolling en kunstmatige hartkleppen, of van ernstige verbranding. Schizocyten kunnen veel verschillende vormen aannemen; soms worden ze nog aangeduid als helmcellen of keratocyten.
echinocyten	<i>Echinocyten</i> zijn erythrocyten met een of meer uitsteeksels aan de membraan. Zij kunnen voorkomen bij leverziekten, na verwijdering van de milt en bij intravasale stolling. Alternatieve namen zijn 'burr'-cellen (met vele, stompe uitsteeksels) en 'spur'-cellen (met enkele dunne, spoorvormige uitsteeksels). Ook <i>acanthocyten</i> worden tot de echinocyten gerekend; deze vorm ontstaat door afwijkingen in de lipiden-samenstelling van de membraan bij de zeldzame erfelijke ziekte a- β -lipoproteïnemie. Doornappelcellen hebben vele dunne uitlopers en zijn bijna altijd een laboratoriumartefact als gevolg van te snelle droging van uitstrijkpreparaten of contact van erythrocyten met hyperosmolare vloeistoffen.
acanthocyten	
stomatocyten	<i>Stomatocyten</i> zijn erythrocyten met een mond- of spleetvormige del over de hele breedte van de cel. Deze vorm ontstaat door afwijkingen in de ionenhuishouding van de cel, waardoor de normale biconcave vorm niet meer kan worden gehandhaafd. Stomatocyten kunnen voorkomen bij onder andere leveraandoeningen, alcoholmisbruik, bij gebruik van sommige medicijnen en bij de zeldzame erfelijke ziekte stomatocytose.
poikilocytose	Een nog veel gebruikte term is <i>poikilocytose</i> . Tegenwoordig wordt dit meer gezien als een specifieke verzamelnaam om allerlei vormafwijkingen van erythrocyten te beschrijven. Omdat er veel onduidelijkheid bestaat over de inhoud van deze term, geeft men er de voorkeur aan om de specifieke vormafwijkingen te rapporteren.

12-4 Afwijkingen door insluitsels in erythrocyten

(zie afb. 12-4)

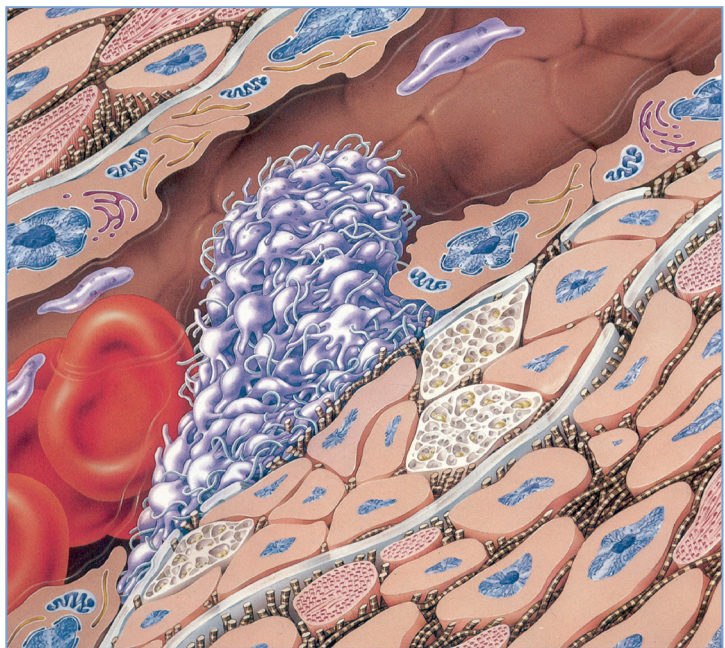
Howell-Jolly-lichaampjes

Howell-Jolly-lichaampjes zijn paarsrode kernresten in erythrocyten, meestal één per cel. Wanneer de milt normaal functioneert, worden erythrocyten met Howell-Jolly-lichaampjes direct uit het bloed verwijderd. Wanneer er Howell-Jolly-lichaampjes gezien worden, wijst dat op het afwezig zijn van de milt of op een gestoorde miltfunctie. Erytroblasten met een nog intacte kern worden niet beschouwd als insluitsels in erythrocyten. Gezien het grote belang ervan worden de erytroblasten apart gerapporteerd, meestal ten opzichte van 100 leukocyten (zie par. 16-2).



Afbeelding 22-7

Nieuw endotheel dekt de wond af, maar de plek is pro-trombotisch geworden: een atherosclerotische plaque.



Afbeelding 22-8

Een deel van de plaque raakt los en trombocyten vormen een trombus: er dreigt een acute verstopping.

(Afbeelding 1 t/m 8 uit: Akkerman, J.W.N., H.K. Nieuwenhuis en J.J. Sixma. *Trombose en atherosclerose*. Boehringer Ingelheim B.V.; met toestemming)

Hoofdstuk 23

Trombocyten

23-1 Vorming, circulatie en afbraak

megakaryocyten

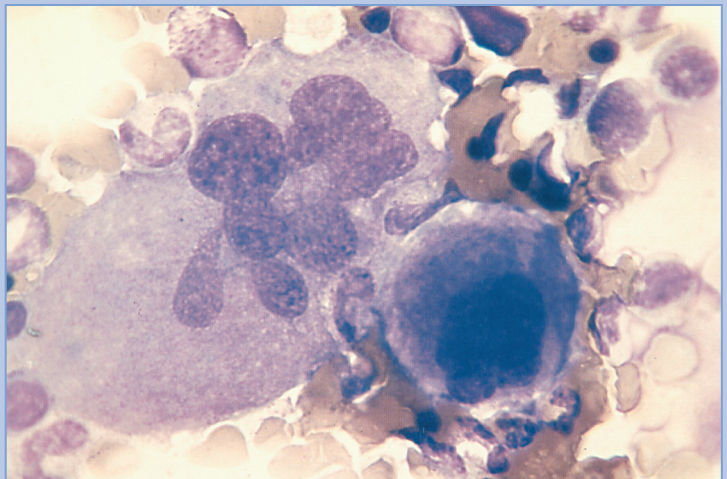
Trombocyten of bloedplaatjes zijn platte, kernloze celfragmenten die uit megakaryocyten in het beenmerg worden gevormd. De eerste stap in deze ontwikkeling is de vorming van een pluripotente stamcel die nog het vermogen heeft om tot elk type bloedcel uit te rijpen. Hieruit ontstaan de lymfoïde stamcel, die leidt tot vorming van B- en T-lymfocyten en de myeloïde stamcel die zich verder ontwikkelt. De myeloïde stamcel differentieert tot (i) monocyt/macrofaag, (ii) promyelocyten, waaruit granulocyten ontstaan, (iii) erythroblasten, de voorstadia van erythrocyten en (iv) megakaryoblasten die uitrijpen tot megakaryocyten. Elk van deze ontwikkelingen wordt gereguleerd door een aantal groeifactoren, waarvan er meestal één specifiek is voor een bepaald type rijping (zie afb. 4-2).

trombopoïetine

Zowel de deling (proliferatie) als de rijping (maturing) van de jonge stamcel tot megakaryocyt wordt gereguleerd door trombopoïetine. Daarnaast spelen andere groeifactoren een rol, zoals SDF-1 (stromal derived factor-1), FGF-4 (fibroblast growth factor-4), CSF (stem cell factor) en bepaalde interleukines (IL-6, IL-11).

megakaryocytopoïese

De jonge megakaryoblast (diameter 6-24 μm) heeft een kleine, compacte kern die zich door endoreplicatie van kernmateriaal geleidelijk ontwikkelt van het normale diploïde (2N-) stadium tot het 4N-, 8N- en 16N-stadium. Het cytoplasma bevat slechts enkele granula. Uit dit stadium ontwikkelt zich de promegakaryocyt (14-30 μm) met zijn typi-



Afbeelding 23-1

Een rijpe megakaryocyt met sterk gelobde kern.

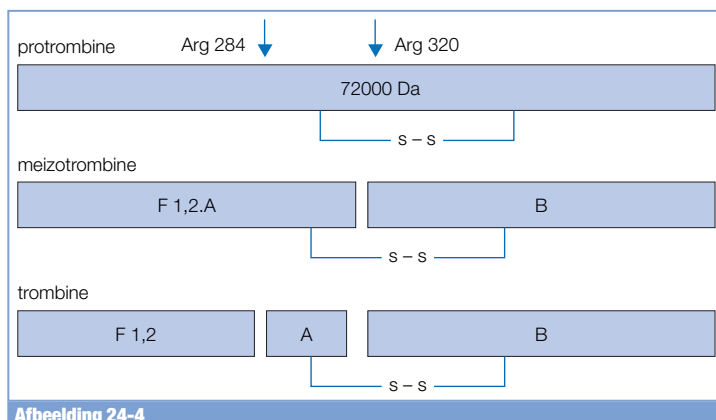
trombine De vorming van trombine is een zeer belangrijke stap in het ontstaan van de hemostatische prop. Trombine is in de eerste plaats een krachtige trombocytenactivator en start aggregatie en secretie. Het activeert de stollingsfactoren VIII en V waardoor hun werking als cofactor in het stollingssysteem krachtig wordt versneld. Het activeert ook de stollingsremmer proteïne C. En natuurlijk zet het fibrinogeen om in fibrine waardoor een stolsel wordt gevormd (afb. 24-4).

Tabel 24-2

Wat doet trombine?

trombine activeert

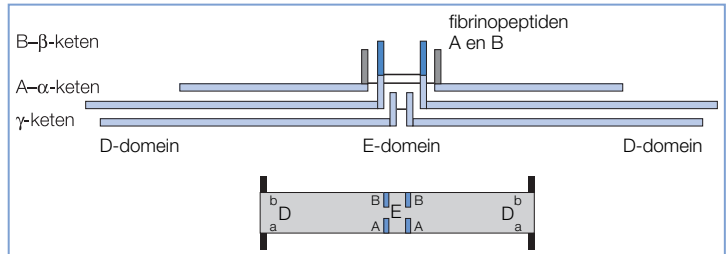
trombocytenaggregatie en secretie
stollingsfactor VIII
stollingsfactor V
stollingsfactor XIII
stollingsfactor XI
proteïne C
endothelcellen
en zet fibrinogeen om in fibrine



Afbeelding 24-4

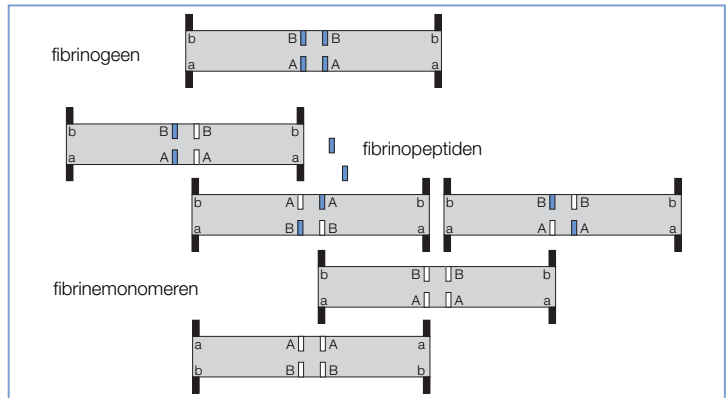
De vorming van trombine. Activatie van stollingsfactoren komt tot stand via proteolyse. Protrombine wordt eerst door factor Xa geknipt op arginine 320, waardoor meizotrombine ontstaat. Meizotrombine is niet actief ten opzichte van fibrinogeen of factor V en is ook niet in staat trombocyten te stimuleren. Wel heeft meizotrombine anticoagulante activiteit doordat het de stollingsremmer proteïne C activeert. Tevens werkt het antifibrinolytisch door activatie van TAFI (zie aldaar). Een knip op arginine 284 splitst vervolgens het fragment F1,2 af waarna het actieve trombine overblijft. Een test op F1,2 is een gevoelige maat voor stollingsactivatie *in vivo*.

fibrinogeen Het fibrinogeenmolecule bestaat uit twee identieke delen die verbonden zijn door zwavelbruggen. Elk deel bevat drie ketens, een A- α -, B- β - en een γ -keten. Het is een groot molecule (340 000 Da) met een lengte van 45 nm en een diameter van 9 nm (afb. 24-5). Trombine splitst van de A- α - en de B- β -keten kleine brokstukken af, de zgn. fibrinopeptiden A en B. Het overgebleven deel van het fibrinogeenmolecule wordt met fibrinemonomeer aangeduid. De monomeren polymeriseren tot lange moleculen die uiteindelijk onoplosbaar worden zodat zichtbare vezels, de fibrinopolymeren ontstaan. (afb. 24-6).



Afbeelding 24-5

Schematische voorstelling van het fibrinogeenmolecuul. De 'D'- en 'E'-domeinen spelen een belangrijke rol bij de vorming van fibrinedraden. (gemodificeerd naar: Hoffman R. et al. *Hematology: basic principles and practice*. Churchill Livingstone, New York, 1995).



Afbeelding 24-6

De vorming van een stolsel. Trombine splitst de fibrinopeptide-A (van de A- α keten) af. Door de symmetrische vorm van fibrinogeen ontstaat een polymerisatie in de lengte richting doordat D-domeinen binden aan E-domeinen, de 'end to end' polymerisatie. Deze polymerisatie wordt versterkt door koppeling van twee D-domeinen. Trombine splitst ook fibrinopeptide-B (van de B- β keten) af, waardoor polymerisatie in zijwaartse richting mogelijk wordt. Hierdoor ontstaan stevige draden die onoplosbaar worden en als fibrinestolsel zichtbaar zijn. De meting van fibrinopeptide-A is een maat voor de omzetting van fibrinogeen in fibrine *in vivo*. (gemodificeerd naar: Hoffman R. et al. *Hematology: basic principles and practice*. Churchill Livingstone, New York, 1995).

De fibrinopolymeren lossen nog gemakkelijk op door inwerking van proteolytische enzymen in het plasma. Om dit te verhinderen activeert trombine stollingsfactor XIII. Factor XIIIa versterkt het stolsel doordat het dwarsverbindingen aanbrengt tussen de γ -ketens van verschillende fibrinmoleculen en tussen de α -ketens van zowel dezelfde als van verschillende fibrinmoleculen. Bij deze transaminase-activiteit komt NH_3 vrij.

In vivo speelt factor XII geen rol in stolling, zoals blijkt uit de afwezigheid van bloedingsproblemen bij personen met een tekort aan dit eiwit. Wel draagt het bij tot de stabiliteit van een trombus in stromend bloed. Een factor XI-tekort daarentegen leidt dikwijls wél tot bloedingen. Tegenwoordig wordt dit toegeschreven aan de belangrijke rol die factor XI speelt bij de regulatie tussen stolling en fibrinolyse via TAFI (zie aldaar).

Duffy-bloedgroepensysteem Duffy a (Fy^a) en Duffy b (Fy^b) receptor zijn voor *Plasmodium vivax*, een parasiet die malaria veroorzaakt. Dit betekent dat mensen die zowel het Fy^a- als het Fy^b-antigeen niet hebben, beschermd zijn tegen malaria.

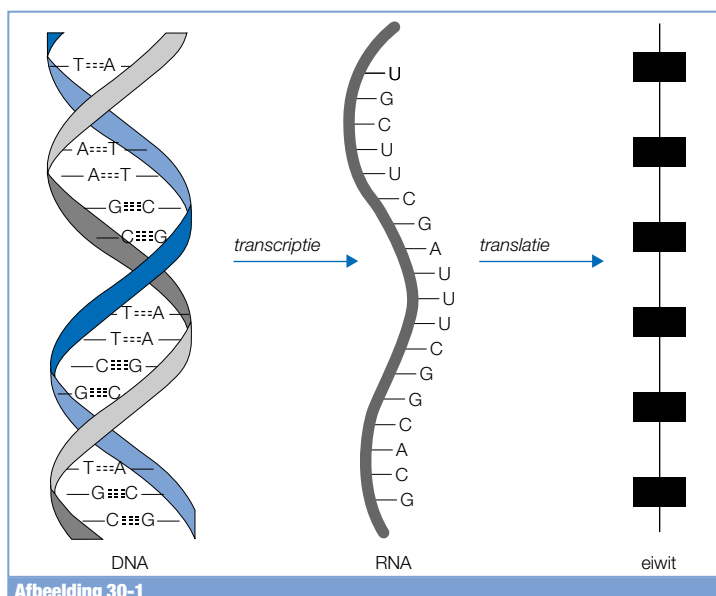
Bloedgroepstructuren worden gevormd onder invloed van op de chromosomen gelokaliseerde erfelijke informatie (genen). Genen bestaan uit desoxyribonucleïnezuur (DNA, afb. 30-1). Het komt regelmatig voor dat er veranderingen ontstaan in het DNA; een of meer nucleotiden worden dan vervangen. Er treedt dan een zogenaamde mutatie op. Deze mutaties hebben ertoe geleid dat er van veel genen verschillende vormen (allelen) bestaan. De verschillende nucleotiden in het DNA van de allelen veroorzaken de aanmaak van verschillende aminozuren. De producten van de allelen zijn dus verschillend en kunnen verschillende antigene eigenschappen hebben. Als we te maken hebben met genen die coderen voor eiwitten die op de membraan van bloedcellen liggen, worden de producten van verschillende allelen *bloedgroepen* genoemd. De plaats die door het gen op het chromosoom wordt ingenomen, wordt de *genlocus* (of kortweg *locus*) genoemd.

genlocus

Alle chromosomen zijn paarsgewijs aanwezig. Deze paren ontstaan bij de bevruchting wanneer de chromosomen van de eicel worden samengevoegd met die van de zaadcel. Een van de chromosomen van een paar is dus afkomstig van de vader en het ander van de moeder. In het geval van allelomorfe genen kan het allel dat op beide chromosomen aanwezig is hetzelfde zijn. We spreken dan van *homozygotie*. Wanneer op het ene chromosoom een ander allel aanwezig is dan op het andere noemen we dit *heterozygotie*. Allelen van een gen kunnen *dominant* zijn. Dat houdt in dat het product van zo'n allel altijd wordt

homozygotie

heterozygotie



De genetische informatiestroom.

gevormd en de vorming van het product van een allel op het andere chromosoom wordt onderdrukt. Allelen kunnen ook *recessief* zijn. Dan wordt het product alleen gevormd als hetzelfde allel op beide chromosomen aanwezig is. Ten slotte kunnen allelen ook *codominant* zijn, wat wil zeggen dat de twee verschillende allelen op de twee chromosomen beide tot uiting komen. Er bestaan ook allelen van een gen die niet in staat zijn tot het leveren van een product. Men spreekt dan van een *stom* of *amorf allel*.

De allelen van een gen die op een chromosomenpaar aanwezig zijn, vormen samen het *genotype*, terwijl de producten van deze allelen het *fenotype* vormen. Een genotype kan alleen betrouwbaar bepaald worden op DNA-niveau. Van het serologisch bepaalde fenotype kan alleen een meest waarschijnlijk genotype worden afgeleid. Het genotype en fenotype kunnen dus van elkaar verschillen.

De allelen die coderen voor bloedgroepen zijn codominant. Dit wil dus zeggen dat twee verschillende allelen van een bloedgroepgen op de twee chromosomen beide een product leveren, tenzij één of beide allelen stomme allelen zijn.

Het belangrijkste voorbeeld van een allelomorf gen dat codeert voor bloedgroepen, is het *ABO*-gen, waarvan drie verschillende hoofdallelen voorkomen die met de letters *A*, *B* en *O* worden aangeduid. Het *A*-allel resulteert in het bloedgroepantigeen dat *A* genoemd wordt, het *B*-allel in het bloedgroepantigeen dat *B* genoemd wordt, terwijl het *O*-allel een stom allel is. In tabel 30-1 staan de mogelijke genotypen en fenotypen vermeld.

recessief

codominant

genotype

fenotype

Hieruit blijkt duidelijk dat verschillende genotypen tot hetzelfde fenotype kunnen leiden. Immers, zowel het genotype *AA* als het genotype *AO* coderen beide voor het fenotype *A*.

Tabel 30-1

ABO-bloedgroep, genotypen, fenotypen.

<i>genotype</i>	<i>zygoten</i>	<i>fenotype</i>	<i>bloedgroep</i>
<i>AA</i>	homozygoot	<i>A</i>	<i>A</i>
<i>AO</i>	heterozygoot	<i>A</i>	<i>A</i>
<i>BB</i>	homozygoot	<i>B</i>	<i>B</i>
<i>BO</i>	heterozygoot	<i>B</i>	<i>B</i>
<i>OO</i>	homozygoot	<i>O</i>	<i>O</i>
<i>AB</i>	heterozygoot	<i>AB</i>	<i>AB</i>

Van sommige allelomorfe genen komen slechts twee allelen voor die in dat geval *antithetisch* worden genoemd omdat op het chromosoom óf het ene óf het andere allel aanwezig moet zijn. Als het in dit geval gaat om genen met twee codominante allelen, betekent het ook dat het fenotype een directe weerspiegeling is van het genotype.

antithetisch allel

Heel vaak komen van een allelomorf gen meer dan twee allelen voor, waarvan bovendien een of meer allelen 'stom' kunnen zijn. Men spreekt dan van een gen met *multiële allelen*.

stom allel