

# Over macrocytaire anemieën

DOOR DR M. C. VERLOOP TE UTRECHT

Tegenover de microcytaire anemieën, waaronder de hypochrome ijzerebrek-anemie valt, staan de macrocytaire anemieën, dat wil zeggen anemieën waarbij het gemiddelde erythrocyten-volume groter dan normaal is. Men kan dit celvolume uitrekenen door de hematocriet-waarde te delen door het aantal erythrocyten. Normaliter krijgt men dan een gemiddeld celvolume van 76 tot 96  $\mu^3$ . Bij microcytaire anemieën is dit gemiddelde celvolume kleiner dan 76  $\mu^3$ , bij macrocytaire anemieën groter dan 96  $\mu^3$ .

Wanneer macrocyten geheel met hemaglobine zijn gevuld, ontstaat een hyperchrome anemie, dat wil zeggen is de verhouding hemoglobine : aantal erythrocyten (beide in procenten uitgedrukt) groter dan 1. Wanneer de macrocyten weinig hemoglobine bevatten ontstaat een normochrome of soms zelfs een hypochrome anemie.

Een macrocytose kan men vaststellen door de bepaling van het celvolume, maar ook door het bekijken van een bloeduitstrijkje. Bij enige ervaring ziet men dan in het uitstrijkje abnormaal grote erythrocyten. Zijn er veel van deze macrocyten, dan is de gemiddelde doorsnede van de erythrocyten ook groter dan de normale gemiddelde doorsnede van 7 à 7,5  $\mu$ . Door het beenmerg worden dus erythrocyten afgeleverd, die groter dan normaal zijn.

Onderzoekt men nu het beenmerg van patiënten met een macrocytose, dan kan men twee soorten macrocytaire anemie onderscheiden:

1 Macrocytaire anemieën met een megaloblastair veranderd beenmerg.

2 Macrocytaire anemieën met een normoblastair beenmerg.

Ad 1 Megaloblastaire verandering in het beenmerg wordt veroorzaakt door een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> of aan folinezuur. Beide stoffen zijn nodig bij de vorming van nucleïne-zuren. Bij gebrek ervan ontstaan veranderingen in de celkernen; in het beenmerg geeft dit aanleiding tot een abnormaal chromatine-patroon in de erytroblasten; de erytroblasten worden ook groter dan normaal en er ontstaan megaloblasten.

Voorbeelden van megaloblastaire macrocytaire anemieën zijn:

pernicieuze anemie;

megaloblastaire anemie samenhangend met steatorrhoe, tropische spruw of coeliakie;

nutritieve megaloblastaire anemie;

megaloblastaire anemie na gastrectomie;

megaloblastaire anemie in de zwangerschap of in het puerperium;

megaloblastaire anemie van de kinderleeftijd;

megaloblastaire anemie samenhangend met darmstricturen of anastomosen;

megaloblastaire anemie veroorzaakt door anti-epileptische middelen;

megaloblastaire anemie veroorzaakt door infectie met bothriocephalus latus.

Ad 2 Bij een aantal bloedziekten ontstaat secundair een macrocytaire anemie. Daarbij is het beenmerg niet megaloblastair veranderd maar toont het normale erytroblasten. Voorbeelden daarvan zijn:

hemolytische anemieën;

leukemieën en erytro-leukemieën;

aplastische anemieën;

anemie bij beenmerginfiltratie, bijvoorbeeld bij myelofibrose, tumormetastasen, myeloom;

anemie bij leverziekten;

anemie bij avitaminose-C.

Een macrocytaire anemie met een megaloblastair beenmerg ontstaat meestal door een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>. In Nederland ziet men dat in de eerste plaats bij de pernicioze anemie. Deze ziekte wordt veroorzaakt doordat het maagslijmvlies atrofisch wordt en er geen zogenaamde intrinsic factor meer wordt afgescheiden. Deze enzymachtige stof is nodig voor de resorptie van de extrinsic factor, het vitamine B<sub>12</sub>, uit het voedsel. Bij gebrek aan vitamine B<sub>12</sub> ontstaan stoornissen in de celstofwisseling, met name een pathologische erythropoëse in het beenmerg. Er worden te weinig en te grote erythrocyten afgeleverd en er ontstaat een macrocytaire hyperchrome anemie. Bovendien blijken de gevormde erythrocyten een verkorte levensduur te hebben. Wij hebben dus een combinatie van een stoornis in de aanmaak en een versterkte afbraak.

De vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie geeft bovendien aanleiding tot een stoornis in de aanmaak van de witte

bloedlichaampjes, een leukopenie, en een stoornis in de aanmaak van de bloedplaatjes, een trombopenie. Daarnaast ziet men de gladde tong en de neurologische complicaties.

De pernicieuze anemie is een ziekte van de oudere leeftijd; verreweg de meeste patiënten zijn boven de veertig jaar. Maar ook ijzergebrek-anemie komt vaak op wat oudere leeftijd voor, speciaal bij vrouwen. Met het oog op behandeling en prognose is het dan van het grootste belang een juiste diagnose te stellen. Het is daarom noodzakelijk, dat men, wanneer een te laag hemoglobinegehalte bij een oudere patiënt is vastgesteld, dit completeert door een telling van de erythrocyten en het maken van een uitstrijkje. Wanneer het aantal erythrocyten in verhouding tot het hemoglobinegehalte te laag is (kleurindex groter dan 1) en men vindt in het uitstrijkje, behalve een flinke aniso- en poikilocytose, veel grote erythrocyten, denke men aan een pernicieuze anemie.

De volgende stap is een gefractioneerd maagonderzoek. Het kan wel als axioma gelden, dat men bij een patiënt met pernicieuze anemie, ook na toediening van histamine, geen vrij zuur mag aantreffen. Is er vrij zuur aanwezig, al is het nog zo weinig, dan heeft de patiënt geen pernicieuze anemie. Vaak bestaat een lichte icterus en is de milt vergroot, beide tekenen van een pathologisch versnelde afbraak van de erythrocyten. In de kliniek zal men vervolgens een beenmergpunctie doen. Wanneer dan typische megaloblasten worden gevonden, is een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> of folinezuur zeer waarschijnlijk.

Bestaat er geen pernicieuze anemie, dan moet men in de eerste plaats denken aan spruw. In tropische landen komt deze ziekte endemisch voor. In ons land komen echter gevallen van niet-tropische spruw voor, eveneens met vetontlasting en resorptiestoornissen. De resorptie van vitamine B<sub>12</sub>, folinezuur en ijzer kan daarbij onvoldoende worden en zo kan er een macrocytaire hyperchrome anemie ontstaan. Vaak reageert deze anemie niet op vitamine B<sub>12</sub>, maar slechts op folinezuur.

Over het verband tussen vitamine B<sub>12</sub> en folinezuur bij de vorming van nucleïnezuren is men het nog niet eens. Wel is het waarschijnlijk, dat voor een goede werking van vitamine B<sub>12</sub> voldoende folinezuur aanwezig moet zijn. Geeft men daarentegen folinezuur bij onvoldoende aanwezigheid van vitamine B<sub>12</sub>, zoals bij pernicieuze anemie, dan wordt het weinige vitamine B<sub>12</sub>, dat er nog is, opgebruikt en dan kunnen de vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntiesymptomen, zoals neurologische afwijkingen, verergeren.

\* \* \*

Een zeldzame oorzaak voor een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> of folinezuur vormen de voedingsanemieën. Dergelijke nutritieve macrocytaire anemieën komen in ons land weinig voor. Een andere oorzaak voor het ontbreken van de intrinsic factor of voor

resorptiestoornissen van vitamine B<sub>12</sub> is de totale gastrectomie. De voorraad aan anti-perniciosa factor in de lever is na enkele jaren vaak opgebruikt en er ontstaat een macrocytaire, hyperchrome anemie.

Soms ziet men na operaties, waarbij anastomosen van het maagdarmkanaal zijn aangelegd en blind eindigende darmstukken zijn ontstaan, een macrocytaire anemie met typische megaloblasten in het beenmerg. Zelf hebben wij enkele jaren geleden een dergelijke patiënt in Utrecht waargenomen. Om na te gaan of hier een tekort aan intrinsic factor bestond, hebben wij de oorspronkelijke proef van Castle herhaald. Maagsap van de patiënt werd met biefstuk in de broedstovf geïncubeerd en daarna gegeven aan een onbehandelde patiënt met pernicieuze anemie, die dus geen intrinsic factor had. Daarbij bleek een goede remissie met reticulocytose te ontstaan en dus was bewezen, dat er bij onze patiënt geen gebrek aan intrinsic factor bestond. De oorzaak van zijn anemie was waarschijnlijk gelegen in een abnormale ontwikkeling van de darmflora, waardoor vitamine B<sub>12</sub>, respectievelijk folinezuur werd opgebruikt. Onze patiënt reageerde goed op toediening van vitamine B<sub>12</sub>.

Ook kan men soms een macrocytaire anemie met megaloblastenmerg zien ontstaan na toediening van sommige anti-epileptische middelen.

Een gebrek aan vitamine B<sub>12</sub> kan eveneens ontstaan bij infectie met een wormsoort, die vooral in Finland vaak in het darmkanaal voorkomt, de bothriocephalus latius. Deze wormen verbruiken het vitamine B<sub>12</sub> en verhinderen daardoor de resorptie.

Bekend is de macrocytaire anemie met typisch megaloblastenmerg, die soms in de zwangerschap of in het kraambed wordt gezien. In vrij korte tijd ontstaat een ernstige bloedarmoede. In de zwangerschap eist het foetus veel vitamine B<sub>12</sub> op; bovendien zou de vorming van intrinsic factor soms flink verminderen. Als regel is het vitamine B<sub>12</sub>-gehalte van het serum bij zwangeren dan ook verlaagd. Een megaloblastaire anemie bij baby's ziet men in ons land niet vaak. Een tekort aan folinezuur in de voeding en misschien ook een tekort aan vitamine C zouden hierbij een rol spelen.

Avitaminose C geeft gewoonlijk aanleiding tot een normocytaire anemie. Soms vindt men echter megaloblasten in het beenmerg. Onlangs zagen wij daarvan zelf een voorbeeld. Na toediening van vitamine C herstelde de anemie zich en de megaloblasten verdwenen.

In Nederland is een hyperchrome anemie echter meestal een pernicieuze anemie. Gewoonlijk is deze diagnose door onderzoek van bloedbeeld, maagsap en beenmerg gemakkelijk te stellen; soms gaat dit echter moeilijker.

Wanneer een patiënt neurologische afwijkingen krijgt, atactisch gaat lopen, gaat klagen over parthesieën of een hardnekkige glossitis zonder dat er sprake is van een anemie, is de diagnose moeilijk

te stellen. Het ontbreken van vrij zoutzuur in het maagsap is natuurlijk nooit bewijzend voor de diagnose pernicioze anemie. Het beenmerg kan een normaal beeld te zien geven.

Deze zelfde moeilijkheden doen zich voor bij patiënten die, zonder dat de diagnose met zekerheid is gesteld, reeds zijn behandeld met vitamine B<sub>12</sub>-preparaten. Eén leverinjectie kan het beeld reeds zodanig vertroebelen, dat de diagnose op het beenmerg niet meer is te stellen. Daarom hoede men zich aan een patiënt met een anemie of met klachten over vermoeidheid in de benen, leverinjecties te geven, voordat is uitgemaakt, dat hij werkelijk aan een pernicioze anemie lijdt.

Wat kan men doen om bij patiënten zonder anemie of reeds onder behandeling toch nog te kunnen vaststellen, of men met een pernicioze anemie te doen heeft? Vroeger deed men de proef van Castle, hierboven reeds beschreven. Ook zou men maagsap kunnen hevelen bij de patiënt en dit tezamen met een vitamine B<sub>12</sub>-preparaat per os kunnen toedienen aan een onbehandelde patiënt met pernicioze anemie. Deze methoden zijn omslachtig en in de praktijk vaak moeilijk te verwezenlijken. Tegenwoordig maakt men gebruik van een met radioactief cobalt gemerkte vitamine B<sub>12</sub>-verbinding. Men geeft een speurdosis van dit radioactieve vitamine B<sub>12</sub> per os en gaat in de volgende 48 uur de uitscheiding van radioactief cobalt in de urine na. Normaliter is de uitscheiding 15 procent of meer van de toegediende dosis. Patiënten met pernicioze anemie resorberen bij gebrek aan intrinsic factor bijna geen vitamine B<sub>12</sub> en tonen dus een veel geringere uitscheiding, ten hoogste 5 procent. Dit is de proef van Schilling. Voegt men aan het radioactief vitamine B<sub>12</sub> een krachtig intrinsic factor-preparaat toe, dan volgt bij pernicioze anemie een goede resorptie, dit ter onderscheiding van spruw.

Welk preparaat kan men het beste voorschrijven aan een patiënt met pernicioze anemie? Zoals bekend, bestaan er inspuitable vitamine B<sub>12</sub>-preparaten met 15 of 20 gamma vitamine B<sub>12</sub> per ampul en orale preparaten van 2 gamma vitamine B<sub>12</sub> gecombineerd met (varkens) pyloruspoeder. Het beste is een goed vitamine B<sub>12</sub>-preparaat per injectie, bijvoorbeeld Pernaemon forte. Als regel verdient het geen aanbeveling ongezuiverde leverpreparaten voor te schrijven, omdat dit geen enkel voordeel biedt en men meer kans op overgevoeligheidsreacties heeft. Wanneer een remissie is verkregen, zal de patiënt zijn leven lang vitamine B<sub>12</sub>-injecties moeten hebben, daar anders de voorraad vitamine B<sub>12</sub> bij hem na korte of langere tijd uitgeput zal raken en de anemie of, wat erger is, de neurologische complicaties zullen terugkomen. Over het algemeen is gemiddeld 1 gamma vitamine B<sub>12</sub> per dag, dat wil zeggen één ampul van 20 gamma vitamine B<sub>12</sub> in de twee tot vier weken nodig.

Er zijn verscheidene redenen om parenterale vitamine B<sub>12</sub>-behandeling te verkiezen boven vitamine B<sub>12</sub> per os. In de eerste plaats weet men zeker, dat het vitamine B<sub>12</sub> te bestemder plaatse komt en kan

men de patiënt gemakkelijker onder controle houden. Dit laatste is van belang in verband met het vaststellen van neurologische complicaties en met het oog op het bij deze patiënten vaker dan bij anderen voorkomen van maagcarcinoom. In de tweede plaats is de mate van resorptie van vitamine B<sub>12</sub> per os zeer wisselend en kan men dus moeilijk berekenen hoeveel men moet voorschrijven. Bovendien ziet men bij ruim 30 procent van de patiënten een resistentie voor een oraal preparaat ontstaan.

Tenslotte is de therapie per os duurder dan de injectiebehandeling.

Soms treedt het herstel bij patiënten met pernicioze anemie na toediening van vitamine B<sub>12</sub> slechts langzaam op. Dit ziet men vooral bij oudere mensen met arteriosclerose of complicerende infecties. Een extra hoge dosering vitamine B<sub>12</sub> is dan nodig.

Wanneer de patiënt zeer anemisch wordt opgenomen, kan het een enkele maal nodig zijn bloedtransfusies toe te dienen. Anders bestaat, vooral bij oudere mensen, de kans dat het hart het opgeeft, voordat de vitamine B<sub>12</sub>-therapie aanslaat.

Soms bestaat of ontstaat, vooral bij vrouwen, tegelijkertijd een ijzertekort. Dit komt het duidelijkst tot uiting, wanneer de hyperchrome anemie tijdens de behandeling hypochroom wordt. In die gevallen moet men dan na enige tijd ijzer bijgeven. Bij de hyperchrome zwangerschapsanemie is dat bijna altijd het geval. Het heeft geen zin om bij een patiënt met pernicioze anemie ter behandeling van de anemie zoutzuurdruppels voor te schrijven. Wel kan men dit natuurlijk doen ter bestrijding van eventuele maag- of darmklachten door de achloorhydrie.

Zijn er neurologische complicaties, dan moet extra vitamine B<sub>12</sub> worden voorgeschreven. Men geve dan vele weken of maanden dagelijks 50-100 gamma vitamine B<sub>12</sub> en zette ook daarna een intensieve behandeling tenminste een jaar lang voort. Ongezuiverde leverpreparaten bieden, ook bij de behandeling van neurologische afwijkingen, geen enkel voordeel boven gezuiverd vitamine B<sub>12</sub>. Men neme nooit zijn toevlucht tot multivitaminen-preparaten. Deze „shot-gun”-behandeling is gevaarlijk, omdat er meestal te weinig inzit van datgene, dat nu juist nodig is. Bovendien maken deze preparaten de behandeling onnodig duur.

Er zijn patiënten met een macrocytaire anemie en typisch megaloblastenmerg die niet of onvoldoende reageren op vitamine B<sub>12</sub>. Dit zijn de patiënten met spruw, met een voedingsanemie of met een hyperchrome zwangerschapsanemie. Deze anemieën reageren vaak beter op folinezuur.

Bij patiënten met pernicioze anemie kan folinezuurtoediening neurologische afwijkingen doen verergeren; dit geldt niet voor patiënten met bovengenoemde anemieën. Het folinezuur schrijve men voor in een dosering van 15-30 mg per dag. Patiënten met spruw zullen dit vele jaren of blijvend moeten gebruiken. Een patiënte met een megaloblastaire zwangerschapsanemie behoeft natuurlijk na de be-

valling, zodra de anemie zich heeft hersteld, geen behandeling meer.

Wanneer men een macrocytaire anemie vindt, die niet wordt veroorzaakt door een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> of folinezuur, zijn er, zoals ik reeds heb opgemerkt, verscheidene mogelijkheden. Een uitvoerig intern en hematologisch onderzoek is dan in elk geval noodzakelijk. De voornaamste mogelijkheden zijn de volgende:

1 Er bestaat een hemolytische anemie. Is er een sterke hemolyse, dan treft men naast de anemie icterus aan. Macrocytose hangt daarbij meestal samen met een compensatoire hyperplastische erythropoëse in het beenmerg. Daarbij worden veel jonge erythrocyten afgeleverd en bestaat vaak een zogenaamde reticulocytose. Deze van een kleurbaar netwerkje voorziene jonge erythrocyten zijn groter dan rijpere oudere cellen en veroorzaken de macrocytose. Zo'n hemolytische anemie kan erfelijk voorkomen of verkregen zijn. Hemolytische crisissen kunnen zeer ernstig zijn, wanneer niet tijdig wordt ingegrepen. De oorzaak van de abnormale hemolyse moet worden vastgesteld en dan kan worden beslist of bloedtransfusies, corticosteroiden of eventueel splenectomie noodzakelijk zijn.

2 De anemie, welke men bij patiënten met een leukemie aantreft, is vaak macrocytair. De oorzaak van deze anemie is meestal velerlei. Dikwijls worden te weinig erythrocyten gevormd, die dan nog abnormaal groot zijn; de levensduur van deze erythrocyten is vaak verkort. Ook bestaat dikwijls bloedverlies samenhangend met een tevens bestaande trombopenie.

Wanneer de diagnose leukemie duidelijk is, zal de leukemie als zodanig moeten worden behandeld en zal de anemie moeten worden bestreden met bloedtransfusies. Soms is een leukemie niet duidelijk, bijvoorbeeld wanneer de organen niet of weinig vergroot zijn en er geen leukocytose bestaat. Beenmergpunctie is dan noodzakelijk voor het stellen van de diagnose.

Een macrocytaire anemie kan geruime tijd voorafgaan aan het manifest worden van een leukemie. Men spreekt dan van een pre-leukemisch stadium. Hoe meer ervaring men heeft bij de beoordeling van het beenmergpunctaat, hoe vaker men de diagnose leukemie ook in een dergelijk vroeg stadium kan stellen.

3 Aplasie van het beenmerg kan eveneens een macrocytaire anemie veroorzaken. Onder invloed van medicamenten (bijvoorbeeld chlooramfenicol), bestraling, vergiftigingen (bijvoorbeeld door insecticiden) of stofwisselingsziekten als myxoedeem kan het beenmerg vervetten en steeds minder merg gaan bevatten. Er ontstaat een panmyelofitose. Dit resulteert in een tekort aan bloedcellen en er ontstaat

zowel een anemie, die vaak macrocytair is, als een leukopenie en een trombopenie.

Bij beenmergpuncties zal weinig merg en veel vet worden verkregen. Vaak kan men geen oorzaak vaststellen en spreekt men van een idiopathische aplastische anemie of beter van een idiopathische panmyelofitose. Soms wordt alleen het rode systeem getroffen; dan heeft men dus te maken met een geïsoleerde aplasie van het erythropoëtische systeem.

De behandeling is moeilijk. Toch hebben wij in de laatste jaren bij enkele patiënten fraaie remissies gekregen na een lang voortgezette behandeling met corticosteroiden en/of bloedtransfusies. Eenmaal zagen wij bij een levensgevaarlijke aplasie van het beenmerg succes na enkele beenmergtransfusies van twee broers en een zuster van de patiënte.

4 Soms ontstaat in het beenmerg geen vervetting maar een fibrosering, dat wil zeggen de mergholten worden verkleind door bindweefselvorming en verdikking van de corticalis van de botten. Men spreekt dan van myelofibroses; bij dit ziektebeeld ontstaat tevens een extramedullaire aanmaak van bloedcellen in milt en lever, die daardoor vergroot raken. De myelofibrose is vaak een zeer chronisch verlopend ziektebeeld; op den duur ontstaat bijna altijd een anemie, die vaak macrocytair is. De behandeling is weer moeilijk. De laatste jaren hebben wij soms goede resultaten gezien van behandeling met corticosteroiden. In de allerlaatste tijd zagen wij goede resultaten van de behandeling met methyltestosteronpropionaat. Wanneer de erythrocyten versneld worden afgebroken in de steeds groter wordende milt, kan er een enorme transfusiebehoefte ontstaan. Tweemaal hebben wij in zo'n geval een sterk vergrote milt verwijderd, waarop de anemie verbeterde en geen of veel minder transfusies nodig waren.

5 Er zijn nog enkele ziektebeelden die soms aanleiding geven tot een macrocytaire anemie, zoals ernstige leverziekten, verdringing van het beenmerg door tumorcellen of myeloomcellen en de in Nederland zeldzame avitaminose C. Hierop wil ik thans niet nader ingaan.

*Samenvatting.* Meestal berust een anemie bij een volwassene op bloedverlies, respectievelijk op een ijzertekort. Twijfelt men hier echter aan, dan moet men nagaan of men met een hyperchrome anemie inplaats van met een hypochrome anemie heeft te doen.

Bestaat er een hyperchrome macrocytaire anemie op oudere leeftijd, dan is vaak een pernicious anemie in het spel. Er zijn echter nog tal van ziektebeelden, die secundair een macrocytaire anemie kunnen veroorzaken. Helpen ijzer- en vitamine B<sub>12</sub>-preparaten niet, dan is een uitvoerig hematologisch onderzoek noodzakelijk. Tijdige herkenning van andere oorzaken van de anemie kan dan leiden tot een andere en doeltreffender therapie.