



Cris van der Meiden

Algemene inleiding

In de gezelschapsdierenpraktijk worden regelmatig patiënten gezien met anemie. Het kan veroorzaakt worden door chronisch of acuut bloedverlies, door afbraak van rode bloedcellen of door problemen met de aanmaak in het beenmerg. Hoe de anemie behandeld moet worden is uiteraard afhankelijk van de oorzaak en er zal dus gedegen diagnostiek bedreven moeten worden om die boven water te halen. En dat kan soms uitdagend zijn.

Cris van der Meiden, dierenarts van de Eerste Veterinaire Bloedbank Nederland, heeft een serie geschreven over de diagnostiek en behandeling van bloedarmoede bij gezelschapsdieren. De komende tijd kunt u regelmatig een artikel verwachten uit de reeks: "De hematologie bij de hond en de kat".

Anemie bij de hond en de kat

Anemie of bloedarmoede wordt gedefinieerd als een situatie waarin het aantal rode bloedcellen of de hemoglobineconcentratie in de rode bloedcellen te laag is. Omdat hemoglobine nodig is voor het transport van zuurstof zal bij een anemische patiënt het bloed minder goed in staat zijn om zuurstof te transporteren naar de organen en weefsels met als gevolg dat de energievoorziening van de diverse lichaamscellen, iets waar zuurstof een essentiële rol bij speelt, tekort gaat schieten. Dit leidt tot verminderde functie van een aantal organen en uit zich klinisch onder andere in verminderde activiteit van de patiënt. Als de anemie ernstig wordt ontstaat een levensbedreigende situatie.

Verschijnselen van anemie

Een anemische patiënt presenteert zich met sloomheid, gebrek aan eetlust of volledige anorexie, een verminderde arbeidstolerantie en na enige inspanning een snelle ademhaling. De ernst van deze symptomen is afhankelijk van de mate van anemie. Een opvallend verschijnsel bij sommige anemische katten is dat het dier aan straatstenen likt of kattenbakgrit eet.

Bij het algemeen lichamelijk onderzoek vallen bleke slijmvliezen op waarbij de kleur kan variëren van bleekroze tot papierwit, uiteraard ook weer afhankelijk van de ernst van de bloedarmoede. De kleur van de slijmvliezen is een gevoelige parameter voor het herkennen van anemie en bovendien eenvoudig vast te stellen. Een hond met een Ht van 0,30 l/l heeft slechts een geringe anemie, maar een ervaren practicus zal het opvallen dat de slijmvliezen 'wat bleek' zijn. Omgekeerd betekent bleke slijmvliezen overigens niet altijd dat er sprake is van bloedarmoede. Er zijn andere redenen, bijvoorbeeld shock, waardoor de slijmvliezen kleur verliezen. Een andere oorzaak voor bleke slijmvliezen is het gebruik van α 2-agonisten als medetomidine (Domitor®).

Er is meestal sprake van tachycardie waarbij de pols vaak steil is. Vanwege de afgenomen viscositeit van het bloed in combinatie met de hogere stroomsnelheid hebben anemische patiënten vaak een luide systolische soufflé. In ernstige gevallen zal de lichaamstemperatuur gedaald zijn.



Afbeelding 1.1: Bleke conjunctivae bij een kat met anemie.

De Hematocriet

Anemie kan bevestigd en gekwantificeerd worden met de hematocrietwaarde (Ht), ook wel Packed Cell Volume (PCV) genoemd. De definitie van deze parameter is: het volume van de bloedcellen gedeeld door het totale bloedvolume. Vroeger werd dit gedaan door het bloed te centrifugeren in een microhematocrietcapillair en de hoogte van de kolom met cellen te delen door de totale hoogte. Ondanks het feit dat dit nog steeds een uitstekende methode is, wordt de Ht tegenwoordig meestal bepaald door de gemiddelde grootte van de rode bloedcellen (MCV) te vermenigvuldigen met het aantal rode cellen (RBC). Beide parameters zijn beschikbaar op de moderne hematologie

analyzers. De SI eenheid voor de hematocriet is l/l en in de Angelsaksische literatuur wordt vaak het percentage gebruikt, waarbij $Ht (l/l) \times 100 = Ht (\%)$.

Hemoglobine

Een andere manier om de anemie te kwantificeren is met de concentratie hemoglobine in het bloed (Hb). Humaan is dit de meest gebruikte parameter voor dit doel terwijl veterinair vaker de Ht of de PCV wordt gebruikt. Er bestaat overigens in de meeste situaties een vaste relatie tussen deze twee parameters, waardoor de een uit de andere berekend kan worden. Beide waarden zijn daarom even geschikt om de anemie te kwantificeren. Hb kan daarbij als voordeel hebben dat een eenvoudig instrument en slechts een druppel bloed voldoende zijn (HemoCue 201[®], Urit 12[®]). Nadeel is dat de Hb waarde vals verhoogd kan zijn in geval van (postprandiale) lipemie. En omdat honden en katten niet altijd nuchter zijn op het moment van bloed prikken kan dit belangrijk zijn.

Overigens zijn er situaties waarin het Hb en de Ht niet meer zoals hiervoor beschreven hand in hand gaan, maar er een andere relatie ontstaat. Bij een sterk regeneratieve anemie bijvoorbeeld is er sprake van grote cellen met een lagere intracellulaire Hb concentratie (hoog MCV, laag MCHC, zie later). De vraag kan dan gesteld worden welke van de beide parameters de beste informatie geeft. De totale hoeveelheid erythrocytaire massa zal het beste weergegeven worden door de Ht of het PCV. Maar omdat hemoglobine de zuurstofdrager is, geeft het Hb de ernst van de situatie misschien wel het beste weer.

RBC

Met het voor de praktijken beschikbaar komen van impedantie-analyzers is er een derde parameter bijgekomen die iets zegt over de anemie: de Red Bloodcell Count (RBC). Het is het aantal erythrocyten per liter bloed. Behalve als maat voor de hoeveelheid erythrocytaire massa maakt de RBC het mogelijk om een aantal karakteristieken te berekenen van de rode bloedcellen, de zogenaamde erythrocytaire indices, die later in dit artikel aan de orde gaan komen.

Aandachtspunten bij het meten van de Hematocriet

De normale hematocriet varieert per diersoort. Het UVDL geeft voor de hond een referentie-interval van 0,42 tot 0,61 en voor de kat van 0,28 tot 0,47 l/l. Deze waarden hebben

echter, zoals dat voor alle laboratoriumonderzoeken geldt, geen algemene geldigheid. Iedere apparaat heeft zijn eigen referentiewaarden en dat geldt ook voor de hematocriet.

Een belangrijke pre-analytische factor die de hematocriet beïnvloedt is de leeftijd van het monster. Erythrocyten zwellen op bij bewaring waardoor de Ht (MCV x RBC) gaat stijgen. De mate waarin dit gebeurt is afhankelijk van de bewaartemperatuur. Bij 20 °C stijgt het MCV in enkele uren met als gevolg een significant hogere hematocriet. In de koelkast bij 4 °C treedt dit effect veel minder snel op. Overigens is de MCV in een bloedmonster van 4 °C lager dan bij 20 °C. Monsters die bewaard zijn in de koelkast dienen dus eerst op kamertemperatuur gebracht te worden.

Een andere pre-analytische factor is het mengen van het monster voordat het aan de analyzer wordt aangeboden. Bij onvoldoende gemengde monsters bestaat er een gradiënt in de buis. Naarmate de naald van de analyzer dieper in de buis gestoken wordt zal het aantal cellen per ml hoger zijn en wordt er een hogere RBC en Ht gemeten. Uiteraard heeft dit ook invloed op de telling van de andere bloedcellen. Uit de gegevens van de externe kwaliteitsbewaking van QCvetlab (www.qcvetlab.com) blijkt dat onvoldoende menging van het monster de belangrijkste oorzaak is voor afwijkende uitslagen bij het hematologisch onderzoek.

Interpretatie van de Ht, Hb en RBC

In geval van anemie zal ten gevolge van het verlies van erythrocyten de Ht gedaald zijn. Dit geldt uiteraard evenzeer voor het Hb en de RBC. In het geval van dehydratie is het plasmavolume afgenomen, en zal daardoor de Ht juist gestegen zijn. Een hoge Ht zal ook gemeten worden in het geval van polycythemie, een pathologische toestand waarbij er teveel erythrocyten aangemaakt worden. Later in deze reeks zal in een afzonderlijk artikel aandacht geschonken worden aan deze aandoening. Is er sprake van afname van de erythrocytaire massa in combinatie met dehydratie dan kan de hematocriet verhoogd, verlaagd of normaal zijn. Het is daarom handig om een tweede parameter, het Totaal Eiwit (TE), in de interpretatie te betrekken, omdat dehydratie en extern bloedverlies ook invloed hebben op het Totaal Eiwit in het plasma. Tabel 1 geeft een overzicht. Uiteraard kan ook hier weer Ht vervangen worden door Hb of RBC. ►

	TE verhoogd	TE normaal	TE verlaagd
Ht verhoogd	<ul style="list-style-type: none"> Dehydratie 	<ul style="list-style-type: none"> Dehydratie Polycytemie 	<ul style="list-style-type: none"> Hypoproteïnemie in combinatie met dehydratie of miltcontractie
Ht verlaagd	<ul style="list-style-type: none"> Anemie in combinatie met dehydratie of hyperproteïnemie 	<ul style="list-style-type: none"> Hemolyse Aanmaakstoornis 	<ul style="list-style-type: none"> Overhydratie Extern bloedverlies
Ht normaal	<ul style="list-style-type: none"> Hyperproteïnemie 	<ul style="list-style-type: none"> Normaal 	<ul style="list-style-type: none"> Eiwitverlies Gestoorde eiwitaanmaak

Tabel 1

► De hematocriet bij een acute bloeding

In geval van acute een bloeding, bijvoorbeeld vanuit een ovariumstomp, zal de hematocriet in eerste instantie niet veranderen. Er zal hypovolemie ontstaan en de Ht vormt op dat moment geen goede weergave van de ernst van het bloedverlies. Vervolgens gaat het lichaam proberen het circulerend volume vanuit de interstitiële ruimte te herstellen, waardoor de Ht gaat dalen. De snelheid hiervan hangt af van de ernst van de bloeding, het al dan niet gestopt zijn van het bloedverlies en natuurlijk ook van het infuusbeleid.

Indicatie voor bloedtransfusie

Naarmate de Ht daalt zullen de verschijnselen ernstiger worden en uiteindelijk zal de patiënt overlijden. Vaak wordt de vraag gesteld bij welke Ht waarde het noodzakelijk is om een bloedtransfusie te geven. Het onderwerp komt in een later artikel nog uitgebreid aan de orde, maar daarop vooruitlopend alvast het volgende:

Een bloedtransfusie verbetert de toestand van een anemisch dier op korte termijn vaak aanzienlijk, is soms zelfs levensreddend. Een bloedtransfusie verandert echter niets aan de oorzaak van de anemie. Die zal door verder onderzoek opgespoord en behandeld moeten worden. Maar omdat honden en katten nogal eens in een laat stadium, dat wil zeggen met een erg lage Ht, worden aangeboden ontbreekt het soms aan tijd om de resultaten van het onderzoek af te wachten. Bloedtransfusie is dan direct noodzakelijk om de patiënt in leven te houden en tijd te creëren voor onderzoek naar de oorzaak van de anemie. De Ht is dan niet het enige criterium dat bepaalt of er al een transfusie nodig is. De snelheid van daling is ook een belangrijke factor. Een patiënt met een Ht van 0,10 l/l die ten gevolge van een aanmaakstoornis langzaam is ontstaan, is klinisch vaak beter dan een dier dat ten gevolge van een bloeding in korte tijd een Ht van 0,20 gekregen heeft. De Ht zal in combinatie met andere klinische parameters moeten bepalen of een transfusie noodzakelijk is.

Mocht een bloedtransfusie direct noodzakelijk zijn dan geldt het dringende advies om voordat de transfusie gegeven wordt altijd monsters af te nemen voor diagnostiek. Na de bloedtransfusies zijn veel onderzoeken niet meer betrouwbaar en soms zelf onmogelijk.

Classificatie van de anemie

Anemieën kunnen geclassificeerd worden op basis van etiologie (verlies, bloeding, afbraak etc.), mate van aanmaak van nieuwe bloedcellen (regeneratief, non regeneratief) en op basis van de morfologie van de erythrocyten (macrocytair, microcytair, hypochroom etc.). Classificatie vindt plaats door beoordeling van een uitstrijkje, het bepalen van het aantal reticulocyten en met behulp van een aantal erythrocytaire indices die berekend worden door hematologie analyzers.

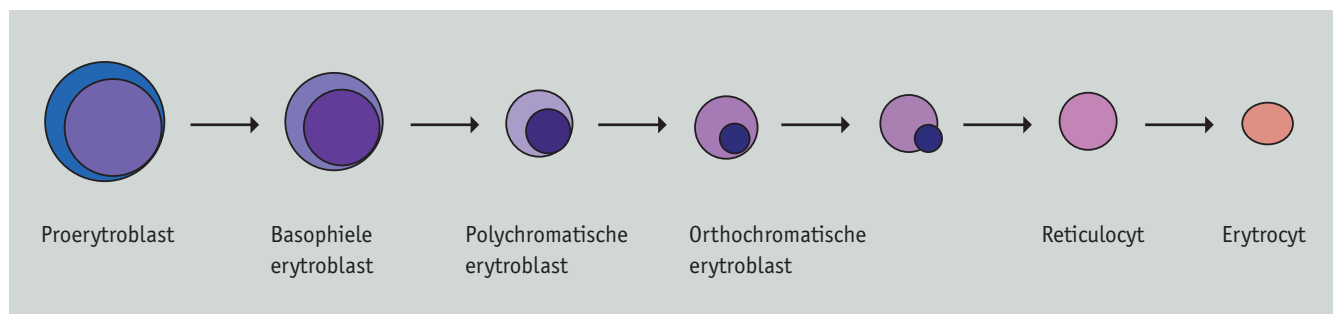
Regeneratief versus non-regeneratief

Ten gevolge van hypoxie van het bloed neemt in de nier de productie van het hormoon erythropoëtine toe dat in het beenmerg de productie van erythrocyten stimuleert. Via dit mechanisme mag verwacht worden dat bij een anemische patiënt na enige tijd de snelheid waarmee rode cellen aangemaakt worden zal toenemen. Een anemie waarbij dat het geval is wordt regeneratief genoemd. Bloedverlies of hemolyse zijn in dat geval meestal de oorzaak van de bloedarmoede. Anemie ten gevolge van problemen in het beenmerg zijn vaak non-regeneratief.

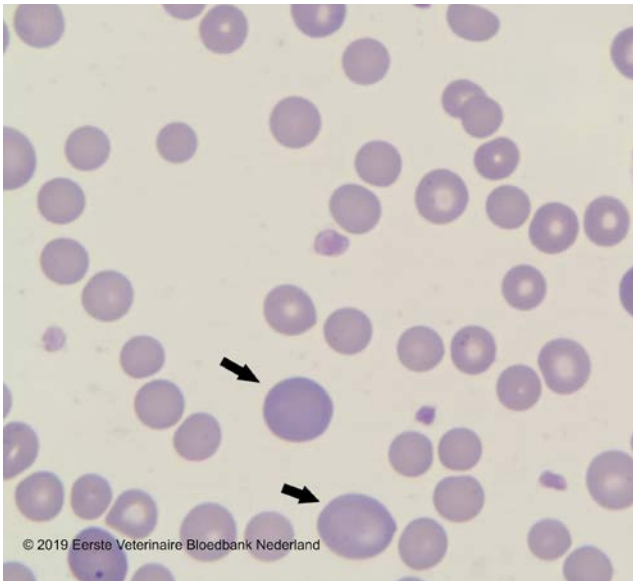
In het geval van een regeneratieve anemie zal niet alleen de snelheid waarmee nieuwe erythrocyten worden gevormd toenemen, maar ze zullen ook in een eerder stadium van ontwikkeling overgaan naar het perifere bloed. De aanwezigheid premature erythrocyten is dus een kenmerk van een regeneratieve anemie. Om de aanwezigheid van deze jonge cellen te kunnen herkennen is het van belang om enige kennis te hebben van het proces van erythropoëse.

Tijdens de erythropoëse in het beenmerg wordt vanuit een pluripotente stamcel een volwassen erythrocyt gevormd (zie Figuur 1). De ontwikkeling van pro-erythroblast tot volwassen erythrocyt wordt gekenmerkt door een drietal processen:

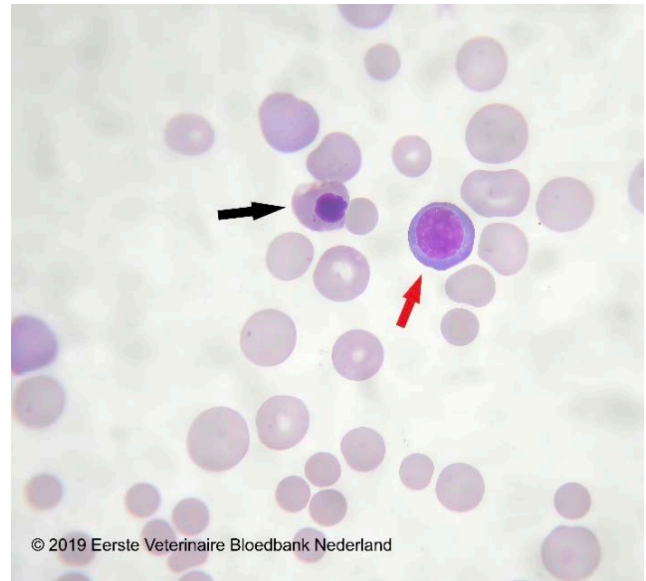
1. De hemoglobineconcentratie in het cytoplasma neemt toe. Het oorspronkelijk basofiele cytoplasma wordt daardoor eosinofiel en de kleur verandert van blauw naar geel-roze.
2. De cel wordt tijdens de ontwikkeling steeds kleiner.
3. De kern wordt kleiner, pyknotisch en wordt uiteindelijk uitgestoten. ►



Figuur 1: Tijdens de erythropoëse in het beenmerg wordt vanuit een pluripotente stamcel een volwassen erythrocyt gevormd.



Afbeelding 1.2: Jonge erythrocyten zijn groter en blauwer (zwarte pijlen), en het leidt tot een beeld van anisocytose en polychromasie.



Afbeelding 1.3: Een erythrocyt met een pyknotische kern (zwarte pijl) en een polychromatische erythroblast (rode pijl). Tekenen van regeneratie bij een hond met AIHA. De kleine cellen links onder zijn sferocyten.

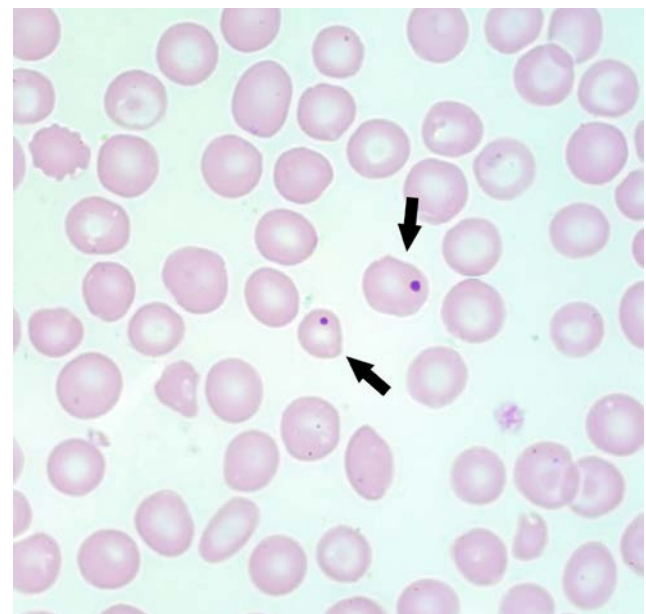
► Herkennen van regeneratie in het uitstrijkje

Omdat bij een regeneratieve anemie de nieuwe erythrocyten in een jonger stadium in het perifere bloed verschijnen zijn bovenstaande ontwikkelingen dan vaak nog niet helemaal voltooid, waardoor de jonge cellen herkenbaar zijn.

1. Doordat in de jonge erythrocyten de hemoglobinesynthese nog niet helemaal is voltooid kleuren deze cellen iets blauwer. Het gevolg is dat de erythrocyten in het uitstrijkje een verschillende kleur hebben, een beeld dat polychromasie genoemd wordt.
2. Vanwege het feit dat de jongere cellen groter zijn dan de volwassen stadia valt ook de variatie in celgrootte op. Dit wordt anisocytose genoemd. Anisocytose en polychromasie zijn dus tekenen van regeneratie.
3. En verder worden in het geval van regeneratie soms erythrocyten gezien waarvan de kern nog niet geheel of soms in het geheel niet is uitgestoten. Howell Jolly bodies bijvoorbeeld zijn kleine, ronde, paars gekleurde cytoplasmatische insluitsels die overblijfselen zijn van de nucleus. Ze worden regelmatig gezien in het geval van een regeneratieve anemie. Overigens kunnen Howell Jolly bodies ook een andere oorzaak hebben, maar dat valt buiten het bestek van dit artikel. Er kunnen zelfs erythrocyten aanwezig zijn met volledige kernen in diverse stadia van ontwikkeling die Nucleated Red Blood Cells (nrbc's) genoemd worden.

Regeneratie en de impedantie analyzer

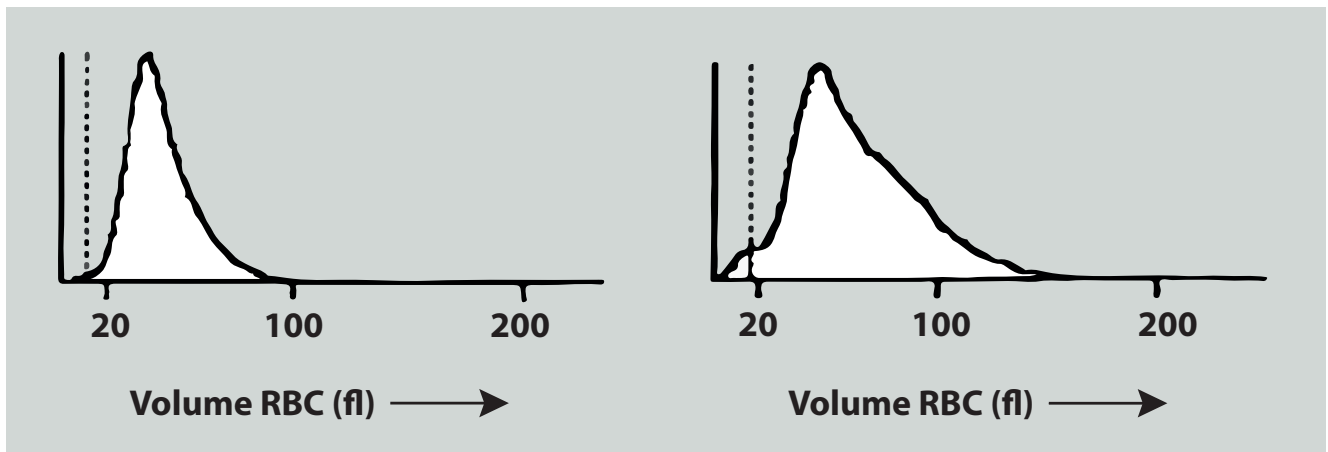
Moderne hematologie analyzers tellen niet alleen het aantal cellen maar meten ook de grootte van de afzonderlijke erythrocyten. Het gemiddelde hiervan wordt het Mean Corpuscular Volume (MCV) genoemd. Deze waarde is in het geval van een regeneratieve anemie vaak verhoogd. De Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC), is daarentegen vaak verlaagd omdat de hemoglobine synthese nog niet helemaal voltooid is.



Afbeelding 1.4: Howell Jollie bodies. Kernrestanten die onder andere gezien worden bij regeneratieve anemie.

Red cell Distribution Width

Ook anisocytose, de variatie in celgrootte, kan door hematologie analyzers vastgesteld worden. Doordat deze apparaten van ieder afzonderlijke erythrocyt het volume bepalen kan een frequentieverdeling gemaakt worden (Zie Figuur 2.) en een variatiecoëfficiënt worden berekend. Deze variatiecoëfficiënt wordt de Red cell Distribution Width (RDW%) genoemd, en een hoge RDW% past bij een regeneratieve anemie. De frequentieverdelingscurve die deze apparaten meestal ook weergeven laat in een oogopslag zien dat er een grote variatie is in celgrootte door de aanwezigheid veel grote (jonge) cellen aanwezig zijn.

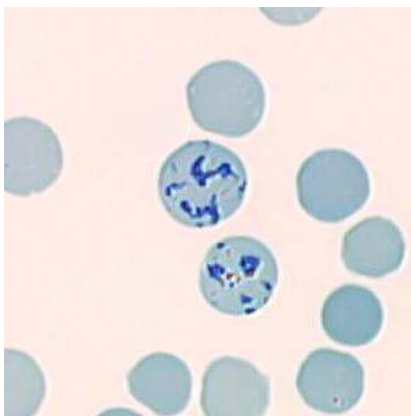


Figuur 2: Frequentieverdeling van de grootte van de erythrocyten. Links die van een gezonde kat en rechts van een kat met een regeneratieve anemie. De curve loopt verder naar rechts door omdat meer grote (jonge) cellen aanwezig zijn. De RDW% van dit monster zal verhoogd zijn.

Reticulocytose

Een van de laatste stadia in de erythropoëse is de reticulocyt. In deze cel is nog een hoeveelheid ribosomaal RNA aanwezig die na met behulp van een speciale kleuring (New Methylene Blue) een reticulair patroon laat zien (zie Afbeelding 1.5). Een regeneratieve anemie wordt gekenmerkt door een verhoogd aantal reticulocyten in het perifere bloed.

	Reticulocyten $\times 10^3/\mu\text{l}$	
	Hond	Kat
Normaal (geen regeneratie)	<100	<60
Milde regeneratie	150 - 200	60 - 100
Matige regeneratie	200 - 300	100 - 200
Sterke regeneratie	>300	>200



Afbeelding 1.5: Reticulocyten bij de hond gekleurd met New Methylene Blue.

Bij katten komen twee vormen voor. De aggregaat reticulocyten die na 12 tot 24 uur overgaan in de punctaat vorm. Alleen de eerste vorm wordt meegeteld.

Percentage versus absolute aantallen

Soms wordt het aantal reticulocyten niet aangegeven als aantal maar als percentage. Bij een anemische patiënt is het aantal erythrocyten gedaald met als gevolg dat bij gelijk blijvend aantal reticulocyten het percentage gestegen zal zijn. Hiervoor dient gecorrigeerd te worden.

Na deze correctie wordt gesproken over het Gecorrigeerd Reticulocyten Percentage.

$$\text{CRP (gecorrigeerd reticulocytenpercentage)} = \text{Reti\%} \times \text{Ht patient/Ht normal}$$

De CRP is bij gezonde honden <1,5% en bij de kat <1,0. Bij honden wordt soms nog een tweede correctiefactor gebruikt die corrigeert voor het feit dat de reticulocyten in het geval van anemie in een eerder stadium van maturatie in de circulatie komen en daar dus langer verblijven (zie Tabel 3). De CRP wordt dan gedeeld door het aantal dagen dat de reticulocyt in circulatie blijft. Als deze correctiefactor ook wordt gebruik wordt gesproken van de Red cell Production Index (RPI).

Hematocriet	Gemiddelde levensduur van de reticulocyten (dagen)
45	1,0
35	1,5
25	2,0
15	2,5

Tabel 3

Samenvattend wordt een regeneratieve anemie gekenmerkt door anisocytose, polychromasie en erythrocyten met kernrestanten. MCV en RDW% zijn vaak verhoogd terwijl de MCHC verlaagd is. Verder wordt een regeneratief bloedbeeld gekenmerkt door reticulocytose. ■

Voor beschikbare informatie over dit artikel: www.dier-en-arts.nl > DIERENARTS online of scan de onderstaande QR-code

