

## Systematische diagnostiek van erythrocytose

K.de Heer, M.H.Silbermann, H.R.Koene, B.J.Biemon, H.P.Muller en M.H.J.van Oers

Zie ook het artikel op bl. 1784.

- Erythrocytose is een afwijking met levensbedreigende complicaties en een uitgebreide differentiaal-diagnose.
- Meestal is erythrocytose secundair aan een cardiopulmonale aandoening die tot een lage arteriële zuurstofspanning leidt.
- Op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek, meting van de perifere zuurstofsaturatie en eenvoudig laboratoriumonderzoek kan vaak een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld worden.
- De differentiële diagnose kan verkleind worden met de bepaling van de erytropoëtiëconcentratie en JAK2-mutatie.
- Indien men met niet-fysiologische erythrocytose te maken heeft, is verlaging van het hematocriet door aderlatingen geïndiceerd en – afhankelijk van de diagnose – tevens behandeling met acetylsalicylzuur.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:1770-6

Erythrocytose wordt gedefinieerd als een toename van het totale rode celvolume (RCV), dat wil zeggen het totale aantal erythrocyten in de circulatie maal hun gemiddelde volume (MCV). Indien dit niet met een evenredige toename van plasmavolume gepaard gaat – en dit is vaak het geval – ontstaat een verhoging van het hematocriet. Dit verhoogde hematocriet is over het algemeen de reden waarom aan erythrocytose wordt gedacht. Aangezien erythrocyten veel meer totaalvolume hebben dan de andere bloedcellen wordt het begrip ‘polycytemie’ vaak als synoniem gebruikt.

De belangrijkste complicaties van erythrocytose zijn arteriële en veneuze trombo-embolieën, zoals een trombose van een hart- of een herseninfarct. Ook kunnen bloedingen optreden en klachten ten gevolge van hyperviscositeit zoals hoofdpijn, duizeligheid, concentratiestoornissen, wazig zien, tintelingen, moeheid, een afgenomen inspanningstolerantie, plethora en spierpijn.

Erythrocytose heeft niet louter nadelen, maar zorgt tevens voor vergroting van de zuurstoftransporterende capaciteit, wat vooral bij duursporten tot betere prestaties leidt. Zo was de eerste patiënt bij wie een erytropoëtinereceptor-mutatie (zie verder) werd beschreven olympisch kampioen langlaufen. Vaker wordt in de sport echter erythrocytose gezien door doelbewuste hoogtestages of door misbruik van epoëtië, met alle bijbehorende gevaren.

Erythrocytose is met een prevalentie van 3,3 per 1000 een frequent voorkomend probleem, met een uitgebreide differentiaal-diagnose (tabel 1). Zoals in tabel 1 is weergegeven, kunnen de diagnoses in een aantal categorieën onderverdeeld worden, en met aanvullend onderzoek kan bepaald worden in welke categorie een patiënt het beste past. Dit is schematisch weergegeven in een stroomdiagram (figuur).<sup>1,2</sup> Het stroomdiagram kan bovendien gebruikt worden indien anamnese, lichamelijk onderzoek en eenvoudig aanvullend onderzoek (tabel 2) geen richtinggevende diagnostische informatie bieden; dat is echter uitzonderlijk.

### PATHOFYSIOLOGISCH ONDERSCHIED

Het eerste pathofysiologische onderscheid dat men bij de diagnostiek van een patiënt met erythrocytose moet maken, is het onderscheid tussen een relatieve en een absolute vorm van deze aandoening.

Bij relatieve erythrocytose ontstaat er een hoog hematocriet door een afname van het plasmavolume, bijvoorbeeld bij dehydratie. Er is geen toename van het totale RCV en feitelijk bestaat er dan ook geen ‘echte’ erythrocytose. Het RCV is scintigrafisch te bepalen, maar deze bepaling is ongeschikt voor routinematig gebruik gezien de beperkte beschikbaarheid, de hoge kosten en de geringe toegevoegde diagnostische waarde.<sup>3</sup> Over het algemeen kan men voor de diagnose ‘absolute erythrocytose’ volstaan met tweemaal een meting van het hematocriet buiten het 97e percentiel (0,46 voor vrouwen en 0,50 voor mannen), zonder aanwijzingen voor dehydratie.

Absolute erythrocytose kan in een primaire en een secundaire variant onderverdeeld worden.

Primaire erythrocytose ontstaat door een autonome, dat wil zeggen erytropoëtiëonafhankelijke, proliferatie van het erytropoëtische compartiment. De secundaire vorm ont-

Tergooiziekenhuizen, locatie Blaricum, afd. Interne Geneeskunde, Blaricum.

Hr.K.de Heer, assistent-geneeskundige (thans: Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Inwendige Geneeskunde, Postbus 22.660, 1100 DD Amsterdam); hr.M.H.Silbermann, internist; hr.dr.H.P.Muller, internist-hematoloog.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Hematologie, Amsterdam.

Hr.dr.H.R.Koene, hr.dr.B.J.Biemon en hr.prof.dr.M.H.J.van Oers, internisten-hematologen.

Correspondentieadres: hr.K.de Heer (koen@de-heer.eu).

TABEL 1. Differentiaaldiagnose van erythrocytose

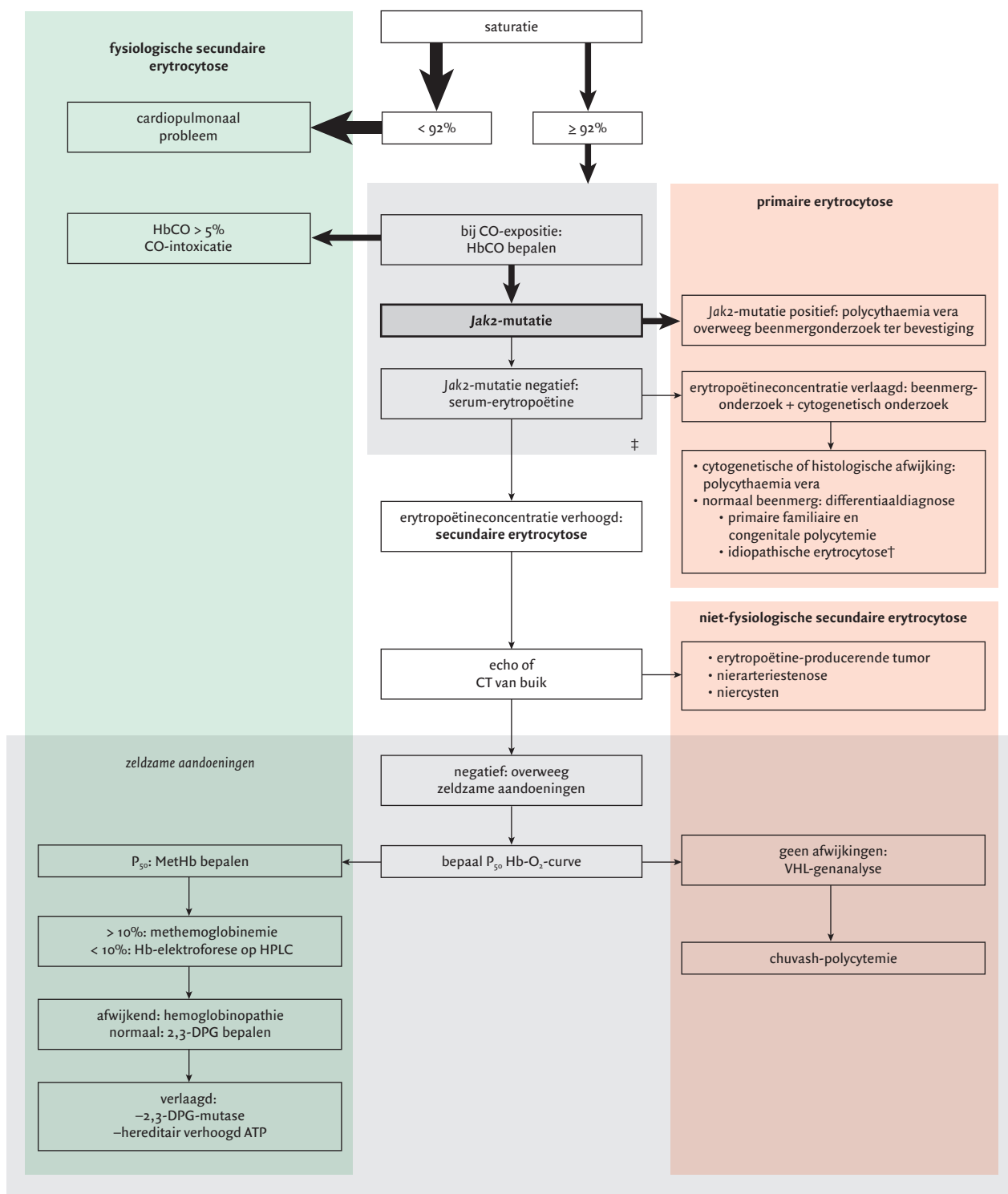
relatieve erythrocytose	dehydratie roken
absolute erythrocytose	
primaire erythrocytose	polycythaemia vera primaire familiale congenitale polycytemie (erythropoëtinereceptormutatie) idiopathische erythrocytose
secundaire erythrocytose, fysiologisch verblijf op grote hoogte longaandoeningen	COPD slaapapnoesyndroom, syndroom van Pickwick pulmonale hypertensie pulmonale arterioveneuze malformatie (zoals bij de ziekte van Rendu-Osler-Weber) septumdefect tetralogie van Fallot transpositie van de grote vaten truncus arteriosus
congenitale hartafwijkingen met rechts-linksshunt	bijvoorbeeld spierdystrofie kobalt (in het verleden voorgeschreven bij refractaire anemie) carboxyhemoglobine: roken, contact met verbrandingsgassen (gaskachel, tunnelwerkers)
neurologische aandoeningen met hypoventilatie tot gevolg intoxicaties	hemoglobinopathie verworven of congenitale methemoglobinemie 2,3-DPG-deficiëntie
verhoogde affiniteit van hemoglobine voor zuurstof	
secundaire erythrocytose, niet-fysiologisch dysregulatie van zuurstofdetectie nierafwijkingen	chuvash-polycytemie niercysten hydronefrose nierarteriestenose na niertransplantatie cirrose hepatopulmonaal syndroom virale hepatitis
leveraandoeningen	niercelcarcinoom, nefroblastoom hepatocellulair carcinoom, hepatoom hemangioblastoom feochromocytoom uterustumor, ovariumtumor cushingsyndroom
erythropoëtineproductie door tumor	primair hyperaldosteronisme iatrogene overdosis (of misbruik) van epoëtine autotransfusies androgenen, anabole steroïden
endocriene stoornis	
medicatie	

COPD = chronische obstructieve longziekte; 2,3-DPG = 2,3-difosfoglyceraat.

staat door een overmaat aan erythropoëtine. Door bepaling van de erythropoëtineconcentratie kan dus in theorie het onderscheid tussen beide worden gemaakt. De sensitiviteit van een lage erythropoëtineconcentratie voor primaire erythrocytose is echter ongeveer 65% en de specificiteit 95%.<sup>4</sup> Een alternatief diagnosticum dat in de literatuur vaak genoemd wordt, is de erythroïde-voorlopercelkweek (EEC, 'endogenous erythroid colony formation', ook wel 'spontane kolonievorming' genoemd). Bij deze bepaling wordt in vitro de erythropoëtineonafhankelijke groei van erythroïde

voorlopercellen uit perifere bloed of beenmerg onderzocht. De sensitiviteit en de specificiteit ervan zijn vergelijkbaar met die van de erythropoëtinebepaling.<sup>5</sup> Omdat een EEC kostbaar is en niet gemakkelijk is uit te voeren, wordt deze in Nederland niet routinematig toegepast.

Secundaire erythrocytose kan onderverdeeld worden in fysiologische en niet-fysiologische. Bij de fysiologische vorm is de overmaat erythropoëtine een adequate aanpassing aan chronische weefselhypoxie, terwijl bij niet-fysiologische secundaire erythrocytose de overmaat pathologisch is,



Diagnostische strategie bij erythrocytose. Het stroomschema kan gebruikt worden in het geval van erythrocytose zonder klinische aanwijzingen wat betreft de oorzaak. De dikte van de pijlen geeft de relatieve frequentie van een aandoening aan. VHL = Von Hippel-Lindau; HPLC = 'high-performance liquid chromatography'. (\*) Ook een intermitterende desaturatie, zoals bij het slaapapnoesyndroom, leidt tot erythrocytose. (†) Bij een laag-normale erytropoëtinespiegel kan soms toch secundaire erythrocytose bestaan.<sup>2</sup> (‡) Uit praktische overwegingen kan de diagnostiek in dit blok gelijktijdig ingezet worden. 2,3-DPG = 2,3-difosfoglyceraat.

zoals bij een erytropoëtinproducerend niercelcarcinoom. De belangrijkste bepaling om onderscheid te maken tussen deze twee categorieën is de arteriële zuurstofspanning. Fysiologische secundaire erythrocytose kan echter in twee situaties gepaard gaan met een normale zuurstofsaturatie, te weten bij intermitterende desaturatie (zoals bij het slaapapnoesyndroom) en bij een veranderde zuurstofaffiniteit van het hemoglobine. In dit laatste zeldzame geval leidt linksverschuiving van de hemoglobine-zuurstofdissociatiecurve tot weefselhypoxie zonder desaturatie. Een bekend voorbeeld is methemoglobinemie (zie verder).

Het verschil tussen fysiologische en niet-fysiologische erythrocytose is van klinisch belang vanwege de tegenovergestelde behandeling. Niet-fysiologische erythrocytose – en hieronder worden zowel de primaire als de niet-fysiologische secundaire variant verstaan – moet met strikte verlaging van het hematocriet behandeld worden, in tegenstelling tot fysiologische erythrocytose.

Omdat de saturatie eenvoudiger te bepalen is dan de erytropoëtinconcentratie wordt in het stroomschema eerst gekeken of het gaat om fysiologische secundaire erythrocytose (zie de figuur). Daarna dient primaire of niet-fysiologische erythrocytose overwogen te worden.

#### PRIMAIRE ERYTHROCYTOSE

**Polycythaemia vera.** Polycythaemia vera (PV) is een verworven klonale beenmergaandoening waarbij met name het erythroïde compartiment autonoom groeit. De WHO-criteria voor het stellen van de diagnose 'PV' worden weergegeven in het artikel van Koene et al., elders in dit nummer.<sup>6</sup> De recente ontdekking van een mutatie in het JAK2-gen, die bij meer dan 95% van alle patiënten met PV voorkomt, lijkt een veelbelovende test om de diagnostiek bij erythrocytose te vereenvoudigen.<sup>6,7</sup>

Trombo-embolieën vormen de belangrijkste oorzaak van complicaties bij PV. Deze worden ten dele verklaard door hyperviscositeit; de incidentie hiervan wordt aanmerkelijk verlaagd als met behulp van aderlatingen het hematocriet < 0,45 wordt gehouden. Recent werd in een grote gerandomiseerde trial aangetoond dat trombocytenuitremming met acetylsalicylzuur voor alle patiënten met PV toegevoegde waarde heeft.<sup>8</sup> Cytoreductieve therapie, bijvoorbeeld met hydroxyureum of interferon-alfa, is geïndiceerd bij persisterende trombocytose of trombo-embolische complicaties ondanks een normaal hematocriet.

**Primaire familiale en congenitale polycytemie.** Het onderscheidende kenmerk bij patiënten met 'primaire familiale en congenitale polycytemie' (PFCP) is dat zij een geïsoleerde erythrocytose hebben zonder klonale hematopoëse en zonder progressie tot leukemie. Andere afwijkingen in het bloedbeeld, splenomegalie en meer dan reactieve afwijkingen in het beenmerg passen niet bij deze diagnose. De over-

erving is autosomaal dominant, maar sporadische casussen komen voor. De gemiddelde leeftijd bij presentatie is een stuk lager dan bij PV; meestal 4-16 jaar. Hoewel vanwege de zeldzaamheid over de ziekte weinig bekend is, wordt aangenomen dat de behandeling gelijk is aan die van PV, te weten met aderlatingen en acetylsalicylzuur. Bij een deel van deze patiënten is een 'gain-of-function'-mutatie in het erytropoëtinreceptoren gevonden die tot erytropoëtinonafhankelijke activatie leidt. Bij de meerderheid van de patiënten kan echter geen mutatie gevonden worden en is de pathogenese onduidelijk.

Wanneer men bij een patiënt met primaire erythrocytose niet aan de criteria voor de diagnose PV of PFCP voldoet, spreekt men van 'idiopathische erythrocytose'.

#### SECUNDAIRE FYSIOLOGISCHE ERYTHROCYTOSE

Langdurig op grote hoogte verkeren is een bekend voorbeeld van een meestal lichte fysiologische secundaire erythrocytose. De meest voorkomende vorm van fysiologische secundaire erythrocytose is cardiopulmonaal lijden dat met chronische desaturatie gepaard gaat (zie tabel 1). Deze patiënten hebben de verhoogde hemoglobineconcentratie hard nodig voor hun zuurstoftransport. Zij worden er echter ook door gehinderd, aangezien de verhoogde viscositeit van het bloed tot een toegenomen 'afterload' van het hart en een bemoeilijkte capillaire perfusie leidt. Sluitend onderzoek naar de vraag of bij deze patiënten het hematocriet verlaagd dient te worden, is nooit verricht. Het is niet bekend of secundaire erythrocytose wel een met PV vergelijkbaar risico op trombo-embolische complicaties oplevert. Er zijn zelfs aanwijzingen dat in deze populatie frequente aderlatingen een groter risico vormen voor het doormaken van ischemische complicaties dan de erythrocytose zelf.<sup>9</sup> Derhalve wordt pas bij klachten van hyperviscositeit een proefbehandeling met isovolemische aderlatingen geadviseerd, bijvoorbeeld gericht op een niet te laag hematocriet, < 0,55. Indien dit de klachten verbetert, kunnen de aderlatingen gecontinueerd worden.

Een chronische koolstofmonoxide-intoxicatie kan secundaire erythrocytose veroorzaken en komt voor bij roken, het gebruik van een slecht functionerende gaskachel of langdurig contact met verbrandingsgassen, zoals bij werkzaamheden in parkeergarages, tunnels of bepaalde industrieën. Bij een HbCO boven de 5% moet de diagnose overwogen worden. Het bewijs wordt geleverd als 2-3 maanden na het stoppen van de expositie aan koolstofmonoxide het hematocriet hersteld is. Een aantal dagen na stoppen met roken kan al een afname van het hematocriet met 4% gezien worden, het gevolg van een toename van het plasmavolume. Overigens is erythrocytose ten gevolge van alleen roken zeldzaam. Meestal bestaan er dan bijkomende pulmonale problemen.

TABEL 2. Aanbevolen anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek bij erythrocytose

<b>anamnese</b>	
pulmonale tractus	dyspnoe bij inspanning, hoesten, onbedoeld in slaap vallen of nachtelijke apnoes, epistaxis
hyperviscositeit	hoofdpijn en duizeligheid, dyspnoe en afgenomen inspanningstolerantie, cognitieve problemen, epilepsie of sufheid, visus- of gehoorverlies
trombotische complicaties of hemorrhagische diathese	
polycythaemia vera	jeuk na het baden (door patiënten vaak als allergie voor warm water omschreven), erytromelalgie (een brandende pijn in handen of voeten met erytheem, bleekheid of cyanose)
koolmonoxide-intoxicatie	roken, gebruik van slecht functionerende gaskachel, veel contact met verbrandingsgassen: bijvoorbeeld werkzaam in parkeergarage of tunnel
recent op hoogte verkeerd hebben familieanamnese	hemoglobinoopathie, primaire familiale en congenitale polycytemie, pulmonale arteroveneuze misvorming, chuvash-polycytemie
voorgeschiedenis en comorbiditeit	cardiopulmonale, hepatische, renale of neurologische aandoening
‘sportief’ misbruik van genees- middelen zoals epoëtine, anabolen, androgenen, autotransfusies	
iatrogene intoxicaties	epoëtine, kobalt, oxidanten
<b>lichamelijk onderzoek</b>	
algemeen	gewicht en lengte, bloeddruk
fysiologische secundaire erythrocytose	perifere saturatiemeting (eventueel ook bij inspanning), cyanose, dyspnoe, trommelstokvingers, auscultatie van hart en longen (souffle over de longen past bij pulmonale arterioveneuze misvorming)
polycythaemia vera	hepatomegalie (differentiaaldiagnose: erytropoëtineproducerend hepatoom of niercelcarcinoom), splenomegalie
cushingsyndroom	cushingoïd uiterlijk
ziekte van Rendu-Osler-Weber met pulmonale arteroveneuze misvorming	teleangiëctasieën
<b>oriënterend aanvullend onderzoek</b>	
röntgenthoraxfoto	
laboratoriumonderzoek	bloedbeeld, elektrolyten, nierfunctie, leverenzymen, lactaatdehydrogenase, urinezuur; urinesediment
bloedbeeld uit (verre) verleden bekend?	
<b>aanvullend onderzoek op indicatie</b>	
<b>indicatie (aanwijzingen voor):</b>	<b>aanvullend onderzoek:</b>
corvitium, pulmonale hypertensie	echocardiogram
COPD	longfunctieonderzoek
slaap-apnoesyndroom	continue nachtelijke saturatiemeting
CO-intoxicatie	HbCO
methemoglobinemie	methemoglobine
linksverschuiving Hb-O <sub>2</sub> -dissociatiecurve	P <sub>50</sub> hemoglobine-zuurstofdissociatiecurve
zuurstof-affiene hemoglobinoopathie	hemoglobine-elektroforese; indien normaal bij sterk vermoeden: sequencing van hemoglobinegenen
2,3-DPG-deficiëntie	erythrocytaire 2,3-DPG-concentratie
polycythaemia vera	beenmergaspiraats, -biopsie en/of -cytogenetisch onderzoek, JAK2-mutatie
primaire familiale en congenitale polycytemie	erytropoëtine-receptor-mutatie
erytropoëtineproducerende tumor	echo of CT van het abdomen
nierarteriostenose	MRA, echoduplex of CT met contrast van het abdomen, arteriogram
chuvash-polycytemie	von Hippel-Lindau-genmutaties
syndroom van Cushing	nuchtere cortisolconcentratie en dexamethasonsuppressietest
feochromocytoom	metanefrinen
primair hyperaldosteronisme	aldosteron in 24-uursurine

MRA = magnetischerezonantieangiografie; 2,3-DPG = 2,3-difosfoglyceraat.

Een verhoogde affiniteit van hemoglobine voor zuurstof kan erythrocytose veroorzaken door een linksverschuiving van de hemoglobine-zuurstofdissociatiecurve. Het  $P_{50}$  van deze curve is dan verlaagd; dit kan met vrijwel ieder bloedgasapparaat gemeten worden. Er zijn ruim 60 hemoglobinemutaties bekend die via dit mechanisme tot erythrocytose leiden. De mutaties van de  $\alpha$ - of  $\beta$ -keten erven autosomaal dominant over en kunnen door hemoglobine-elektroforese of DNA-analyse worden aangetoond.

Een bekendere oorzaak van een naar links verschoven hemoglobine-zuurstofdissociatiecurve is methemoglobinemie. Methemoglobine ontstaat als het ijzeratoom van één van de heemgroepen van hemoglobine geoxideerd wordt tot  $Fe^{3+}$ . Een geoxideerde heemgroep kan geen zuurstof binden en zorgt ervoor dat de omliggende heemgroepen zuurstof niet meer kunnen afstaan. Klinisch leidt dit tot cyanose, erythrocytose, hoofdpijn, duizeligheid en dyspnoe. Bij bloedgasanalyse is de arteriële zuurstofspanning normaal. Puls-oximetrie wordt onbetrouwbaar. Cyanose bij een normale  $PO_2$  – of een lage perifere saturatie bij een normale  $PO_2$  – is derhalve suggestief voor methemoglobinemie. Een verhoogd methemoglobinepercentage bevestigt de diagnose. Methemoglobinemie wordt meestal veroorzaakt door de inname van sterke oxidanten (zie tabel 1) en kan worden behandeld met een antioxidant zoals ascorbinezuur of methyleenblauw.

Er bestaan ook verschillende zeldzame en congenitale vormen van methemoglobinemie, veroorzaakt door een defect in het methemoglobine-reductasesysteem. Tevens is er een hemoglobinoopathie (hemoglobine M) die door een structureel hemoglobinedefect tot congenitale methemoglobinemie leidt.

Een extreem zeldzame aandoening die ook een linksverschuiving van de hemoglobine-zuurstofdissociatiecurve veroorzaakt, is een erythrocytair 2,3-DPG-tekort.

#### SECUNDAIRE NIET-FYSIOLOGISCHE ERYTHROCYTOSE

Op het Italiaanse eiland Ischia en in het Centraal-Russische Chuvashia wordt veelvuldig erythrocytose ten gevolge van een mutatie in het von hippel-lindau-gen (VHL-gen) gezien (zie tabel 1). Door de mutatie worden de nieren ‘overgevoelig voor desaturatie’ en wordt er voor ‘de mate van weefselhypoxie’ relatief te veel erytropoëetine geproduceerd. Chuvash-polycytemie wordt incidenteel ook buiten Chuvashia gezien en kan zowel autosomaal dominant overerfbaar als sporadisch vóórkomen. De kans op trombo-embolische complicaties is relatief groot en lijkt niet met aderlatingen beïnvloed te kunnen worden. Er is dan ook geen consensus over de behandeling van deze patiënten.

Een aantal tumoren is in staat erytropoëetine te produceren en zo erythrocytose te veroorzaken (zie tabel 1). Erythro-

cytose kan dus het eerste teken zijn van een mogelijk nog behandelbare tumor.

Aandoeningen van de nieren, de voornaamste producent van erytropoëetine, kunnen ook erythrocytose veroorzaken (zie tabel 1). Bij nierarteriostenose, met continue renale weefselischemie, is dit begrijpelijk. Bij de andere renale oorzaken (zoals een niercelcarcinoom en niercysten) en bij de zogenaamde hepatogene oorzaken is dit onbegrepen.<sup>10</sup> Dit geldt ook voor de postniertransplantatie-erythrocytose, die opvallend genoeg te behandelen is met een angiotensine-converterendenzym(ACE)-remmer of een angiotensine II-receptorblokker.

#### CONCLUSIE

Erythrocytose is een afwijking met mogelijk levensbedreigende complicaties en een uitgebreide differentiaaldiagnose. Erythrocytose wordt meestal veroorzaakt door een cardiopulmonale aandoening die tot weefselhypoxie leidt. Na hypoxie is polycythaemia vera de meest voorkomende oorzaak van erythrocytose. Een juiste diagnose is van belang omdat bij niet-fysiologische erythrocytose strikte verlaging van het hematocriet door aderlatingen geïndiceerd is en – afhankelijk van de diagnose – behandeling met acetylsalicylzuur.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 maart 2007

#### Literatuur

- 1 Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;240-5.
- 2 Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002;100:4272-90.
- 3 Fairbanks VF, Klee GG, Wiseman GA, Hoyer JD, Tefferi A, Pettit RM, et al. Measurement of blood volume and red cell mass: re-examination of  $^{51}Cr$  and  $^{125}I$  methods. *Blood Cells Mol Dis*. 1996;22:169-86.
- 4 Messinezy M, Westwood NB, El-Hemaidi I, Marsden JT, Sherwood RS, Pearson TC. Serum erythropoietin values in erythrocytoses and in primary thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2002;117:47-53.

- 5 Zwicky C, Theiler L, Zbaren K, Ischi E, Tobler A. The predictive value of clonogenic stem cell assays for the diagnosis of polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2002;117:598-604.
- 6 Koene HR, Biemond BJ, Schoot CE van der. Van gen naar ziekte; JAK2 en polycythaemia vera. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:1784-7.
- 7 Kaushansky K. On the molecular origins of the chronic myeloproliferative disorders: it all makes sense. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;533-7.
- 8 Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350:114-24.
- 9 Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:768-72.
- 10 Kruyt ND, Wessels PH. Herseninfarct door polycytemie als eerste uiting van een niercelcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:969-72.

---

## Abstract

### Systematic diagnosis of erythrocytosis

- Erythrocytosis is a phenomenon with life-threatening complications and a broad differential diagnosis.
- Erythrocytosis is usually secondary to a cardiopulmonary condition leading to a low arterial oxygen tension.
- A probable diagnosis can often be made on the basis of the history, physical examination, a measurement of the peripheral oxygen saturation, and simple laboratory tests.
- The differential diagnosis can be narrowed down by a determination of the erythropoietin concentration and the JAK2 mutation.
- If the erythrocytosis is found to be non-physiological, then reduction of the haematocrit via bloodletting and, depending on the diagnosis, treatment with acetylsalicylic acid are indicated.

*Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:1770-6