

## Casuïstiek

# Stollingsstoornissen: multiple afwijkingen kunnen zorgen voor een onverwacht beloop

H.P.C.M. HEIJMEN<sup>1</sup>, L.Th. VLASVELD<sup>1</sup> en A.A.M. ERMENS<sup>2</sup>

Wij beschrijven een patiënt met een ernstige vorm van hemofilie A gecompliceerd door chronische hepatitis C, gevolgd door leverinsufficiëntie met deficiënties van diverse stollingsfactoren. Daarnaast had deze patiënt intracerebrale infarcten ten gevolge van een antifosfolipidensyndroom. Bij chirurgische ingrepen moet bij een dergelijke patiënt een evenwicht worden gevonden tussen de verhoogde kans op trombo-embolische complicaties enerzijds, en excessief bloedverlies anderzijds.

*Trefwoorden: hemofilie A; hepatitis C; leverinsufficiëntie; antifosfolipidensyndroom*

### Ziektegeschiedenis

Een 55-jarige man met hemofilie A in ernstige vorm (Factor VIII < 1%) werd in april 2000 opgenomen voor het ondergaan van een electieve totale-knieprothese-operatie in verband met ernstige gonarthrosis na recidiverende haemarthros. Zijn voorgeschiedenis vermeldt, naast de ernstige hemofilie A, een chronische hepatitis C met persisterende viremie ten gevolge van behandeling met cryoprecipitaat. Gezien de normale transaminasen werd behandeling met antivirale middelen niet geïndiceerd geacht.

In 1996 ontwikkelde patiënt een hemisensibel syndroom links op basis van multiple intracerebrale infarcten, hetgeen door middel van *magnetic resonance imaging* (MRI)-onderzoek werd vastgesteld. Naar aanleiding hiervan werd trombofilie-onderzoek verricht waarbij er een sterke verdenking rees op het bestaan van een antifosfolipidensyndroom gezien de persisterende positieve anticardiolipine-IgG. Tevens was er sprake van een lichte trombopenie van  $60 \times 10^9/l$  (normaal  $150 - 400 \times 10^9/l$ ). Aanvullend onderzoek leverde geen aanwijzingen voor een onderliggende auto-immuunziekte op, mede gezien een nega-

tieve testuitslag voor ANA en anti-dubbelstrengs-DNA bij een normaal complementprofiel. Het aantal megakaryocyten in het beenmerg en de serumtrombopoëetine (TPO)-spiegel waren normaal, autoantistoffen tegen trombocyten waren niet aantoonbaar. Bij echografie van het abdomen werd een vergrote milt met een lengte van 17 cm gezien. De trombopenie zou kunnen passen bij het antifosfolipidensyndroom danwel opgetreden zijn in het kader van hypersplenisme bij de echografisch gevonden vergrote milt. Echter er was echografisch geen aanwijzing voor portale hypertensie of levercirrhose. Er waren klinisch geen tekenen van een chronische leveraandoening en gezien het normale serumalbumine en antitrombine was een ernstige leverinsufficiëntie onwaarschijnlijk.

Naar aanleiding van de intracerebrale infarcten werd cardiologisch onderzoek verricht. Er waren geen tekenen van angina pectoris of hartfalen bij anamnese en lichamelijk onderzoek. Het ECG toonde een sinusritme met een nieuw compleet linkerbundeltakblok en bij echocardiografisch onderzoek werd een alzijdig verminderd contractiepatroon van de linker ventrikel gezien, zonder dat er sprake was van dilata-tie van de linker ventrikel. Er was tevens sprake van geringe sclerose van de aortaklep en een minimale aortaklepinsufficiëntie. Trombusmassa's die predisponeren voor trombo-embolische processen werden niet waargenomen.

Patiënt werd vervolgens behandeld met een profylac-tische toediening van factor VIII (Aafact) in combi-natie met acetylsalicylzuur (1 dd 80 mg). Vier jaar la-ter maakte patiënt een kleine intracerebrale bloeding in het stamgebied door, mogelijk secundair aan een intracerebraal infarct na het, door patiënt, staken van acetylsalicylzuur bij vastgestelde hypertensie. Acetyl-salicylzuur werd herstart en in verband met hyperten-sie werd ACE-inhibitie in de vorm van enalapril (2 dd 20 mg) gestart.

### Huidige beloop

Bij preoperatieve voorbereiding werd factor VIII toe-gediend als bolusinjectie in een dosis van 50 E/kg gevolgd door continue infusie in een dosis van 4 E/kg/uur resulterend in een plasma-F-VIII-spiegel van 90-105% (tabel 1). Tijdens de infusie van factor

*Afdeling Inwendige Geneeskunde, Máxima Medisch Centrum, locatie Eindhoven, Ds. Th. Fliednerstraat 1, 5631 BM, Eindhoven<sup>1</sup>. Huidig adres: Klinisch Chemisch laboratorium, Amphia Ziekenhuis, locatie Langedijk, Langedijk 75, 4819 EV, Breda<sup>2</sup>*

Correspondentieadres: L.Th. Vlasveld, Bronovo Ziekenhuis, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag

**Tabel 1.** Resultaten van het preoperatief onderzoek (tussen haakjes referentiewaarden).

	Factor VIII (%) (50 – 150 %)	APPT (s) (26 – 38 s)	PT (s) (12 – 15 s)	Trombocyten (x10 <sup>9</sup> /l) (150 – 400 x10 <sup>9</sup> /l)
<b>Effect van factor-VIII-suppletie</b>				
uitgangswaarde	5	72,5		
na bolus 50 E factor VIII/kg	103	43,7		
continue 4 E factor VIII/kg na 1 uur	93	42,7		
continue 4 E factor VIII/kg na 6 uur	103	43,8		
continue 4 E factor VIII/kg na 12 uur	105	44,3		
continue 4 E factor VIII/kg na 24 uur	94	45,4		
<b>Test voor circulerend anticoagulans</b>				
mengproef 1:1		60 → 39		
mengproef 1:4		60 → 35		
<b>Effect van fresh frozen plasma (FFP)</b>				
uitgangswaarde		55,1	17,8	
1 uur na 2 FFP		39,7	16,7	
<b>Effect van trombocytentransfusie</b>				
uitgangswaarde				56
1 uur na trombocytentransfusie				59

VIII daalde de APTT van 72,5 naar 42,7 seconden (normaal 26 – 38 seconden). Hierop werd een mengproef verricht waarbij citraatplasma van de patient werd vermengd met citraatplasma van gezonde donoren. Bij een verhouding van 1:1 verkortte de APTT van 60 tot 39 seconden en bij een verhouding van 1:4 van 60 tot 35 seconden. Op grond van deze gegevens werd de aanwezigheid van een circulerend anticoagulans in het kader van een antifosfolipidensyndroom als verklaring voor de verlengde APTT zeer onwaarschijnlijk geacht. Aangezien ook de PT tot 17,5 seconden (normaal 12-15 seconden) verlengd bleek, werd aanvullend onderzoek verricht. Er was sprake van deficiëntie van factor II (49%, normaal 80-120%), van factor V (56%, normaal 70-130%) bij een vrijwel normale factor X (79%, normaal 80-120%). De serumalbumine- en -fibrinogeenconcentraties waren normaal, maar de serumconcentratie van cholinesterase was met 2,03 kU/l wel verlaagd (normaal 2,8-5,5 kU/l). Echografie van de buik en CT-scan toonden opnieuw een miltgrootte van 17 cm, zonder overtuigende aanwijzingen voor het bestaan van portale hypertensie of levercirrose. Bij gastroscopie waren er geen aanwijzingen voor oesophagusvarices.

Fresh frozen plasma (FFP) en trombocytentransfusie werden op proef toegediend. Hierop steeg het trombocytentelgetal niet, mogelijk ten gevolge van de splenomegalie. Omdat door de ingestelde behandeling zowel de APTT als PT tot vrijwel de normaalwaarden verkortten werd de voorgenomen operatie veilig geacht.

Preoperatief was de conclusie dat er sprake was van een ernstige hemofilie A, een mogelijk antifosfolipidensyndroom met een persisterend anti-cardiolipine-IgG en chronisch leverlijden met deficiëntie van meerdere stollingsfactoren bij een leverinsufficiëntie op basis van chronische hepatitis C.

Preoperatief werd het volgende beleid ingesteld: acetylsalicylzuur werd 1 week preoperatief gestopt en er werd gestart met nadroparine (laagmoleculair-heparine) in profylactische dosering (1 dd 0,3 ml) ter voorkoming van trombo-embolieën bij het antifosfolipidensyndroom. Na toediening van factor VIII volgens het bovengenoemde schema, 2 eenheden FFP en 1 eenheid trombocytentransfusie, verrichtte de orthopedisch chirurg een totale-knieprothese-operatie links. Het bloedverlies was normaal. Echter 36 uur postoperatief was er plotseling een toename van bloedverlies uit de wondrain, reden om, bij een opnieuw verlengde PT en APTT, 3 zakjes FFP en 1 zakje trombocytentransfusie toe te dienen. De continue toediening van factor VIII werd vanzelfsprekend voortgezet. Deze maatregelen resulteerden in het stoppen van het bloedverlies binnen 1 uur. Echter tijdens toediening van FFP ontwikkelde patiënt plotseling hevige dyspnoe, vervolgens respiratoire insufficiëntie en circulatiestilstand. Reanimatie was niet succesvol. Bij obductie werd een vers, groot, achterwandinfarct gevonden. Onderzoek van de coronairarteriën toonde een solitaire stenose in de rechter coronairarterie met een verse thrombus hierop. Aanwijzingen voor algeheel vaatlijden werden niet gevonden. Wel was sprake van een splenomegalie en microscopisch een chronische hepatitis met micronodulaire levercirrose. Schedelobductie werd niet verricht.

### Beschouwing

Hemofilie A is een X-chromosoom-gebonden afwijking waarbij er een deficiëntie bestaat van het F-VIII-molecuul, met een prevalentie van 1:10000 mannen. De gevolgen zijn met name bloedingen in dragende gewrichten, weke delen en spieren. Artrose is een frequent voorkomend probleem op langere termijn. In het verleden werden patiënten behandeld met cryo-

precipitaat, de laatste tientallen jaren met toediening van uit gezuiverd plasma gewonnen factor VIII en meest recent met recombinant factor VIII. Risico's van plasmaproducten zijn virale transmissie, met name van hepatitis C (1) en HIV (2). Door goede screening van plasmadonoren en de huidige bewerkingstechnieken van plasma, komen deze virustransmissies vrijwel niet meer voor (1). Bij in het verleden met cryoprecipitaat behandelde patiënten is er een hoge prevalentie van hepatitis C. 47% van de Nederlandse hemofiliepatiënten die in het verleden met cryoprecipitaat zijn behandeld is hepatitis-C-virus-RNA-positief (1). In een aanzienlijk percentage leidt dit tot levercirrhose met tekenen van leverinsufficiëntie zoals verminderde productie van stollingsfactoren, zoals bij de beschreven patiënt.

Wanneer zich bij een dergelijke patiënt op relatief jonge leeftijd een ischemisch cerebrovasculair incident voordoet is uitgebreid aanvullend onderzoek aangewezen. Bij bovengenoemde patiënt bleek sprake van een antifosfolipidensyndroom met een positief anti-cardiolipine-IgG. Reeds meer dan 20 jaar is bekend dat de aanwezigheid hiervan klinische gevolgen heeft (3). Met name is de verhoogde kans op het ontstaan veneuze trombo-embolische processen meermalen beschreven (4). Later werd duidelijk dat tevens de kans op arteriële trombose toeneemt bij dergelijke patiënten (5). Bij met antifosfolipiden geassocieerde trombotische processen is levenslange behandeling met orale anticoagulantia aangewezen, met of zonder toevoeging van acetylsalicylzuur, waarbij een *international normalized ratio* (INR) van 3 dient te worden aangehouden (6). Wanneer er tevens sprake is van een milde trombopenie, welke zeer wel geassocieerd kan zijn met de aanwezigheid van het antifosfolipidensyndroom, dient de de profylaxe en behandeling van trombose niet anders te zijn (7).

Gegevens over behandeling van patiënten met zowel een verhoogde bloedingneiging als een verhoogde trombose-niging, zoals bij bovenbeschreven patiënt, zijn in de literatuur niet of nauwelijks voorhanden.

Het afwegen van noodzakelijke en veilige behandelingsmogelijkheden kan de clinicus derhalve voor een zeer moeilijke keuze stellen. Als behandeling van de intracerebrale infarcten in het kader van het antifosfolipidensyndroom bij deze patiënt met een ernstige hemofilie A werd gekozen voor een combinatie van acetylsalicylzuur en factor-VIII-profylaxe.

Na afweging van voor- en nadelen werd bij onze patiënt rond de operatie gekozen voor continue toediening van factor VIII, FFP's en trombocytencentraat ter normalisering van de stolling, in combinatie

met nadroparine als tromboseprofylaxe. Dat deze patiënt vervolgens overleed aan de gevolgen van een acuut myocardinfarct ten gevolge van een trombusvorming in de rechter coronairarterie is gezien het mogelijke bestaan van het antifosfolipidensyndroom weliswaar verklaarbaar (8, 9), doch in het kader van de genomen voorzorgsmaatregelen toch wel zeer wrang te noemen.

## Literatuur

1. Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AAJ, Roosendaal G, Cuypers HTM, Reesink HW, van der Poel CL. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol* 1995; 45: 241-246.
2. Mauser-Bunschoten EP, van Drimmelen AAJ, Roosendaal G, Lelie PN. HIV infection in Dutch hemophilia patients; a 14 years follow-up study. Proefschrift Complications of hemophilia care, Eveline P. Mauser-Bunschoten 1995.
3. Creagh MD, Greaves M. Lupus anticoagulant. *Blood Reviews* 1991; 5: 162-167.
4. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, Stevens P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685-3691.
5. Nojima J, Suehisa E, Akita N, Toku M, Fushimi R, Tada H, Kuratsune H, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Br J Haematol* 1997; 96: 447-450.
6. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub N, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 993-997.
7. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1996; 93: 1-5.
8. Graham R V Hughes. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-344.
9. Hamsten A, Norberg R, Björkholm M, de Faire U, Holm G. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; 327: 113-116.

## Summary

*Stollingsstoornissen: multiple afwijkingen kunnen zorgen voor een onverwacht beloop. Heijmen HPCM, Vlasveld LTh, Ermens AAM. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 219-221.*

We describe a patient with severe hemophilia A, complicated by chronic hepatitis C and liver failure with deficiencies of multiple coagulation factors. Thereby this patient has had multiple intracerebral infarctions due to antiphospholipid syndrome. When a patient like this needs surgery, a balance between the increased risk of thromboembolic complications on the one side, and excessive blood loss on the other side, needs to be found.

*Key-words: haemophilia A; hepatitis C; liver failure; antiphospholipid syndrome*

## Een pasgeborene in diep coma, met hypoglykemie en sterk verhoogd ammoniak

P.M.W. JANSSENS<sup>1</sup>, J.G.N. DE JONG<sup>2</sup>, C. BOELEN<sup>2</sup> en F. BRUS<sup>1</sup>

Een comateuze pasgeborene met persisterende hypoglykemieën, een metabole acidose en hyperammoniemie, gepaard gaande met de verspreiding van een doordringende zweetvoetengeur wordt beschreven. Aan de hand van het organischezuren excretiepatroon in urine en het acylcarnitineprofiel in serum werd de diagnose glutaaracidurie type 2 /MADD gesteld. De aanzienlijke afwijkingen in het metabolietenpatroon zijn grotendeels te verklaren op grond van het biochemische defect. Het kind is overleden binnen een maand na de geboorte.

*Trefwoorden: glutaaracidurie type 2, MADD, organischezuren excretie.*

Hypoglykemieën die zich bij pasgeborenen in de eerste uren tot dagen na de geboorte voordoen, zijn veelal van voorbijgaande aard. Indien hypoglykemieën bij pasgeborenen persisteren en gepaard gaan met de productie van urine met een opvallende geur moet worden gedacht aan aangeboren stofwisselingsziekten. Zo ruikt de urine van patiënten met *maple syrup urine disease* vaak naar maggi, die met tyrosinemie naar kool of ranzige boter en die met 3-methylcrotonylglycinurie naar kattenurine. Wij beschrijven de ziektegeschiedenis van een pasgeborene, die werd opgenomen met persisterende hypoglykemieën. De patiënt en een verkregen urinemonster verspreidden een zweetvoetengeur.

### Ziektegeschiedenis

Onze patiënt is een meisje, dat na een ongestoord verlopen zwangerschap van naar schatting 36 weken in ons ziekenhuis werd geboren. Zij was het 3<sup>e</sup> kind van gezonde, niet-consanguïne Vietnamese ouders. Direct na de geboorte was er sprake van een goede start (Apgar score 8 en 9 na 1 en 5 minuten). Enkele uren na de geboorte werd het meisje op de afdeling neonatologie opgenomen in verband met hypothermie, tachypnoe, spugen en hypoglykemieën. Het lichamelijke onderzoek bij opname toonde een weinig reactieve vrouwelijke pasgeborene met uitwendige kenmerken passende bij prematuriteit. Met behulp van de Dubowitz-score werd de gestateduur

geschat op ongeveer 34 weken. Het geboortegewicht bedroeg 2550 gram (95<sup>e</sup> percentiel), de lengte 47 cm (90<sup>e</sup> percentiel) en de schedelomtrek 33,5 cm (95<sup>e</sup> percentiel). Er was sprake van een normale hartfrequentie (140/minuut), een versnelde ademhaling (90/minuut) zonder dyspneu of intrekkingen en een temperatuur van 35,8 °C. Het kind had enkele opvallende uitwendige dysmorphe kenmerken, te weten een groot neurocranium, een grote voorste fontanel met brede schedelnaden, een klokvormige thorax en een 4-vingerlijn aan de linkerhand. Bij algemeen intern onderzoek werd een opgezette buik met slappe buikwand gevonden, alsmede vergrote nieren en een vergrote lever. Neurologisch onderzoek toonde een algehele hypotonie.

Bij opname werd vanwege aanhoudende hypoglykemieën (laagste serumglucosewaarde 1,6 mmol/l) gestart met glucose-10%-infusie. Desondanks persisterden de hypoglykemieën en ontstond er een metabole acidose (pH 7,11, pCO<sub>2</sub> 2,6 kPa, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> -6,0 mEq/l, base excess van -20,8 mmol/l). Teststriponderzoek naar ketonen in urine was ten tijde van de hypoglykemie aanvankelijk negatief en op latere momenten soms ook, zij het matig, positief. Daarbij ging de conditie van het meisje geleidelijk achteruit. Orale voeding werd verschillende malen gestart maar niet verdragen. Tevens nam de diurese toe tot ruim 5 ml/kg/uur. Aan het eind van de tweede levensdag viel op dat zowel het meisje als haar urine in toenemende mate een doordringende zweetvoetengeur verspreidden.

Vanwege de verslechterende klinische conditie, de discrete dysmorphe kenmerken, de toenemende zweetvoetengeur en de hardnekkige hypoglykemieën en metabole acidose rees de verdenking op een aangeboren stofwisselingsziekte. Gezien de zweetvoetengeur werd daarbij onder andere aan een isovaleriaanacidurie gedacht. In verband hiermee werd op de derde levensdag uitgebreide aanvullende laboratoriumdiagnostiek verricht.

De volgende afwijkende serum/plasmawaarden werden gevonden: ammoniak 1784 µmol/l (referentiewaarde voor neonaten 30-150 µmol/l), AST 243 U/l (ref. <40 U/l), γ-GT 294 U/l (ref. <35 U/l), LDH 2788 U/l (ref. <1300 U/l), totaal bilirubine 165 µmol/l (ref. 100-140 µmol/l), geconjugeerd bilirubine 26 µmol/l (ref. <3 µmol/l), ureum 16,1 mmol/l (ref. 3-7 mmol/l), kreatinine 146 µmol/l (ref. 50-80 µmol/l), Na<sup>+</sup> 139 mEq/l, K<sup>+</sup> 7,3 mEq/l en Cl<sup>-</sup> 110 mEq/l. Uit de waarden voor Na<sup>+</sup>, K<sup>-</sup> en Cl<sup>-</sup> kon een verhoogde anion gap van 23 mEq/l worden berekend (ref. 7-17 mEq/l), passend bij de metabole acidose.

Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem<sup>1</sup>, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen<sup>2</sup>

Correspondentie: dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, postbus 9555, 6800 TA, Arnhem  
E-mail: PJanssens@alysis.nl