

Hematologie 2003

Vraag 1

U wordt gebeld door de assistent gynaecologie met de vraag een laboratoriumuitslag toe te lichten. Voorafgaande aan een sectio is er bij een 39 weken zwangere patiënte bloed afgenomen voor een ABO- en rhesus-D-bloedgroepbepaling en een screening op irregulaire antistoffen. Tijdens de operatie trad een fors bloedverlies op en daarom werden tegelijk met het inleveren van de tweede buis bloed voor de ABO- en rhesus-D-bloedgroepbepaling twee eenheden erythrocyten besteld. De analiste van het transfusielaboratorium had echter gemeld dat er een probleem was met de bloedgroepbepaling en dat eventuele bloeduitgifte daarom vertraging zou kunnen oplopen.

De patiënte blijkt bij navraag éénduidig de ABO-bloedgroep B te hebben; het bepalingprobleem heeft betrekking op de rhesus-D-bloedgroep. Hier worden (in beide afnamen) de volgende resultaten gevonden: reactie met anti-D: grotendeels positief (4+), deels negatief

negatieve controle: negatief

De screening op irregulaire antistoffen (3-cel panel) is negatief.

- Het laboratorium gebruikt een kolommethode voor de ABO- en rhesus-D-bloedgroepbepaling. Geef aan hoe een positieve (4+) reactie en een negatieve reactie daarin te herkennen zijn.
- Wat zijn met deze informatie de mogelijke oorzaken voor dit bepalingprobleem?

De patiënte heeft uiteindelijk geen transfusie nodig, maar haar pasgeboren kind met een normaal gewicht blijkt anemisch te zijn. Relevante laboratoriumuitslagen van het kind voor zover beschikbaar worden hieronder vermeld.

Parameter	Uitslag	Referentiewaarden (pasgeborenen)
Hemoglobine	5,5 mmol/l	(9 - 15)
Erythrocyten	2,4 $\times 10^{12}/l$	(3,9 - 5,9)
MCV	121 fl	(98 - 110)
Reticulocyten	515 $\times 10^9/l$	(100 - 350)
Leukocyten	46,1 $\times 10^9/l$	(6,0 - 17,5)
Normoblasten	45/100 leukocyten	geen
Bilirubine	80 $\mu\text{mol/l}$	< 100
ABO bloedgroep	B	
Rhesus-D	negatief	

- Wat acht u de meest waarschijnlijke oorzaak van de anemie bij het kind? Zou een directe antiglobuline test u verder helpen met de diagnose? Licht uw antwoord kort toe.

- De assistent gynaecologie vraagt een Kleihauer-Betke-test aan. Waartoe dient deze test en wat is het bepalingprincipe?
- In hoeverre worden bij de bepaling van de ABO- en rhesus-D-bloedgroep bij pasgeborenen andere reagentia gebruikt als bij volwassenen?

Antwoorden vraag 1

- Een erythrocytensuspensie wordt in een kolom op een moleculaire zeef laag (sephadex, glasparels) gebracht, waarin of waarboven zich een monoklonale antistof (IgM-anti-A of -anti-B) bevindt. Bij centrifugeren zullen de erythrocyten, die het antigeen bevatten waartegen de antistof gericht is, agglutineren en kunnen daardoor niet door de zeeflaag dringen (positieve reactie). De erythrocyten die het antigeen niet bevatten zullen bij centrifugeren een sediment op de bodem vormen (negatieve reactie). De bepaling van anti-A en anti-B in het plasma van de patiënt verloopt analoog. In dit geval worden testerythrocyten gebruikt met bloedgroepen A₁ en B. Deze worden in een kolom op een moleculaire zeeflaag (in dit geval zonder antistof) samengevoegd met plasma van de patiënt.
- Een recente transfusie met rhesus-D-negatieve erythrocyten. Andere minder waarschijnlijke mogelijkheden zijn: chimerisme, beenmerg- en stamceltransplantatie of koude agglutininen die niet volledig werken.
- Een foeto-maternale bloeding is de meest waarschijnlijke oorzaak, omdat dit zowel de bevindingen bij de moeder als die bij het kind verklaart. Hemolyse bij het kind is nog niet uitgesloten, maar een hemolytische ziekte van de pasgeborene ligt niet voor de hand. De screening naar irregulaire antistoffen bij de moeder is immers negatief en er bestaat geen ABO-incompatibiliteit. Een directe antiglobulinetest is daarom niet informatief.
- Een Kleihauer-Betke-test dient voor het aantonen van HbF-bevattende erythrocyten en hun relatieve hoeveelheid ten opzichte van niet-HbF-bevattende erythrocyten. Foetale erythrocyten zijn te onderscheiden van maternale erythrocyten door het gehalte aan HbF. HbF-bevattende erythrocyten weerstaan zure elutie veel beter dan cellen zonder HbF. Er wordt een (standaard)-bloeduitstrijkje gemaakt. Het preparaat wordt gefixeerd en zuur geëluëerd, en na een spoelstap gekleurd met (o.a.) haematoxyline. Het preparaat wordt microscopisch beoordeeld: erythrocyten waarin HbF aanwezig is zijn helder rood gekleurd, andere erythrocyten zijn als (soms lichtroze) schimmen zichtbaar. Leukocyten zijn aan hun kern te onderscheiden.

- e. Bij pasgeborenen kan de ABO-bloedgroep nog niet definitief worden vastgesteld. De antigeenexpressie is laag en de antistoffen tegen de ontbrekende ABO-antigenen zijn nog niet ontwikkeld. Bij de rhesus-D-bepaling is het van belang i.v.m. het toedienen van anti-rhesus-D-immunoglobuline aan de moeder om reagens te gebruiken waarmee rhesus-D-VI-variant en zwakke D-antigenen worden aangetoond.

Vraag 2

Als achterwacht voor het transfusielaboratorium wordt u gebeld door de dienstdoende analist. Er is een 70-jarige man overgeplaatst naar uw ziekenhuis voor verdere behandeling van een ernstig trauma. De twee met de patiënt meegestuurde A-positieve eenheden erythrocytenconcentraat zijn tijdens het transport gebruikt.

Het laboratorium van het ziekenhuis waar de patiënt in eerste instantie was opgenomen heeft de volgende zaken meegestuurd:

- een buis kruisbloed afgenomen direct na binnenkomst in het eerste ziekenhuis;
- een uitdraai van het uitgiftedossier, waaruit blijkt dat de patiënt inmiddels 10 bloedgroep-O/rhesus-D-negatieve eenheden erythrocytenconcentraat heeft gehad, 4 bloedgroep-A/rhesus-D-positieve eenheden en 6 eenheden quarantaineplasma. De eerste 6 eenheden erythrocyten werden gezien het spoedeisende karakter ongekruist toegediend.
- een uitdraai van het bloedgroepenarchief waaruit blijkt dat de ABO-bloedgroepbepaling inmiddels twee maal is uitgevoerd met beide keren als resultaat bloedgroep-A/rhesus-D-positief. Gegevens over de screening op irregulaire antistoffen worden niet vermeld.

De patiënt wordt meteen doorgestuurd naar de OK, alwaar men constateert dat de patiënt nog steeds bloed verliest. De hemoglobineconcentratie is inmiddels gedaald tot 3,0 mmol/l, de concentratie trombocyten is $25 \times 10^9/l$ en de INR >10 . De OK vraagt om extra eenheden.

- a. Welk materiaal gebruikt u voor de kruisproeven en waarom?
- b. Welke bloedgroep kiest u voor de erythrocytenconcentraten? Licht uw antwoord toe en betrek daarbij ook alternatieve mogelijkheden.
- c. Er wordt ook plasma aangevraagd. Welke bloedgroep kiest u? Kunt u een advies geven over de te gebruiken hoeveelheid?
- d. Er worden ook 3 eenheden trombocyten besteld (een eenheid van 5 donoren). Naar welke concentratie trombocyten streeft u en licht kort toe of het aantal aangevraagde eenheden daarvoor voldoende is?
- e. Is het zinvol om de CCI te bepalen en wat wordt daar onder verstaan?

Antwoorden vraag 2

- a. Gezien de lage hemoglobineconcentratie, de lage trombocytenconcentratie en de hoge INR-waarde heeft de patiënt inmiddels veel bloed verloren.

Bovendien is naast de quarantaineplasma's inmiddels veel vocht toegediend. Kruisbloed (en de eventueel daarin aanwezige antistoffen) dat onder dergelijke omstandigheden wordt afgenomen zal dus sterk verdund zijn en is daardoor minder geschikt voor het uitvoeren van de testen. Het verdient derhalve de voorkeur de kruisproeven te verrichten met het materiaal dat dezelfde dag is afgenomen in het eerste ziekenhuis, er op vertrouwend dat dit lege artis is afgenomen.

- b. Wat betreft de te kiezen bloedgroep staat u voor een dilemma. Gezien het verhaal is te verwachten dat er nog vele eenheden zullen moeten worden getransfundeerd. Volgens de recent gepubliceerde richtlijn bloedtransfusie mag een bloedgroep, die door derden is bepaald, uitsluitend worden beschouwd als eerste bloedgroepbepaling, zodat voor u de bloedgroep nog niet definitief vaststaat. De bloedgroep valt gezien de gegeven transfusies door u niet meer definitief vast te stellen. De meest veilige oplossing, een keuze voor bloedgroep-O/rhesus-D-negatieve erythrocyten, resulteert waarschijnlijk in een flink verbruik van deze relatief zeldzame bloedgroep en is derhalve niet gewenst. Gezien de bloedgroep van de patiënt, die door het andere laboratorium tweemaal was bepaald, en het feit dat hij van het mannelijke geslacht is valt ook te overwegen hem bloedgroep-O/rhesus-D-positieve eenheden te geven. Uit de meegestuurde gegevens blijkt echter dat de patiënt inmiddels enkele bloedgroep-A/rhesus-D-positieve eenheden heeft gehad, waarop kennelijk geen transfusiële reactie heeft plaatsgevonden. Het geven van eenheden bloedgroep A is derhalve te verdedigen.
- c. Gezien de bloedgroep van de patiënt (A) dient plasma van bloedgroep A of AB gegeven te worden. Omdat plasma van bloedgroep AB schaars is heeft plasma van bloedgroep A de voorkeur. De rhesusfactor is niet relevant. Wat betreft de hoeveelheden wordt geadviseerd te varen op de stollingstesten. Bij heftig bloedende patiënten wordt geadviseerd te starten met ongeveer 10 ml plasma/kg, voor een volwassene dus minimaal 2 à 3 donoreenheden. Er dient vervolgens te worden gestreefd naar een PT en APTT $< 1,5 \times$ de bovengrens van de referentiewaarde, een fibrinogeen $> 0,8$ g/l en een trombocytenconcentratie boven de $50 \times 10^9/l$. Voor een adequate bloedstolling is ook voldoende hemoglobine nodig (> 5 mmol/l).
- d. Normaliter levert een transfusie van een eenheid afkomstig van 5 donoren een opbrengst op van $30-40 \times 10^9/l$ trombocyten. Volgens de richtlijn bloedtransfusie dient bij patiënten met massaal bloedverlies de trombocytenconcentratie boven de $50 \times 10^9/l$ gehouden te worden. Dit zou met één eenheid reeds bereikt kunnen worden. Omdat de patiënt bloedt, is waarschijnlijk meer nodig.
- e. De CCI is de 'corrected count increment', een maat voor de trombocytenopbrengst na transfusie (post-pretransfusie-trombocytengetal ($10^9/l$) \times lichaamsoppervlak (m^2) / (aantal toegediende trombocyten (10^{11})). Een CCI $< 7,5$ 1 uur na transfusie

of een CCI < 2,5 24 uur na transfusie kan duiden op refractairiteit. Het berekenen van de CCI is alleen zinvol bij circulatoir stabiele (= niet bloedende) patiënten. Doorgaans wordt een door bloedverlies en verdunning veroorzaakte trombopenie 'ex iuvantibus' behandeld, waarbij er naar gestreefd wordt de concentratie trombocyten boven de $50 \times 10^9/l$ te houden.

Vraag 3

Geef aan of de uitspraak juist of onjuist is (2 punten per deelvraag). Licht uw antwoord heel kort toe.

- Bij een concentratie neutrofiële granulocyten $< 0,5 \times 10^9/l$ is een nauwkeurige meting niet vereist. Een exacte waarde in die range heeft geen klinische meerwaarde.
- CD19 is een marker voor T-lymfocyten.
- Een man van 66 jaar is opgenomen wegens malaise, moeheid, koorts en nachtzweeten. Laboratoriumuitslagen: hemoglobine $4,5 \text{ mmol/l}$, MCV 101 fl , trombocyten $353 \times 10^9/l$, leukocyten $5,1 \times 10^9/l$, neutrofiële granulocyten $0,9 \times 10^9/l$, lymfocyten $2,0 \times 10^9/l$, monocytën $0,1 \times 10^9/l$, eosinofiele granulocyten $0,1 \times 10^9/l$. Bij de microscopische differentiatie van leukocyten werden 36 % blasten gezien. Beschrijving blasten: egaal chromatine, meerdere nucleoli, egaal blauw cytoplasma, sporadisch granula, nucleus/cytoplasma-ratio 1. Past dit beeld bij een AML?
- Bij een vrouw van 82 jaar bestaat al langere tijd malaise. Zij heeft een bleke huid. Verder g.b., geen organomegalie. Laboratoriumuitslagen: hemoglobine 4 mmol/l , erythrocyten $2,05 \times 10^{12}/l$, MCV 97 fl , trombocyten $55 \times 10^9/l$, leukocyten $3,5 \times 10^9/l$, neutrofiële granulocyten $1,7 \times 10^9/l$, lymfocyten $1,2 \times 10^9/l$, monocytën $0,5 \times 10^9/l$, eosinofiele granulocyten $0,1 \times 10^9/l$. Beschrijving erythrocytenmorfologie: anisocytosis, ovalocyten, traandruppelcellen. Beschrijving leukocytenmorfologie: pseudo-Pelger-Huët-cellen en hypogranulatie. Bij deze patiënte moet flowcytometrie worden uitgevoerd alvorens een diagnose te kunnen stellen.
- Uit een EDTA-bloedmonster dat 24 uur oud is wordt een bloeduitstrijkpreparaat gemaakt. Bij de beoordeling moet men o.a. rekening houden met meer vacuolisatie in de segmentkernige granulocyten.
- Na splenectomie kan het aantal erythrocyten met insluitels in perifere bloed toenemen.
- Immunologisch onderzoek kan helpen om een onderscheid te maken tussen een chronische lymfatische leukemie en een mantelcellenlymfoom.
- Bij een anemie bij chronische ziekte is het kleurbaar ijzer in de erythroblasten verlaagd.
- De therapeutische range voor de INR is 2,5 tot 5,5 volgens de Federatie van Nederlandse Trombose-diensten.
- De anemie bij chronisch nierfalen wordt veroorzaakt door een verhoogde afbraak van de erythrocyten.

Antwoorden vraag 3

- Onjuist. Beslisgrenzen voor het aanpassen van het infectiebeleid liggen in dit gebied en een nauwkeurige meting is daarom belangrijk.
- Onjuist. CD-19 is een marker voor B-lymfocyten.
- Juist. Kliniek, laboratoriumuitslagen en beschrijving van de blasten kunnen bij een acute leukemie passen, mogelijk myeloïd. Het aantal trombocyten is overigens meestal verlaagd.
- Onjuist. Deze mevrouw heeft een pancytopenie met dysplasie van de rode en witte bloedcellen, mogelijk een myelodysplastisch syndroom. Immunofenotypering van de cellen in het perifere bloed draagt niet bij aan het stellen van deze diagnose.
- Juist. De vacuolisatie in cellen neemt toe. Verder neemt de korreling af en treden met name in de lymfocyten kernafwijkingen op (klieven, klaverbladstructuur).
- Juist. De milt vervult een belangrijke functie bij de verwijdering van cellen met insluitels uit de circulatie. Rode bloedcellen met 'Howell-Jolly bodies' (kernresten) zijn aantoonbaar na splenectomie.
- Juist. Er is een heel specifiek immunologisch onderscheid.
- Juist. Er is een ijzerverwerkingsstoornis, d.w.z. een toename van de hoeveelheid ijzer in de macrofagen, die maar matig wordt gemobiliseerd door een stoornis in de afgifte aan erythroblasten.
- Onjuist. Afhankelijk van de indicatie wordt de patiënt ingedeeld in een hoge (INR 3,0 - 4,0) of lage intensiteitsgroep (INR 2,5 - 3,5).
- Onjuist. De anemie wordt veroorzaakt omdat er onvoldoende aanmaak is door verminderde beenmergfunctie en de te lage erytropoëtinespiegel. Er is dus geen compensatie van de hemolyse mogelijk.

Vraag 4

Tim, een jongetje van 7 jaar, wordt naar de kinderarts verwezen wegens een al enkele maanden bestaande lichte geelzucht. Lichamelijk onderzoek levert behalve licht gele sclerae en een geringe splenomegalie geen bijzonderheden op. In de familie komt geen geelzucht voor. Volgens Tims moeder is hij na zijn geboorte niet geel geweest. Tim heeft in de afgelopen winter tweemaal griep gehad, waarvan eenmaal zo flink dat hij een week in bed moest blijven. Het laboratoriumonderzoek laat de volgende resultaten zien: hemoglobine $7,9 \text{ mmol/l}$ (7,1 - 9,6), MCV 94 fl (74 - 92), erythrocyten $3,7 \times 10^{12}/l$ (4 - 5,5), trombocyten $87 \times 10^9/l$ (150 - 400) en leukocyten $9,5 \times 10^9/l$ (4,5 - 13,5) met een normale differentiatie. Bilirubine is $32 \mu\text{mol/l}$ (5 - 20) en LD 765 U/l (170 - 675). Ter aanvulling vraagt de kinderarts onderzoek aan naar hemolyse. Hier komen de volgende gegevens naar voren: reticulocyten $510 \times 10^9/l$ (100 - 300), hapto-globine $< 0,05 \text{ g/l}$ (0,3 - 2,0), hemoglobine-elektroforese geen afwijkingen, directe antiglobulinetest 4+ met uitsluitend IgG op de erythrocyten. De 'acidified glycerol lysis time', een test op osmotische fragiliteit van erythrocyten, bedraagt 33 sec ($> 30 \text{ min}$). In het bloeduitstrijkje worden veel sferocyten gezien.

De kinderarts belt u voor overleg. Hij interpreteert de resultaten als auto-immuunhemolyse (positieve directe antiglobulinetest) en hereditaire sferocytose (sterk verkorte AGLT), maar deze combinatie lijkt hem echter veel te onwaarschijnlijk.

- Bent u het eens met zijn interpretatie? Waarom wel of waarom niet.
- Leg uit, waarom sferocyten een afwijkend resultaat geven in een osmotische resistentietest.
- Kunt u een hereditaire sferocytose biochemisch onderscheiden van een verworven sferocytose? Licht uw antwoord toe.
- Verwacht u in het algemeen een toename of afname van de ferritineconcentratie door een anemie t.g.v. een chronische hemolyse en waarom?
- Heeft u een verklaring voor de trombopenie en welk vervolgonderzoek adviseert u?

Antwoorden vraag 4

- De auto-immuunhemolyse staat vast. De verkorte AGLT past prima bij sferocytose, maar deze hoeft niet perse erfelijk te zijn. Ook een verworven sferocytose, in het geval van Tim geïnduceerd door de auto-antistoffen, geeft een gestoorde osmotische resistentie. Beide bevindingen kunnen dus heel goed passen bij auto-immuunhemolyse alleen.
- In zo'n test wordt onderzocht hoeveel osmotische druk er nodig is om erythrocyten te laten lyseren. Een normale, biconcave erythrocyt is in staat, in een hypo-osmotisch milieu relatief veel water op te nemen omdat zijn volume/oppervlakte-ratio laag is. Een sferocyt daarentegen, heeft door verlies van membraanoppervlakte een veel hogere volume/oppervlakte-ratio en kan daardoor nauwelijks nog water opnemen zonder te lyseren.
- De concentratie van spectrine, een van de eiwitten van het cytoskelet van de erythrocyt, is verlaagd in een groot deel van, doch niet alle, patiënten met hereditaire sferocytose. Alleen DNA-onderzoek kan met zekerheid het erfelijke karakter van sferocytose vaststellen. Dit is niet eenvoudig omdat er mutaties in minstens 5 genen zijn beschreven, die tot sferocytose leiden (spectrine, ankyrine, band 4.1 etc). De klinische presentatie van hereditaire sferocytose is weliswaar nogal variabel, maar binnen een familie relatief constant; dit kan helpen om de diagnose hereditaire sferocytose aannemelijk te maken.
- Bij een hemolytische anemie zal de absorptie van ijzer zijn toegenomen en kan niet alle ijzer die bij de hemolyse vrijkomt worden hergebruikt. Een toename in de hoeveelheid voorraadjijzer en een hogere ferritineconcentratie is het gevolg.
- Verbruik van de trombocyten t.g.v. auto-immuunantistoffen lijkt voor de hand liggend. Andere oorzaken van een trombopenie (DIS, aanmaakstoornis, splenomegalie) zouden uitgesloten moeten worden met stollingsonderzoek en beenmergonderzoek. Voornamelijk is dit onderzoek niet nodig en volstaat het om het aantal trombocyten te vervolgen. De bepaling van trombocytenantistoffen heeft een beperkte klinische waarde en een hoge prijs.

Vraag 5

Een 39-jarige man met een aangeboren klepafwijking wordt opgenomen met een hersenbloeding of herseninfarct.

Bij opname werden de volgende laboratoriumwaarden gevonden: hemoglobine 15,0 mmol/l (8,5 - 11), trombocyten $150 \times 10^9/l$ (150 - 400), PT 67 sec (9 - 13) / INR 9,1, APTT > 100 sec (22 - 33), D-dimeer 0,63 mg/l (< 0,5), fibrinogeen 3,2 g/l (2 - 4) en licht gestoorde leverfunctie. Herhaling van het labonderzoek leverde vergelijkbare waarden op.

- Kunt u de uitslagen van de stollingstesten verklaren in het licht van de klinische presentatie? Laat de hoge hemoglobineconcentratie bij de beantwoording nog buiten beschouwing.
- Zou de verhoogde hemoglobineconcentratie van invloed kunnen zijn op de resultaten van de stollingstesten en op wat voor wijze?
- Welke maatregelen bij de bloedafname zijn van belang voor stollingsbepalingen zoals de APTT?
- Is een trombo-embolisch incident uit te sluiten bij een normaal D-dimeergehalte?
- Welke laboratoriumbepalingen kunnen behulpzaam zijn bij het onderscheiden van een secundaire polycythemie en een polycythemia vera?

Antwoorden vraag 5

- De verlengde PT en APTT ten gevolge van een stofactortekort kunnen een bloedingsneiging veroorzaken. De licht gestoorde leverfunctie is waarschijnlijk geen verklaring voor de sterk verhoogde PT en APTT. Een verbruikscoagulopathie is mogelijk gezien de wat verhoogde D-dimeertest, de verlengde PT en APTT en de laag normale concentratie trombocyten. De sterke verlenging van de stolltesten staat echter niet in verhouding tot de licht verhoogde D-dimeertest en de concentratie trombocyten. Mogelijk spelen orale anticoagulantia een rol. Als orale antistolling gebruikt wordt is een hersenbloeding t.g.v. doorgesloten antistolling een goede verklaring.
- De citraatconcentratie in het verminderde plasma-volume is aanzienlijk hoger dan gebruikelijk (> 2 maal) en dit kan een verklaring zijn voor de verlengde stoltijden. Eventueel bloed laten afnemen in minder citraat.
- Vulling buis (citraatconcentratie), liever niet eerste buis (tromboplastisch materiaal) behalve INR, snel verwerken materiaal, liefst ongestuwd afnemen, niet afnemen in de arm met een lopend (heparine)infuus.
- De sensitiviteit van een kwantitatieve D-dimeertest voor een DVT en longembolie is 90 - 100 %. In combinatie met de klinische waarschijnlijkheid is DVT/longembolie uit te sluiten. Voor het uitsluiten van arteriële trombo-embolische incidenten is de D-dimeertest niet geschikt.
- Bij een secundaire polycythemie wordt de verhoging van de hemoglobineconcentratie veroorzaakt door een insufficiënte zuurstoftransportcapaciteit (hart, long, Hb-varianten), die leidt tot een verhoogde erytropoëtine spiegel en een verhoogde

aanmaak van rode bloedcellen. De zuurstofsaturatie is verlaagd en de serumerythrocytineconcentratie hoog t.o.v. de situatie bij een polycythemie vera. Overige bepalingen die kunnen bijdragen aan het stellen van de diagnose zijn o.a. trombocytconcentratie, leukocytenconcentratie, beenmergonderzoek, met cytogenetisch onderzoek, LAF-score en serum vitamine-B12-concentratie.

Vraag 6

Een vrouw van 28 jaar is doorverwezen naar de gynaecoloog voor een al lang bestaande menorrhagie. Twee van haar zussen hebben hier ook last van.

- Welke stollingstesten stelt u in dit geval minimaal voor als een screening naar stollingsafwijkingen?
- Er is vervolgonderzoek gedaan naar de ziekte van Von Willebrand en de volgende uitslagen zijn gevonden: VWF:Ag 60 % (50 - 150), VWF:ristocetinefactoractiviteit 65 % (40 - 250). Wat is de functie van ristocetine bij de bepaling van de VWF:Rcofactoractiviteit?
- Is met deze uitslagen de ziekte van von Willebrand uit te sluiten? Waarom wel of niet?
- Wat is de betekenis van een analyse van VWF-multimeren bij het vermoeden van een trombotische trombocytopenische purpura?
- In hoeverre is de concentratie van von-Willebrand-factor bij zwangere anders dan bij niet-zwangere?

Antwoorden vraag 6

- PT, APTT, trombocyt en in dit geval trombocytfunctieonderzoek i.v.m. mogelijke ziekte van von Willebrand. De bloedingstijd is te ongevoelig als screening en de waarde van ander globale testen staat niet goed vast. Meting van de ristocetinecofactoractiviteit is mogelijk. Gezien de anamnese is uitgebreid onderzoek naar de ziekte van von Willebrand direct aangewezen.

- Gewassen en gefixeerde trombocyten worden geïncubeerd met patiëntenplasma of referentieplasma en (het als antibioticum uit de handel genomen) ristocetine. Het ristocetine bindt aan de VWF en bewerkstelligt een confirmatieverandering zodat binding aan de trombocyt via de glycoproteïne-Ib-receptor mogelijk wordt. De agglutinaties wordt gemeten in een aggregometer.
- Ondanks het feit dat de gevonden waarden binnen het referentiewaardengebied vallen is de ziekte van von Willebrand niet uit te sluiten. Vanwege de grote intra-individuele spreiding moeten de testen twee tot drie maal herhaald worden.
- Verminderde 'VWF cleaving proteïne' leidt tot ultragrote multimeren, een verhoogde stolactiviteit en TTP.
- Tijdens de zwangerschap is sprake van een toestand van hypercoagulabiliteit door verhoging van verschillende stofactoren. Vooral aan het eind van de zwangerschap (stress) is de concentratie von-Willebrand-factor flink verhoogd.

Tabel. Referentiewaarden (volwassenen), indien niet vermeld bij de vraag.

Bepaling	Referentiewaarden	Eenheid
Hemoglobine (m)	8,5 - 11,0	mmol/l
(v)	7,5 - 10,0	mmol/l
MCV	80 - 100	fl
Erythrocyten (m)	4,2 - 5,6	$\times 10^{12}/l$
(v)	3,8 - 5,2	$\times 10^{12}/l$
Leukocyten	4,0 - 11,0	$\times 10^9/l$
Neutrofielen	2,0 - 7,0	$\times 10^9/l$
Eosinofielen	0,05 - 0,35	$\times 10^9/l$
Basofielen	0,0 - 0,1	$\times 10^9/l$
Lymfocyten	1,0 - 3,5	$\times 10^9/l$
Monocyten	0,2 - 0,8	$\times 10^9/l$
Trombocyten	150 - 400	$\times 10^9/l$