

## RESULTATEN EN BESPREKING CASUS MEI 2012 SECTIE STOLLING SKML

### **Beschrijving van de casus**

Een 23-jarige vrouw wordt door de huisarts verwezen naar de SEH voor verder onderzoek i.v.m. pijn op de borst vastzittend aan de ademhaling. Zij is sinds 5 dagen terug uit Australië, waar ze gedurende 3 maanden een backpack trip heeft gemaakt. Bij lichamelijk onderzoek wordt ook een wat pijnlijk en enigszins verdikt rechter bovenbeen gevonden. Patiënte vertelt dat vanwege een forse nabloeding na tonsillectomie en omdat een neef van haar (zoon van een broer van haar vader) bekend is met een ernstige vorm van hemofilie A, bij haar in het verleden stollingsonderzoek is uitgevoerd. Voor zover ze zich kan herinneren zijn daar toen geen afwijkingen bij gevonden. De medische voorgeschiedenis vermeldt verder geen bijzonderheden. Bij verder doorvragen vertelt ze dat haar moeder kort na de geboorte van haar jongere broer trombose heeft gehad en dat een oudere broer van haar moeder op jonge leeftijd (circa 40 jaar) is overleden. Zij weet niet precies waaraan, maar 'mogelijk had het met het hart te maken', omdat hij ook pijnklachten op de borst had.

Op basis van deze anamnese en het lichamelijk onderzoek besluit de dienstdoende assistent direct verder onderzoek uit te voeren, waaronder een (multislice) CT-scan van de thorax en een compressie echografie van het rechterbeen. Hierbij worden zowel een diep veneuze trombose van de vena femoralis in het rechterbeen gevonden als een longembolie. N.a.v. deze bevindingen overweegt hij stollingsonderzoek bij het laboratorium aan te vragen.

### *Vraagstelling*

- Welk advies zou u willen geven voor het uit te voeren stollingsonderzoek?
- Wat zijn de resultaten van het door u uitgevoerde stollingsonderzoek?
- Wat is uw conclusie m.b.t. de resultaten van het uitgevoerde onderzoek (voor zover mogelijk gezien de door u uitgevoerde testen)?

Als aanvullende gegevens kunt u ervan uitgaan dat het aantal trombocyten en de functie van de trombocyten normaal zijn. Eventueel door u geadviseerd moleculair biologisch onderzoek is in het toegezonden materiaal niet mogelijk.

### **Bespreking van de casus**

Bij patiënte is in het verleden stollingsonderzoek uitgevoerd vanwege een forse nabloeding na tonsillectomie en omdat een neef van haar hemofilie A heeft. De moeder van deze neef moet dus draagster hemofilie A zijn geweest. Echter de moeder is geen familie van patiënte. Dit zou dus geen reden moeten zijn geweest voor stollingsonderzoek bij patiënte.

Patiënte heeft nu een uitgebreide veneuze trombo-embolie: zowel een diep veneuze trombose in het been als een longembolie. De vraag van de assistent was of daarom trombofilie onderzoek bij deze patiënte geïndiceerd is. De CBO Richtlijn 'Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose' uit 2008 geeft aan dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat de aanwezigheid van trombofilie noopt tot een ander beleid t.a.v. de duur van de antistolling en dat er daarom ook geen reden is bij patiënten met VTE onderzoek te doen naar erfelijke trombofilie risicofactoren. Deze aanbeveling is m.n. gebaseerd op het feit dat patiënten met de heterozygote vorm van factor V Leiden geen verhoogd risico hebben op een recidief trombose. Dezelfde richtlijn geeft echter aan dat trombofilie wel een extra risicofactor is voor het ontwikkelen van trombose bij de chirurgische patiënt en daarom de tromboseprofylaxe moet worden aangepast. Ook kan trombofilie invloed hebben op behandeling tijdens zwangerschap/kraambed. De praktijk in Nederland en zeker buiten Nederland is dat zeker bij jonge patiënten met een duidelijk familiair belaste trombose anamnese (zoals bij deze patiënte)

onderzoek wordt uitgevoerd naar zowel erfelijke als verworven trombofilie risicofactoren. De voorstanders om dit onderzoek wel uit te voeren geven aan dat voor erfelijke deficiënties van bijv. antitrombine en proteïne C nooit is aangetoond dat het recidief risico niet verhoogd is en dat er aanwijzingen zijn dat dit wel het geval is. De vraag of het zinvol is om trombofilie onderzoek uit te voeren bij deze patiënte blijft daarom discutabel. Strikt genomen zou u de assistent moeten adviseren geen trombofilie-onderzoek uit te laten voeren.

In deze casus is dat echter wel gebeurd. Het materiaal voor dit onderzoek werd afgenomen voordat gestart werd met de behandeling met anticoagulantia. Ook dat is discutabel. Materiaal afgenomen tijdens de acute fase van de VTE zou door verhoogd verbruik kunnen leiden tot vals verlaagde concentraties van bijv. antitrombine, proteïne C en S.

Bij patiënte werd een antitrombine deficiëntie gevonden van circa 47%. Ook bleek patiënte heterozygoot te zijn voor de factor II mutatie (dit kon niet worden aangetoond in het toegezonden materiaal door de afwezigheid van cellen). De antitrombine bepaling en het factor II mutatie onderzoek werden na circa een half jaar herhaald, waarbij dezelfde resultaten werden verkregen. Er bleken dus meerdere risicofactoren aanwezig voor het ontwikkelen van een veneuze tromboembolie (tijdelijke risicofactor: immobilisatie tijdens lange vlucht; en aangeboren risicofactoren). De behandelend arts besloot patiënte te behandelen met therapeutische dosering van LMW Heparine en met een vitamine K antagonist. De LMW Heparine werd gestopt nadat de INR van patiënte bij twee achtereenvolgende metingen > 2,0 bedroeg. Gezien de leeftijd, belaste familieanamnese en risicofactoren, besloot de behandelend arts patiënte een jaar te behandelen met een vitamine K antagonist.

### **Bespreking van de ingezonden resultaten**

Er werden resultaten ontvangen van 77 deelnemers (*tabel 1*). In principe is er geen reden om onderzoek te doen naar een verhoogde bloedingsneiging. Veel deelnemers hebben echter wel screenend onderzoek naar een verhoogde bloedingsneiging uitgevoerd (PT, APTT, fibrinogeen) en enkele deelnemers hebben zelfs afzonderlijke stollingsfactoren bepaald. 31 deelnemers hebben een D-dimeer bepaald, allen vinden een verhoogde concentratie, hetgeen past bij een VTE. Vele deelnemers hebben geadviseerd onderzoek uit te voeren naar aangeboren of verworven trombofilie risicofactoren of hebben dit onderzoek zelf uitgevoerd. Van de 50 deelnemers die een antitrombine bepaling hebben uitgevoerd vinden 49 een verlaagde waarde en 1 deelnemer een normaal resultaat. De gemiddelde gerapporteerde antitrombine activiteit was 47% (range: 34% – 57%). Toch waren er 5 deelnemers die “neen” hebben aangekruist bij de mogelijke conclusie “antitrombine deficiëntie” (*tabel 2*). Wij vermoeden dat bij twee van deze 5 deelnemers sprake is van een abuis omdat hun uitslagen verlaagd waren, maar bij de overige 3 waren in het geheel geen antitrombine uitslagen gerapporteerd!

Ruim 30 deelnemers hebben een proteïne C en S bepaling uitgevoerd. 1 deelnemer vond een verlaagd proteïne C (67%) en 4 deelnemers vonden een verlaagd proteïne S waarvan 2 deelnemers concludeerden dat er sprake was van een deficiëntie (57% “PS totaal” respectievelijk 46% “PS vrij”). Eén van deze twee deelnemers merkte op dat “patiënte twee erfelijke risicofactoren voor trombose heeft...”. De gemiddelde gerapporteerde waarden voor “PS totaal” en “PS vrij” waren 69% (n=8) respectievelijk 75% (n=23). Deze gemiddelde waarden liggen binnen de gepubliceerde referentie-intervallen (Dykes et al. Br J Haematol 2001; 113:636-41). Vier deelnemers hebben aangegeven dat er sprake was van diffuse intravasale stolling. Eén van deze deelnemers vond een verlaagd fibrinogeen gehalte van 1,61 g/l, terwijl het gemiddelde gerapporteerde gehalte 2,4 g/l (n=37) was. De andere drie deelnemers vonden ofwel een verlengde PT en/of APTT en verhoogde D-dimeer.

Enkele deelnemers hebben niet aangegeven of een uitslag normaal, verhoogd, of verlaagd was. Hierdoor is de som van de betreffende aantallen niet altijd 100%. Er waren 5 deelnemers die een mengproef APTT hebben uitgevoerd. Bij 4 van de 5 werd een normale waarde gerapporteerd, maar één deelnemer kon geen conclusie trekken. Overigens had één van de 5 deelnemers een normale APTT met het onverdunde plasma, maar vond het toch nodig een mengproef APTT uit te voeren (reden niet duidelijk). Er was één deelnemer met een verlengde PT die vervolgens een mengproef PT heeft uitgevoerd maar hieruit geen conclusie heeft getrokken. Een paar deelnemers hebben de door hen waargenomen verlengde PT of APTT toegeschreven aan mogelijke antistollingsbehandeling van de patiënte, hoewel dit niet in de casusbeschrijving werd vermeld. Wij denken dat de mogelijk geringe verlenging van de PT en APTT het gevolg is van de bereiding en het vriesdrogen van het plasma (artefact).

**Tabel 1. Resultaten m.b.t. aantal geadviseerde en/of uitgevoerde testen. Ontvangen formulieren: 77**

Test	Geadviseerd (aantal)	Uitgevoerd (aantal)	Normaal (aantal)	Verhoogd (aantal)	Verlaagd (aantal)
PT	43	60	49	11	-
INR	21	34	33	1	-
APTT	46	66	51	14	-
Fibrinogeen	23	38	35	-	2
D-dimeer	23	31	-	31	-
Trombinetijd	3	3	3	-	-
Mengproef APTT	4	5	4	-	-
Mengproef PT	-	1	-	-	-
Factor II	1	1	1	-	-
Factor X	1	1	1	-	-
Factor VII	1	1	1	-	-
Factor VIII	6	11	10	-	1
Factor IX	-	1	1	-	-
Factor XI	-	1	1	-	-
Factor XII	-	-	-	-	-
VWF-activiteit	-	1	1	-	-
VWF-antigeen	-	2	2	-	-
Antitrombine	46	50	1	-	49
Proteïne C	45	35	34	-	1
Proteïne S totaal	25	8	6	-	2
Proteïne S vrij	31	23	21	-	2
Lupus anticoagulans	38	24	22	-	-
Anti-cardiolipine antistoffen	24	7	7	-	-
Anti-β <sub>2</sub> GP 1 antistoffen	22	4	4	-	-
Factor V Leiden mutatie	34	2	1	-	-
Factor II mutatie	31	-	-	-	-
Remmer stollingsfactor	-	-	-	-	-
APC-resistance	12	14	12	-	2
PCP screening	1	1	-	-	1

**Tabel 2. Conclusies van deelnemers m.b.t. verkregen resultaten**

	Ja	Neen	Geen conclusie mogelijk
Patiënte heeft waarschijnlijk geen afwijkingen m.b.t. hemostase	5	30	7
Deficiëntie stollingsfactor(en) ..... (geef aan welke)	-	20	12
Antistoffen (remmer) aanwezig tegen stollingsfactor(en)	-	18	14

..... (geef aan tegen welke stollingsfactor)			
Patiënte heeft hemofilie A	-	27	9
Patiënte is waarschijnlijk draagster hemofilie A	-	19	16
Patiënte heeft waarschijnlijk de ziekte van von Willebrand	-	20	13
Deficiëntie antitrombine	44	5	8
Deficiëntie Proteïne C	-	23	15
Deficiëntie Proteïne S	2	16	21
Er is sprake van diffuse intravasale stolling	4	26	7
Trombose en/of longembolie	2	-	-

### Opmerkingen van deelnemers (Opsomming; geen laboratoriumnummers)

1. Advies: Antitrombine herhalen na 12 weken.
2. Curieuze casus omdat in acute fase van VTE evt. trombofilie onderzoek niet betrouwbaar kan worden uitgevoerd (verworven deficiënties) en er geen volledig trombofilie onderzoek kan plaatsvinden door ontbreken cellen/DNA en PVP t.b.v. LAC-onderzoek. Bovendien zou er al behandeling gestart moeten zijn (DVT + LE!), hetgeen assays extra zou beïnvloeden, maar niet het geval lijkt te zijn gelet op normale INR en APTT. Verhoogde D-dimeren passen bij VTE. Daarnaast heeft volgens de CBO richtlijn 2008 en Middeldorp et al, 2011 de trombofilie-status doorgaans geen effect op de behandeling, dus weinig zinvol onderzoek. Volledigheidshalve en als extra check op kwaliteit van bepalingen zijn 6 relevante factoren bepaald, waaruit een AT-deficiëntie blijkt, die ook verworven kan zijn.
3. Mogelijk factor V Leiden mutatie.
4. Licht verlengde APTT, toch eerst mengproef ingezet > normaliseert > deficiëntie factor 8, 9, 12? Gezien de DVT ook fosfolipiden onderzoek.
5. Advies: bij patiënt uitvoeren Factor V Leiden en protrombine genmutatie.
6. In de casus is sprake van uitgelokte trombose/longembolie na lange vliegreis. Mogelijk speelt erfelijke trombofilie een rol gezien de familieanamnese. Echter het antistollingsbeleid wordt daar niet door beïnvloed en uitslag erfelijke trombofilie heeft dus geen consequenties. Het verhaal over hemofilie A is een dwaalspoor, afkomstig uit andere tak van de familie. Advies: geen indicatie voor stollingsonderzoek.
7. PT is licht verlengd. Trombo's normaal. PT herhalen, indien wederom verhoogd: dan antistollingsmedicatie uitsluiten, want medicatie stoort: factor II, VII, IX, XI, prot C en S. APTT is normaal. D-dimeer is verhoogd. Zwanger en/of trombose? Bij trombose: radiologie. Advies voor verder onderzoek: Longembolie behandelen en eventueel herhalen PT. Trombofiliepakket inzetten na een paar maanden en zonder antistollingsmedicatie: prot C, prot S, ATIII, FVLeiden screening/DNA en II mutatie, lupus. NB: CT-scan en compressie echografie zijn uitgevoerd, voordat stollingsonderzoek (D-dimeer) is ingezet. Dit lijkt de omgekeerde weg.
8. Patiënte heeft waarschijnlijk een longembolie vanwege antitrombine deficiëntie en lange vliegreis. Hemofilie komt niet in haar familie voor maar de moeder van haar neef is draagster van hemofilie A.
9. Combinatie van een aantal trombofiliefactoren: AT laag, lange vliegreis, pil gebruik?

10. ATIII deficiëntie mogelijk (hetzij verworven hetzij aangeboren). Advies: onderzoek over 6 weken herhalen.
11. Alle beschikbare testen uitgevoerd. Normaliter geen testen op basis van duidelijke anamnese en bewezen DVT + LE.
12. Onderzoek passend bij ATIII deficiëntie. Trombofiliepakket bij jonge vrouw: aanwezigheid/afwezigheid trombofiliefactor heeft consequenties voor antistollingsbeleid tijdens zwangerschap en/of kraambed.
13. Antitrombine in rustige fase herhalen.
14. Gezien het klinische beeld van nu, de diepe veneuze trombose en longembolie, is er een tromboseneiging aanwezig. Waarschijnlijk uitgelokt door de lange vliegreis in combinatie met het lage antitrombine en de licht verlaagde APC-resistentie. Mogelijk dat hier ook een remmer nog een rol speelt; de mengproef gaf hierover geen uitsluitel. Op ons laboratorium zal de licht verlaagde APC-resistentie nog bevestigd moeten worden met het bepalen van de factor V Leiden. Dus advies om nog te bepalen: a) Lupus anticoagulans, anti cardiolipine en anti-B2GP antistoffen; b) Bevestiging van de APC-resistentie door het bepalen van de factor V Leiden. Gezien het klinische beeld in het verleden, de nabloeding na de tonsillectomie, en de licht verlengde APTT en de dubieuze mengproef is een hemofilie, mogelijk draagster van hemofilie en/of de ziekte van Von Willebrand niet uitgesloten. Dus advies om nog te bepalen: a) PFA; b) Stollingsfactor 8; c) Von Willebrand ag en co-factor.
15. Mogelijk AT deficiëntie: herhalen ter bevestiging!
16. DVT bevestigd. Stollingsstatus normaal > geen verder onderzoek.
17. In rustige fase PFA en VWF-activiteit bepalen.
18. Waarschijnlijk erfelijke ATIII-deficiëntie, waarmee de familiale trombose geschiedenis te verklaren is. Licht verlengde APTT kan duiden op een Lupus anticoagulans aanwezigheid, deze test zou opgestuurd moeten worden naar Sanquin. Indien bevestigd, dan is de verlaagde Proteïne C Pathway-screening te verklaren. Indien niet bevestigd dan zal de vervolgtesten Proteïne C, S en factor V Leiden bepaald moeten worden door Sanquin.
19. Indien de trombose opgeheven is opnieuw testen! Dus in stabiele fase testen.
20. Aanwezigheid hereditaire trombofilie (AT def.)
21. AT3 is laag t.g.v. verbruik. AT3 en FVIII bepalen na herstel.
22. Beeld past bij een (heterozygote) antitrombine deficiëntie.
23. Eerste VTE bij 23-jarige vrouw (belaste familie anamnese) > therapie 6 maanden antistollen (dit is onafhankelijk van eventuele afwijkende bevindingen bij trombofilie onderzoek). Advies: geen trombofiliepakket geïndiceerd. Als patiënt hier erg op aandringt eventueel akkoord gaan met inzetten trombofiliepakket (AT, PC, PS, Lupus).
24. Licht verlengde stoltijden waarschijnlijk door gebruik antistolling bij pat.
25. Het is onverstandig om dit stollingsonderzoek af te nemen in de acute fase.
26. DVT aantoonbaar (D-dimeer verhoogd + echografie). LAC bepalen i.v.m. duur therapie.

27. Proteïne C en S en AT kan eigenlijk niet bepaald worden in de acute fase. Voor een definitieve uitslag dienen deze onderzoeken herhaald te worden. Trombose mogelijk op basis van antitrombine deficiëntie.
28. Geen D-dimeer bepaling omdat deze voor uitsluiten gebruikt wordt, niet ter bevestiging.
29. Voor start Vit K-therapie: inzetten throbolyse pakket zoals aangegeven (eventueel onderzoek, wanneer stabiel ingesteld).
30. Patiënte heeft twee erfelijke risicofactoren voor trombose (ATIII def en Prot S def) en heeft na een lange vlucht (extra risico) een diepe veneuze trombose ontwikkeld met daarop een longembolie.
31. Eventueel d-dimeer, maar niet gedaan omdat de (multislice) CT-scan een diep veneuze trombose aantoonde als ook een longembolie.
32. Bij deze 23-jarige patiënte met in de voorgeschiedenis een nabloeding na een tonsillectomie, waarbij bij stollingsonderzoek geen afwijkingen zijn gevonden, is tijdens deze acute presentatie met een DVT/LE geen uitgebreid stollingsonderzoek geïndiceerd. De ingezette PT en APTT zijn niet afwijkend, maar dienen in de context van de klachten geïnterpreteerd te worden. Een mogelijk milde hemofilie A is thans niet uit te sluiten door een mogelijke verhoging van FVIII als gevolg van de stress/acute fase. Een LAC of remmer is niet aannemelijk gezien de niet verlengde APTT. Aanvullend onderzoek naar mogelijke trombofilie factoren is vooralsnog niet geïndiceerd, aangezien dit de eerste DVT/LE betreft, welke het beleid niet zal beïnvloeden. Echter, gezien de verdachte familieanamnese en de jonge leeftijd van de patiënte, is op een later moment (na de behandeling) onderzoek naar trombofilie factoren gewenst, daar antistolling tijdens de zwangerschap op basis van de bevindingen geïndiceerd kan zijn.
33. Verlaagd AT3 + verhoogd d-dimeer passend bij verbruik bij (DIC en/of) trombose in acute fase. AT herhalen in rustig vaarwater: wellicht ook aangeboren AT deficiëntie.
34. Nog aanvullend onderzoek: prot S, fact. V Leiden & Fact II mut. Evt. lupus onderzoek > aptt is gemeten met reagens dat niet gevoelig is voor lupus (maar fVIII gevoelig).
35. Onderzoek in rustige fase herhalen, PT is nu licht verlengd, verbruik? Antitrombine deficiëntie kan dan bevestigd worden.
36. APC resistentie normaal, daarmee is factor V Leiden uitgesloten.
37. Op grond van routine stollingsbepalingen eerst FVIII, Prot C, Prot S en antitrombine bepalen, daarna eventueel FV Leiden mutatie.
38. Trombofiliepakket ingezet met aanvullend D-dimeren uit nieuwsgierigheid (DVT al bevestigd); marginaal PTT en aPTT beschouwd als artefact.