

Casuïstiek

Een lupus anticoagulans met bijzondere eigenschappen

M.J.W. JANSSEN, E.J. van den DOOL en F. BERENDS

Deze casus betreft een patiënt met een geïsoleerde PT-verlenging, welke blijkt te berusten op de aanwezigheid van het lupus anticoagulans (LAC). De meest bijzondere eigenschap van het LAC bij deze patiënt is de wisselende invloed op de bepaling van stollingsfactoren bij gebruik van diverse recombiplastinereagentia.

Trefwoorden: casuïstiek, hemostase, stolling, lupus anticoagulans

Onlangs ontvingen wij van een ziekenhuis elders een aanvraag voor aanvullend stollingsonderzoek. Het betrof een pre-operatief onderzoek bij een 57-jarige vrouw, bekend met een marginale zenuwlymfom, bij wie binnenkort een splenectomie zou worden verricht. De patiënte had verder een blanco voorgeschiedenis. Bij het laboratoriumonderzoek elders werd behalve de reeds bekende pancytopenie een geïsoleerde PT-verlenging gevonden. De PT was 24,1 s (referentiegebied 9,9-12,5 s) en de APTT was 32 s (referentiegebied 24-39 s). Het overige laboratoriumonderzoek (o.a. nier- en leverfunctie) was niet afwijkend. De patiënt gebruikte geen orale antistolling en na vitamine-K-suppletie trad geen correctie van de PT op.

Materialen en methoden

Alle stollingstesten zijn uitgevoerd op een Electra[®] 1600C (MLA). Voor de bepaling van de PT wordt Tromborel[®] S (Dade Behring) gebruikt; voor het bepalen van de factoren II, V, VII en X wordt Hemoliance[®] Recombiplastine (Instrumentation Laboratory) gebruikt; voor de APTT en de factoren VIII, IX, XI en XII wordt Actin[®] FS (Dade Behring) gebruikt. Een lupus anticoagulans (LAC) werd aangetoond door middel van een 'verdunde PT' (dPT) gebruik makend van Innovin[®] (Dade Behring) en een 'dilute Russell's viper venom test' (dRVVT) m.b.v. LA-SCREEN[®] en LA-CONFIRM[®] (Gradipore).

Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentie: Dr. M.J.W. Janssen, Laboratorium voor Algemene Klinische Chemie, Academisch Medisch Centrum, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam.

E-mail: m.j.janssen@amc.uva.nl

Het monster werd afgenomen in een glazen Venoject[®]-buis, code VT-053SBCS07, waarvan de citraat-eindconcentratie 0,109 mol/l is. Voor de bepaling van PT, APTT en factoren werd het monster na afname 15 minuten gecentrifugeerd bij 1500 g en 18 °C. Vervolgens werd er 60 minuten gecentrifugeerd bij 2680 g en 4 °C voor de LAC-testen.

Resultaten

In Tabel 1 zijn de resultaten van het stollingsonderzoek weergegeven. In ons laboratorium werd een normale PT en een licht verlengde APTT gevonden. Factor II, V, VII en X bleken sterk verlaagd; factor VIII, IX, XI en XII waren niet afwijkend. Fibrinogeen en antitrombine werden bepaald en deze bleken niet afwijkend. Voor de bepaling van de PT wordt een ander reagens gebruikt dan voor het bepalen van factor II, V, VII en X (tabel 1).

Indien de bepaling van factor II, V, VII en X uitgevoerd werd met Tromborel[®] S en de PT met Hemoliance[®] Recombiplastine waren de resultaten geheel anders (tabel 2). De factoren bleken nu normaal en de PT was verlengd. Het laboratorium elders liet ons weten dat hun verlengde PT bij deze patiënt verkregen was met het reagens Hemoliance[®] Recombiplastine. Deze data passen het best bij de aanwezigheid van een remmer in het plasma van de patiënt. De invloed van deze remmer op de stollingstesten is afhankelijk van het gebruikte reagens.

Tabel 1. Resultaten van het laboratoriumonderzoek

Test	Reagens	Referentiewaarden	Resultaat
PT (s)	Tromborel [®] S	10,0-13,0	13,0
APTT (s)	Actin [®] FS	21-28	32
Factor II (%)	Hemoliance [®]	80-140	51
Factor V (%)	Hemoliance [®]	80-140	33
Factor VII (%)	Hemoliance [®]	80-140	45
Factor VIII (%)	Actin [®] FS	50-150	230
Factor IX (%)	Actin [®] FS	50-150	94
Factor X (%)	Hemoliance [®]	80-140	38
Factor XI (%)	Actin [®] FS	50-150	124
Factor XII (%)	Actin [®] FS	50-150	87
Fibrinogeen (g/l)		1,5-4,0	3,4
Antitrombine (%)		80-140	108

Tabel 2. PT- en factorenonderzoek met twee verschillende tromboplastinepreparaten

Test	Tromborel® S	Hemoliance®
PT (s)	13,0	19,0
Factor II (%)	96	51
Factor V (%)	114	33
Factor VII (%)	98	45
Factor X (%)	83	38

Tabel 3. Resultaten van de mengproeven; tromboplastinepreparaat: Hemoliance® Recombiplastine

Test	Pat. plasma (A)	A:B =3:1	A:B =1:1	A:B =1:3	Pool-plasma (B)
Factor V (%)	33	38	44	57	98
Factor VII (%)	45	46	51	56	110

Dat er sprake is van de aanwezigheid van een remmer blijkt ook uit mengproeven van het plasma van de patiënt met poolplasma van gezonde vrijwilligers (tabel 3). Na mengen van 1 eenheid patiëntenplasma met 3 eenheden poolplasma, normaliseerden de activiteiten van factor V en VII niet.

In tabel 4 zijn de resultaten van het onderzoek naar de aanwezigheid van een LAC weergegeven. Zowel de dPT- als de dRVVT-testen bleken positief te zijn. Karakterisering van het LAC in een gespecialiseerd onderzoeksinstituut leverde geen IgG-auto-antistoffen op, maar wel IgM-auto-antistoffen gericht tegen zowel β_2 -glycoproteïne I als protrombine. Deze eiwitten zijn de meest voorkomende antigenen waartegen een LAC gericht is.

Beschouwing

Remmers van stollingstesten kunnen divers van aard zijn; het LAC staat bekend om zijn "reagensspecificiteit". Het LAC zijn auto-antistoffen gericht tegen fosfolipide-bindende eiwitten, voornamelijk β_2 -glycoproteïne I en protrombine, en de aanwezigheid van dit anticoagulans is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombo-embolieën bij patiënten met en zonder (andere) auto-immuunziekten (1).

Kenmerkende bevindingen bij laboratoriumonderzoek bij aanwezigheid van een LAC zijn (1):

- Verlengde fosfolipide-afhankelijke screeningstesten, m.a.w. een verlengde APTT en, veel minder frequent, een verlengde PT (2, 3). Of een LAC een

verlengde stollingstest geeft is grotendeels afhankelijk van de aard en/of structuur van de gebruikte fosfolipiden in de test ("reagensspecificiteit").

- De verlengde APTT en/of PT corrigeren niet (volledig) na mengen met normaal plasma.
- Verlengde LAC-testen die corrigeren na toevoeging van trombocyten of een ander fosfolipidenpreparaat (confirmatie). Voorbeelden van LAC-testen zijn dPT, dRVVT, KCT (kaolin clotting time) en LAC-gevoelige APTT-testen zoals PTT-LA® (Roche).
- Een normale activiteit van alle stollingsfactoren.

Het LAC bij deze patiënt is in eerste instantie bijzonder omdat de remmer een sterke verlenging van de PT geeft en minder uitgesproken detecteerbaar is in de APTT. Verder is het LAC bij deze patiënt bijzonder omdat de PT alleen verlengt bij gebruik van het reagens Hemoliance® Recombiplastine en niet bij gebruik van Tromborel® S. Uit diverse studies is gebleken dat PT-testen waarbij gebruik gemaakt wordt van of Hemoliance® Recombiplastine of Tromborel® S, nauwelijks gestoord worden door de aanwezigheid van een LAC in het patiëntenplasma (4, 5). Blijkbaar zijn de aard en/of structuur van de fosfolipiden in beide reagentia toch zodanig verschillend dat het LAC van deze patiënt de PT wel verlengt bij gebruik van Hemoliance® Recombiplastine en niet verlengt bij gebruik van Tromborel® S. De meest bijzondere eigenschap van het LAC bij deze patiënt is de sterke invloed op de bepaling van stollingsfactoren, wederom alleen bij gebruik van het reagens Hemoliance® Recombiplastine. Hoogstwaarschijnlijk is de titer en/of aviditeit van de IgM-antistoffen zodanig hoog dat deze dit effect tweeweg kunnen brengen.

Om de aanwezigheid van een LAC met zekerheid vast te kunnen stellen moeten deficiënties van stollingsfactoren en de aanwezigheid van andere remmers uitgesloten worden. Deficiënties zijn bij deze patiënt uitgesloten met factorbepalingen zonder gebruik te maken van het reagens Hemoliance® Recombiplastine (tabel 2). De meest voorkomende spontaan optredende remmers, naast het LAC, zijn antistoffen tegen factor VIII, IX (verworven hemofilie) en von Willebrand-factor (verworven M. von Willebrand). Aangezien de APTT maar licht verlengd is en factor VIII en factor IX normaal zijn (tabel 1), is de aanwezigheid van deze remmers ook uitgesloten.

Bij de patiënt zijn uit het verleden geen trombo-embolische verschijnselen bekend. De splenectomie is zonder verdere complicaties (bloeding en/of trombose) uitgevoerd en de patiënt is in goede gezondheid ontslagen.

Tabel 4. Resultaten van het onderzoek naar de aanwezigheid van lupus anticoagulans

Test	Pat. plasma (A)	Poolplasma (B)	A:B = 1:1	Ratio	Interpretatie
dPT:Innovin®	64,6 s	35,9 s		64,6 / 35,9 = 1,80	positief (ratio > 1,20)
dRVVT: LA-SCREEN®	50,3 s	31,1 s	52,1 s	52,1 / 31,1 = 1,68	positief (ratio > 1,20)
dRVVT: LA-CONFIRM®	32,4 s	29,5 s		50,3 / 32,4 = 1,55	positief (ratio > 1,20)

Dankbetuiging

Hartelijk danken wij prof. dr. Ph.G. de Groot van de afdeling Haematologie-DL, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, voor het karakteriseren van het LAC en het bespreken van de casus.

Literatuur

1. Triplett DA. Many faces of lupus anticoagulants. *Lupus* 1998; 7: 18-22.
2. Arnout J, Vanrusselt M, Wittevrongel C, Vermeylen J. Monoclonal antibodies against beta-2-glycoprotein I: use as a reference material for lupus anticoagulant tests. *Thromb Haemost* 1998; 79: 955-958.
3. Arnout J, Meijer P, Vermeylen J. Lupus anticoagulant testing in Europe: an analysis of results from the first European concerted action on thrombophilia (ECAT) survey using plasma spiked with monoclonal antibodies against human β_2 -glycoprotein I. *Thromb Haemost* 1999; 81: 929-934.

4. Arnout J, Vermeylen J. Lupus anticoagulant: influence on the international normalized ratio. *Thromb Haemost* 1999; 81: 847-849.
5. Bijsterveld NR, Middeldorp S, Berends F, Büller HR. Monitoring therapy with vitamin K antagonists in patients with lupus anticoagulant: effect on different tests for INR determination. *J Thrombos Thrombol* 2000; 9: 263-269.

Summary

A lupus anticoagulant with special characteristics. Janssen MJW, Dool EJ van den, Berends F. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 281-283.

This case concerns a patient with an isolated prolongation of the PT due to the presence of a lupus anticoagulant (LAC). The most special property of this LAC is its variable influence on the tests for coagulation factors when various recombinant reagents are used.

Key-words: case reports; hemostasis; coagulation; lupus anticoagulant.

Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 283-288

Een peuter met gelaatsafwijkingen en een opeenstapeling van klachten in de eerste twee levensjaren

P.M.W. JANSSENS¹, W. BRUSSEL¹ en R.A. WEVER²

Een patiënt wordt gepresenteerd, die de eerste twee levensjaren diverse medische problemen had die ogenschijnlijk los van elkaar stonden. De combinatie van deze medische problemen, tezamen met de kenmerkende dysmorphe gelaatsafwijkingen, leidde tot de overweging van een syndroom, zij het relatief laat. Hij bleek uiteindelijk de ziekte van Hurler te hebben. Deze ziekte, ook wel mucopolysaccharidose type I genaamd, wordt veroorzaakt door deficiëntie van het lysosomale enzym α -iduronidase. De α -iduronidase-activiteit in leukocyten van de patiënt was minder dan 1% van die bij controlepersonen. De kliniek, diagnostiek, biochemie en pathogenese van de ziekte van Hurler worden besproken.

Trefwoorden: casuïstiek, mucopolysaccharidose, lysosomale stapelingsziekte, Hurler

Presentatie en kliniek

De patiënt die wij beschrijven betreft het tweede kind, een jongetje, van niet-consanguïne ouders, dat

Klinisch Chemisch Laboratorium en afd. Kindergeneeskunde, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem¹ en Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen²

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem. E-mail: pjanssens@alysis.nl.

werd geboren na een ongecompliceerde zwangerschap. In de familie kwamen geen erfelijke ziekten of stofwisselingsziekten voor. Na een geslaagde thuisbevalling werd het kind kortdurend opgenomen in verband met lichte respiratoire insufficiëntie en verdenking op meconiumaspiratie. Na behandeling met extra zuurstof en antibiotica trad voorspoedig herstel op.

Rond de leeftijd van 6 maanden werd opgemerkt dat het kind een te sterke toename van de schedelomtrek had. Klinisch waren er daarbij geen tekenen van verhoogde druk in de hersenen. MRI van de hersenen op de leeftijd van 7 maanden toonde wijde zijventrikels en derde ventrikel, met een vierde ventrikel die normaal van proportie was, een beeld geduid als hydrocefalie zonder tekenen van drukverhoging. De testen op congenitale infecties als mogelijke verklaring voor de hydrocefalie (cytomegalovirus en toxoplasmose) bleken negatief. Als oorzaak voor de hydrocefalie werd verondersteld dat deze mogelijk het gevolg was van een resorptieprobleem of aquaductstenose. Ter behandeling vond ventrikeldrainage plaats. Alhoewel de indruk bestond dat hierna de motorische ontwikkeling op gang begon te komen, waarbij er op een gegeven moment zelfs gesproken werd van een alerte, vrolijke jongen, scoorde het kind op een leeftijd van 14 maanden toch een ontwikkelingsleeftijd van 10 maanden. Er was dus ontegenzeggelijk sprake van psychomotorische retardatie. Bij lichamelijk onderzoek werd een wisselende nystagmus gezien; er waren geen af-