

37. Doornebal J, Bijlsma R, Brouwer RM. Een onbekende, maar potentieel ernstige bijwerking van protonpompremmers: hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: A711.
38. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesiëmie due to use of proton pump inhibitors - a review. *Neth J Med* 2009; 67: 169-172.

Summary

Broeren MAC, Vader HL. Hypomagnesiëmie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2010; 35: 152-156.

Magnesium is an essential element for the human body. It is a cofactor in over 300 enzyme reactions, plays an important role in DNA replication and transcription and is required for nerve conduction and ion transport. When hypomagnesiemia occurs, these functions can be disturbed which can result in cerebral, neuromuscular, cardiovascular and electrolyte disturbances. The prevalence of hypomagnesiemia in hospitalized patients

can be around 10%. However, the magnesium concentration is not frequently determined and hypomagnesiemia is often undetected. In this article two cases from our hospital are described in which hypomagnesiemia was found in combination with hypokalemia and hypocalcemia. Based on these cases the magnesium homeostasis and pathophysiology of hypomagnesiemia are discussed. Most causes of hypomagnesiemia are related to gastrointestinal loss or renal wasting. In the two described cases hypomagnesiemia was caused by the proton-pump inhibitor omeprazole, which most probably disrupts active magnesium absorption in the small intestine. This side effect has only recently been recognized and can occur for all proton-pump inhibitors. When patients have an unexplained, refractory hypokalemia or hypocalcemia, this might be caused by an underlying hypomagnesiemia. In that case hypomagnesiemia caused by proton-pump inhibitors should be considered.

Keywords: hypomagnesiemia; proton pump inhibitors; hypocalcemia; hypokalemia; omeprazole

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2010; 35: 156-161

Hemostaseafwijkingen bij prematuren en neonaten

J.A.P. BONNS^{1,2}, K. HAMULYAK², L.J.I. ZIMMERMANN³ en Y.M.C. HENSKENS²

De anamnese is een belangrijke eerste stap om het al dan niet bestaan van hemostaseafwijkingen in te schatten, met name in het geval van een manifeste bloedingsneiging. De anamnese en het lichamelijk onderzoek bepalen welk aanvullend laboratoriumonderzoek geschikt is om de veronderstelde hemostaseafwijking te classificeren. In dit artikel beperken we ons tot hemostaseafwijkingen bij prematuren en neonaten. Er worden een aantal casus beschreven waarbij sprake is van bloedingsneiging of trombocytopenie bij prematuren en neonaten. Bij deze casus heeft er overleg plaatsgevonden tussen de klinisch chemicus, hematoloog en neonatoloog. In de uitwerking van de casus is de strategie beschreven om de mogelijke oorzaken aan te tonen dan wel uit te sluiten. Aan de hand van deze casuïstiek wordt aangegeven welk laboratoriumonderzoek men kan inzetten om de oorzaak te achterhalen en wordt nogmaals benadrukt dat het zeer belangrijk is dat er een goede anamnese wordt verricht bij prematuren en neonaten met stollingsafwijkingen.

Trefwoorden: anamnese; hemostaseafwijkingen; laboratoriumonderzoek; neonaten; prematuren; trombocytopenie

Laboratorium Klinische Chemie¹, Laboratorium Hematologie² en Afdeling Neonatologie³, Maastricht Universitair Medisch Centrum

Correspondentie: dr. J.A.P. Bons, Laboratorium Klinische Chemie, MUMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
E-mail: judith.bons@mumc.nl

De anamnese is een belangrijke eerste stap om het al dan niet bestaan van hemostaseafwijkingen in te schatten, met name in het geval van een manifeste bloedingsneiging. De anamnese bepaalt welk aanvullend laboratoriumonderzoek het meest geschikt is om de veronderstelde hemostaseafwijkingen te classificeren. Ook is de anamnese van belang bij de interpretatie van de resultaten van het laboratoriumonderzoek. Bij een negatieve anamnese voor bloedingsneiging is het in het algemeen niet nodig om screenend stollingsonderzoek te doen, ook niet preoperatief (1, 2). In dit artikel beperken we ons tot hemostaseafwijkingen bij prematuren en neonaten. Er worden een aantal casus beschreven waarbij sprake is van bloedingsneiging of trombocytopenie bij prematuren en neonaten. Bij deze casus heeft er overleg plaatsgevonden tussen de klinisch chemicus, hematoloog en neonatoloog.

Bij het wel of niet uitvoeren van screenend en aanvullend laboratoriumonderzoek met betrekking tot hemostaseparameters zijn verschillende opties mogelijk.

- Patiënten die zich presenteren met bloedingsneiging met een afwijkend screenend laboratoriumonderzoek.
- Patiënten die zich presenteren met bloedingsneiging zonder afwijkend screenend laboratoriumonderzoek.
- Onbegrepen trombocytopenie met of zonder bloedingen.

Een veel voorkomend probleem bij prematuren en neonaten is trombocytopenie. Verschillende studies tonen aan dat meer dan 98% van de aterm geboren

neonaten een trombocytenaantal heeft van meer dan $150 \times 10^9/l$ bij de geboorte. In 5 tot 10% van de gevallen met trombocytopenie, gedefinieerd als een plaatjesaantal kleiner dan $150 \times 10^9/l$, is er sprake van een ernstige trombocytopenie (trombocyten: $<50 \times 10^9/l$) (3). Om de oorzaak van de trombocytopenie te achterhalen is het belangrijk om het tijdsverloop goed te registreren. Het risico op bloedingen is het hoogst in de 1^e levensweek, met name voor prematuren. Bij neonatale trombocytopenie moet differentiaal-diagnostisch vooral worden gedacht aan prenatale virale infecties, perinatale bacteriële infecties, necrotiserende enterocolitis, neonatale allo-immuuntrombocytopenie en chronische foetale hypoxie door intra-uteriene groeiachterstand. In zeldzame gevallen wordt neonatale trombocytopenie veroorzaakt door genetische afwijkingen (bijvoorbeeld may-hegglinomalie, congenitale a-megakaryocytentrombocytopenie, trombocytopenie absent-radiussyndroom) (3, 4). In een recent artikel van Sengers et al. werden twee premature pasgeborenen beschreven met trombocytopenie veroorzaakt door placentaire mesenchymale dysplasie. Pathologisch onderzoek is nodig om deze zeldzame diagnose te stellen (5).

Twee van de vier patiënten beschreven in dit artikel vertonen trombocytopenie en de twee andere patiënten presenteren zich met bloedingsneiging. Casus 1 betreft een premature met hematomen over alle ledematen en intraventriculaire bloedingen. Casus 2 betreft een aterm geboren neonaat met neusbloedingen en bloedingen uit navelstomp sinds de geboorte. Bij casus 3 en 4 is er sprake van trombocytopenie bij aterm geboren neonaten. In deze twee laatste casussen wordt geïllustreerd welke onderzoeken en welke strategieën gehanteerd kunnen worden om de oorzaak van de neonatale trombocytopenie op te sporen. Het is ook bekend dat neonaten zich kunnen presenteren met symptomen passende bij een bloedingsneiging, echter met normaal screenend laboratoriumonderzoek en normale trombocytenaantallen. Er kan dan bijvoorbeeld sprake zijn van een trombopathie, een milde hemofilie, von Willebrand ziekte of toegenomen fibrinolyse (4). Deze aandoeningen kunnen dus nooit worden uitgesloten met alleen screenend laboratoriumonderzoek. Aan de hand van de vier verschillende casussen wordt in detail een en ander uitgewerkt, aangevuld met recente literatuur.

Casus 1

Een premature (jongen) van 32^{5/7} weken werd geboren met hematomen over alle ledematen. De bevalling was zonder complicaties verlopen. Het was een normale vaginale bevalling zonder gebruik van vacuümpomp of verlostang en er was geen sprake van ernstige nabloedingen bij de moeder. Het geboortegewicht was 2225 gram (p50-80) en de apgarscores bedroegen 3 en 6 na respectievelijk 1 en 5 minuten post partum. In verband met de onbegrepen prematuriteit werd gestart met amoxicilline en gentamicine. Op grond van de bloedingsneiging werd laboratoriumonderzoek aangevraagd op de eerste dag na de geboorte. De volgende laboratoriumuitslagen werden gevonden: trombocyten: $331 \times 10^9/l$, PT: 16,3 seconden; APTT:

66 seconden; fibrinogeen: 1,6 g/l; D-dimeren: 4032 ng/ml. Referentiewaarden voor prematuren (30 - 36 weken) zijn weergegeven in tabel 1. Er werd tevens een echo van de schedel verricht op dag 2 en de echo vertoonde dilatatie van de perifere liquorruimten. Op dag 4 werden intraventriculaire bloedingen geconstateerd. Risicofactoren voor intraventriculaire bloedingen bij prematuren en neonaten zijn: prematuriteit, sepsis, asfyxie, gebruik van medicatie moeder, zwangerschapeïnduceerde hypertensie, placentaruptuur, auto-immuunziekten, lage apgarscores kind, borstvoeding zonder vitamine-K-suppletie, diffuse intravasale stolling, aangeboren stollingsafwijkingen, verhoogde cerebrale veneuze druk, langdurige bevaling (6).

Vanuit de neonatologie kwam de vraag welk aanvullend laboratoriumonderzoek ingezet kon worden om de oorzaak te achterhalen voor de hematomen en de intraventriculaire bloedingen. De volgende punten werden in het overleg besproken:

- Was er vitamine K toegediend direct na de geboorte en hoe werd vitamine K toegediend? Pasgeborenen hebben een verhoogd risico op vitamine-K-deficiëntie door beperkt transport via de placenta en omdat borstvoeding ook weinig vitamine K bevat. Tevens kan er sprake zijn van een verminderde resorptie van vitamine K. Vitamine-K-deficiëntie kan resulteren in een tekort aan vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren en andere vitamine-K-afhankelijke eiwitten. (7, 8). Het is ook bekend dat vitamine-K-deficiëntie kan leiden tot intraventriculaire bloedingen bij prematuren en neonaten (6).

Tabel 1. Referentiewaarden prematuren (30-36 weken) en neonaten gehanteerd in het Laboratorium Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, mede gebaseerd op referentiewaarden beschreven in boek: Haemostasis & Thrombosis, Basic Principles & Clinical Practice; fourth edition, 2001.

Parameter	Referentiewaarden Prematuren (30-36 weken)	Referentiewaarden aterm geboren neonaten
PT	10,6 - 16,2 sec	10,1 - 15,9 sec
APTT	27,5 - 79,4 sec	31,3 - 54,4 sec
Fibrinogeen	1,5 - 3,7 g/l	1,67 - 3,99 g/l
D-dimeren	<500 ng/ml	<500
Trombocyten	150-350 x 10 ⁹ /l	150-350 x 10 ⁹ /l
Factor V	41-144%	34-108%
Factor VII	21-131%	28-104%
Factor VIII	50-213%	50-178%
Factor IX	19-65%	15-91%
Factor X	11-71%	12-68%
Factor XI	8-52%	10-66%
Factor XIII	30-108%	27-130%
VWF-antigeen	50-150%	50-150%
VWF-activiteit	50-150%	50-150%
Alfa-2-antiplasmin	80-120%	80-120%

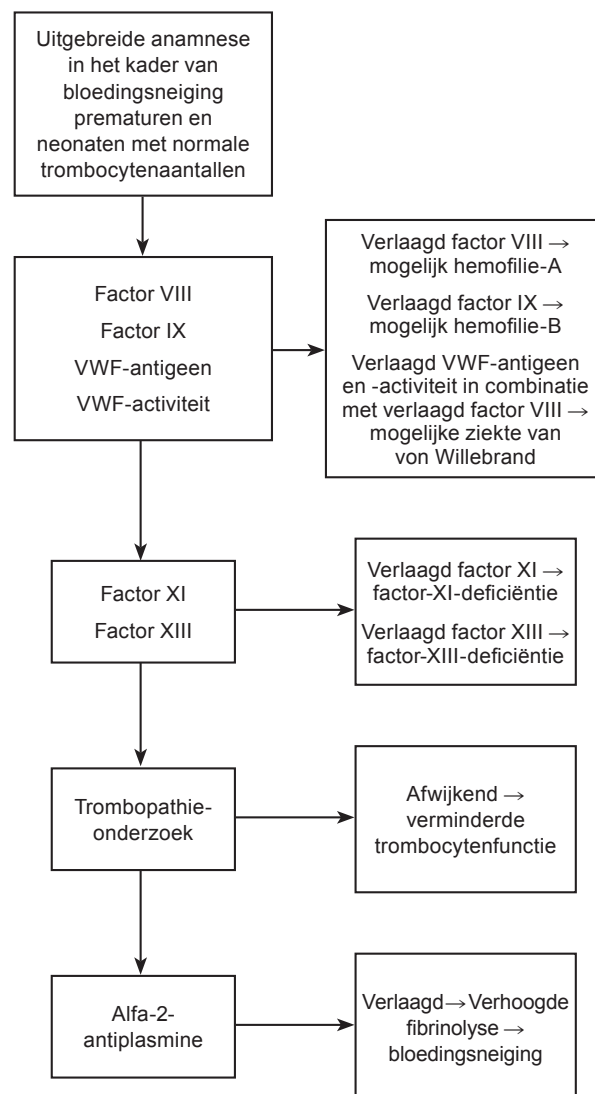
- Was er sprake van een navelstompbloeding? Navelstompbloedingen kunnen worden veroorzaakt door een factor-XIII- of fibrinogeen-deficiëntie. Een erfelijke factor-XIII-deficiëntie verhoogt ook het risico op intracraniale bloedingen (9, 10). Een ernstige factor-XIII-deficiëntie zal worden gemist in het screenend laboratoriumonderzoek (PT- en APTT-bepaling) en bij vermoeden hierop moet men specifiek de factor-XIII-bepaling aanvragen.
- Was er sprake van een positieve familieanamnese voor wat betreft bloedingsneiging?
- Heeft de moeder medicatie gebruikt tijdens de zwangerschap?

Er was direct na de geboorte gestart met orale vitamine-K-suppletie en er was geen sprake van een navelstompbloeding. Er was geen positieve familieanamnese voor wat betreft bloedingsneiging of andere hematologische afwijkingen. Moeder was gezond en had geen medicatie gebruikt tijdens de zwangerschap. Bij bloedingsneiging bij prematuren en neonaten met een normaal trombocytenaantal moet aan hemofilie-A (tekort factor VIII), hemofilie-B (tekort factor IX), de ziekte van von Willebrand en trombopathie worden gedacht (6).

Achtereenvolgens werden de volgende laboratoriumparameters bepaald: factor VIII, factor IX, VWF-antigeen en VWF-activiteit. Er werden voor de leeftijd normale waarden gevonden voor factor VIII (80%), factor IX (50%) VWF-antigeen (161) en VWF-activiteit (123%). Het onderzoek werd uitgebreid door meerdere factoren te bepalen; factor XI en factor XIII. Ook deze factoren (XI (46%) en XIII (31%)) waren normaal tot laagnormaal voor de leeftijd. De referentiewaarden zijn weergegeven in tabel 1. Om de trombocytenfunctie te beoordelen werd vervolgens nog een onderzoek verricht in volbloed met behulp van multiplate impedantieaggregatie. Arachidonzuur, collageen, trombine, ADP en ristocetine werden hierbij gebruikt als activatoren. Er werden bij deze patiënt geen duidelijke afwijkingen gevonden in de trombocytenfunctie. Het is echter nog onvoldoende bekend wat de waarden van deze nieuwe test zijn voor prematuren en neonaten met of zonder trombopathie. Er is wel beschreven dat in de eerste paar dagen na de geboorte de maximale aggregatiewaarden met de impedantieaggregatiemethode lager zijn ten opzichte van die voor volwassenen. Binnen vijf tot negen dagen na geboorte worden volwassen aggregatiewaarden gevonden met de impedantieaggregatiemethode (11). Tenslotte werd er nog gekeken of er afwijkingen waren in het fibrinolytisch systeem door de alfa-2-antiplasmineactiviteit te bepalen. Alfa-2-antiplasmine is een remmer van het fibrinolytisch systeem en een tekort aan alfa-2-antiplasmineactiviteit kan leiden tot bloedingen (12). De alfa-2-antiplasmine-uitslag (113%) viel echter binnen de referentiewaarden. Samenvattend kunnen we concluderen dat we bij deze patiënt met een evidente bloedingsafwijking geen afwijkingen vonden in het bloeduitstrijkje, factor VIII, IX, XI, XIII, VWF-ag, VWF-activiteit, trombocytenfunctie en alfa-2-antiplasmine. De gehanteerde strategie is uitgewerkt in figuur 1. Klinisch was er duidelijke verbetering te zien bij de patiënt enkele dagen na de geboorte. Patiënt kreeg een ommayadrain op dag 8 na de geboorte in verband met

de posthemorrhagische hydrocefalus. Tevens was er 3 maal een erythrocytenconcentraat toegediend waarbij sprake was van goede Hb-opbrengsten. De bloedkweken bleven negatief en het CRP was laag en daarom werden amoxicilline en gentamicine gestaakt. Een duidelijke oorzaak voor de blauwe plekken en de intraventriculaire bloedingen werd er niet gevonden. De verhoogde D-dimeren kunnen het gevolg zijn van de intraventriculaire bloedingen of toch worden veroorzaakt door een ander hematologisch proces. Er kan nog altijd sprake zijn van een gemaskeerde hemofilie A aangezien factor VIII verhoogd kan zijn door afname onder stresscondities.

Mogelijke andere oorzaken voor bloedingsneiging zijn specifieke vaatafwijking zoals M Rendu-Osler en syndroom van Ehlers-Danlos. Dit is niet voor de hand liggend bij deze casus aangezien de hematomen waren verdwenen na enkele dagen en de patiënt ook verder klinisch goed is hersteld.



Figuur 1. Stappenplan om de bloedingsneiging van de premature uit casus 1 te verklaren nadat de uitslagen van het screenend laboratoriumonderzoek bekend waren. Trombocyten: $331 \times 10^9/l$; PT: 16,3 seconden; APTT: 66 seconden; fibrinogeen: 1,6 g/l; D-dimeren: 4032 ng/ml. Aan de linkerkant is weergegeven welke aanvullende onderzoeken zijn ingezet en aan de rechterkant worden verklaringen gegeven voor de mogelijke uitslagen.

Casus 2

Een aterm geboren neonat (jongen) met een geboortegewicht van 2730 gram (p50-80) presenteert zich na de geboorte met neusbloedingen en bloedingen uit navelstomp. De zwangerschap en partus waren ongecompliceerd verlopen. Een maand na de geboorte namen de bloedingen uit de navelstomp toe. De familieanamnese was negatief met betrekking tot stollingsstoornissen of andere hematologische afwijkingen. Er werd een congenitale CMV-infectie met leverfunctiestoornissen geconstateerd. Echografisch onderzoek van de buik liet een vergrote milt zien. Tevens liet echografisch onderzoek van het cerebrum kleine hypo-echogene structuren zien in de voorhoornen welke verdacht waren voor resorberende bloedingen intraventriculair. Er werd screenend laboratoriumonderzoek aangevraagd waarbij de volgende uitslagen werden gevonden: PT: >100 sec, APTT: > 150 sec, INR: >6, trombocyten: minimaal $165 \times 10^9/l$ in verband met reuzentrombocyten, D-dimeren: 2000 ng/ml. De referentiewaarden voor aterm geboren neonaten zijn weergegeven in tabel 1. Bij een neonat met een verlengde PT en APTT dient men te denken aan een vitamine-K-deficiëntie, zie casus 1. Bij navraag bleek dat er vitamine K oraal was toegediend vlak na de geboorte en er was ook sprake van vitamine-K-suppletie bij de borstvoeding. Er werden vervolgens stollingsfactoren bepaald en de volgende uitslagen werden gevonden: factor II: <6%, Echis-factor II: 30%, factor X <6%, factor V: 71%, factor IX: 5%, factor VIII: 139%, factor XI: 32% en factor XIII: 75%. Alle vitamine-K-afhankelijke factoren waren verlaagd. Bij de Echis-factor-II-bepaling wordt gebruik gemaakt van ecarine, een slangengif. Ecarine is in staat om zowel gecarboxyleerd protrombine als niet-gecarboxyleerd protrombine (PIVKA II) in het aanwezige plasma te activeren. Met behulp van de Echis-bepaling kan men onderscheid maken of een verlaagde factor-II-activiteit wordt veroorzaakt door factor-II-deficiëntie of door een afwijking in het vitamine-K-metabolisme. Er wordt een ratio berekend; Echis-II-uitslag delen door factor-II-uitslag (referentiewaarde ratio: 0,8-1,2). Een verhoogde ratio wijst op vitamine-K-deficiëntie zoals in deze casus het geval was. In deze casus werd de vitamine-K-deficiëntie veroorzaakt door cholestase ten gevolge van de CMV-infectie. De meest voorkomende oorzaak voor intrahepatische cholestase bij neonaten is infectie, inclusief CMV-infectie (13). De CMV-infectie werd behandeld met ganciclovir. Na toediening van intraveneus vitamine K en fresh-frozen plasma normaliseerden de stollingstijden volledig. Binnen 2 uur was er sprake van een normale APTT en binnen 4 uur was er sprake van een normale PT. In een recent artikel van Gordijn et al. (14) werden 2 patiënten beschreven waarbij er sprake was van een vitamine-K-tekort dat werd veroorzaakt door α_1 -antitrypsinedeficiëntie. Bij 10 tot 20% van de pasgeborenen met α_1 -antitrypsinedeficiëntie ontstaat neonataal cholestasesyndroom. De gestoorde vetabsorptie veroorzaakt groeivertraging en deficiëntie van vetoplosbare vitaminen. Op korte termijn is vitamine-K-deficiëntie het grootste probleem. De huidige Nederlandse richtlijn voor profylaxe met vitamine K is in 1990 ingevoerd. Dit heeft ertoe geleid

dat de incidentie van vroege en klassieke bloedingen door vitamine-K-deficiëntie aanzienlijk is gedaald, maar late bloedingen nog steeds aanwezig zijn in Nederland. Deze late bloedingen werden vrijwel alleen beschreven bij borstgevoede zuigelingen met een nog niet onderkende cholestatische leverziekte. Een orale dosis van 1 mg is voldoende om de klassieke vorm van vitamine-K-deficiëntiebloedingen te voorkómen, maar niet in het voorkómen van de late vorm van vitamine-K-deficiëntiebloedingen bij de zuigelingen met malabsorptie. De farmacokinetiek van de orale toediening zorgt ervoor dat de plasmaconcentratie na 2 weken lager wordt in vergelijking tot intramusculaire toediening. Orale toediening van 1 mg zal de pasgeborene minder beschermen tegen laattijdige bloedingen dan 1 mg intramusculair. Om dezelfde bescherming te krijgen dient de orale dosis vitamine K direct post partum te worden opgehoogd. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft daarom een nieuwe richtlijn opgesteld (15). De huidige vrij verkrijgbare vitamine-K-preparaten zijn hiervoor echter niet geschikt. De nieuwe richtlijn zal daarom pas worden ingevoerd zodra er een nieuw verkrijgbaar vitamine-K-preparaat op de markt is en er een landelijke voorlichtingscampagne is voorbereid. Tot die tijd wordt het oude beleid nog gehandhaafd, maar dit zal op zeer korte termijn worden gewijzigd.

De nieuwe richtlijn beveelt niet alleen een hogere dosering vitamine K aan, maar ook een andere frequentie van toediening. De belangrijkste veranderingen in de conceptversie van de nieuwe richtlijn voor voldragen kinderen zijn als volgt.

- Orale profylaxe voor alle voldragen pasgeborenen direct na de geboorte wordt opgehoogd van 1 mg naar 2 mg.
- De profylaxe bij alle borstgevoede voldragen pasgeborenen wordt 1 mg per week gedurende 3 maanden in plaats van 25 microgram per dag gedurende 3 maanden
- Voor risicogroepen kan men kiezen voor 1 mg vitamine K intramusculair zonder verdere profylaxe gedurende 3 maanden
- Intraveneuze toediening van vitamine K als profylaxe wordt afgeschaft.

Casus 3

Bij een aterm geboren neonat (jongen) werd een klinische observatie verricht in verband met langdurig gebroken vliezen. Het geboortegewicht was 3510 gram (p90-p98) en de apgarscores bedroegen 9 en 10 na respectievelijk 1 en 5 minuten post partum. Op dag 2 werd een trombocytopenie vastgesteld met een trombocytenaantal van $77 \times 10^9/l$. Op dag 3 waren de trombocyten sterk gedaald tot $16 \times 10^9/l$. Voor referentiewaarden zie tabel 1. Er werd een nieuw uitstrijkje aan het bed gemaakt om pseudotrombocytopenie uit te sluiten. Pseudotrombocytopenie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door autoantilichamen die in EDTA-bloed leiden tot trombocytanaggregaten waardoor de teller vals verlaagde waarden kan geven. Er werden geen trombocytanaggregaten aangetoond en het aspect van de trombocyten was normaal, maar er was wel sprake van reuzentrombocyten.

We spreken van een neonatale trombocytopenie bij een trombocytenaantal $< 150 \times 10^9/l$. De incidentie van neonatale trombocytopenie is laag (0,7-0,9%). Op de neonatale intensive-care unit ligt de incidentie hoger (22-35%). In de meeste gevallen is er sprake van milde tot matige trombocytopenie. Mogelijke oorzaken zijn: neonatale allo-immuuntrombocytopenie (NAITP) of neonatale auto-immuuntrombocytopenie, infecties, diffuse intravasale stolling, medicatie-geïnduceerde trombocytopenie of genetische afwijkingen (bijvoorbeeld trisomie 13, 18, 21, syndroom van Turner, amegakaryocytische trombocytopenie) (3, 16). Er werd bij dit kind gedacht aan een mogelijke neonatale allo-immuuntrombocytopenie (NAITP). NAITP kan het gevolg zijn van antistoffen tegen HPA-antigenen. In de meeste gevallen treft het anti-HPA-1a-antistoffen, maar ook andere HPA-antistoffen en in het bijzonder anti-HPA-5b-antistoffen kunnen NAITP veroorzaken (17). HPA-1a-incompatibiliteit komt voor bij 1:350 zwangerschappen, maar een neonatale trombocytopenie wordt echter maar in 1:1000 tot 1:1500 zwangerschappen geconstateerd. De MAIPA ('monoclonal antibody-specific immobilisation of platelets antigens')-assay wordt gebruikt om HPA-antistoffen te detecteren en voor het identificeren van plaatjesspecifieke maternale antilichamen bij zwangere vrouwen en moeders met HPA-antistoffen (3). Op dag 2, 3 en 4 werden trombocyten toegediend. Er werden voor de zekerheid ook HPA-1a-negatieve trombocyten besteld en toegediend op dag 4. Er werden echter goede opbrengsten gemeten op 'random'trombocyten op dag 2 (stijging van 16 naar 82) en dag 3 (stijging van 34 naar 106). De hoge opbrengsten op 'random'trombocyten gaven aan dat er waarschijnlijk geen sprake was van HPA-antistoffen. Dit werd ook bevestigd bij Sanquin Diagnostiek. Er werden geen antistoffen gevonden tegen de verschillende HPA-antigenen. Virusserologieonderzoek (rubella, toxoplasmose, CMV, HIV) was negatief. Er was geen sprake van bloedingen of blauwe plekken. Er waren geen aanwijzingen voor ITP bij de moeder of intra-uteriene infectie. De echo van de schedel gaf geen bijzonderheden en er werden geen fragmentocyten aangetoond in het rode bloedbeeld. Binnen een aantal weken waren de trombocytenaantallen normaal en het kind werd verder poliklinisch vervolgd. NAITP wordt vaak behandeld met behulp van intraveneuze gammaglobulinen en ook in deze casus was er sprake van intraveneuze toediening van gammaglobulinen wat mogelijk de oorzaak is voor de stijging van de trombocytenaantallen. Uit de anamnese bleek dat de moeder drugs gebruikte tijdens de zwangerschap, o.a. cocaïne. Cocaïnegebruik tijdens de zwangerschap kan resulteren in een trombocytopenie bij zowel moeder als kind. Trombocytopenie wordt veroorzaakt door een immunologische of toxische reactie tegen cocaïne, een metaboolt van cocaïne of door contaminatie tijdens de bereiding (18). De meest waarschijnlijk oorzaak voor de trombocytopenie bij deze neonat is het drugsgebruik van de moeder, dat resulteert in een tijdelijke beenmergremming van het kind. Samenvattend werden, naast een uitgebreide afgenomen anamnese, de volgende testen ingezet bij dit kind om de oorzaak van de trombocytopenie te achterhalen: bloeduitstrijkje in

verband met mogelijke trombocytenaggregaten, reuzentrombocyten, fragmentocyten en eventuele andere afwijkingen; onderzoek naar HPA-antistoffen en virusserologie.

Casus 4

Een aterm geboren neonat (jongen) had een trombocytenaantal van $22 \times 10^9/l$ op dag 1 na geboorte. Het geboortegewicht was 2580 gram (p10-p50) en de apgarscores bedroegen 9 en 10 na respectievelijk 1 en 5 minuten post partum. Er was geen sprake van intraventriculaire bloedingen. Net als in casus 3 dient men te denken aan pseudotrombocytopenie, aanmaakstoornis, verhoogde afbraak, verlies, abnormale distributie. Tijdens de zwangerschap van de moeder werd standaardlaboratoriumonderzoek aangevraagd. Men vond een trombocytenaantal van $20 \times 10^9/l$. De vorige zwangerschap was ongecompliceerd verlopen. De moeder bleek wel last te hebben van hematomen en neusbloedingen. Er werd bij een zwangerschapsduur van 14,5 weken een trombocytopenie door ITP vastgesteld door de afdeling hematologie en ze werd behandeld met prednison. ITP heeft een auto-immunologische oorzaak en de diagnose ITP is gebaseerd op exclusie. Het is bekend uit de literatuur dat het trombocytenaantal bij patiënten met ITP kan dalen tijdens de zwangerschap. Het is dan ook erg belangrijk om een zwangere vrouw met ITP goed te monitoren (19). De trombocytopenie bij het kind wordt veroorzaakt door de ITP van moeder. Bij het kind werden op dag 1, 2, 3 en 4 na de geboorte trombocyten toegediend. Het is uit de literatuur bekend dat bij 10% van de kinderen met een moeder met ITP een trombocytenaantal $< 50 \times 10^9/l$ wordt gevonden direct na de geboorte. Bij een klein percentage, ongeveer 4%, worden trombocytenaantallen $< 20 \times 10^9/l$ geconstateerd. Het advies is om bij neonaten met een trombocytenaantal $< 30 \times 10^9/l$ bij de geboorte intraveneus immunoglobulines en corticosteroiden te geven (19). Naast het toedienen van trombocyten kreeg het kind ook immunoglobulines en corticosteroiden toegediend en binnen 2 weken vielen de trombocytenaantallen binnen de referentiewaarden. Het klinisch verloop was normaal. In deze casus was van tevoren al duidelijk dat er sprake was van ITP bij de moeder en was men zich ervan bewust dat de trombocytenaantallen van het kind sterk verlaagd konden zijn in verband met passagere trombocytopenie. Een half jaar na de bevalling komt moeder van patiënt in aanmerking voor een laparoscopische miltexirpatie.

Discussie en conclusie

In de eerste casus is er sprake van een tijdelijke forse bloedingsneiging die niet kan worden verklaard door specifieke hemostaseafwijkingen zoals ziekte van von Willebrand, trombocytopenie, trombocytopathie, fibrinolyste stoornissen of vaatafwijkingen. In de uitwerking van de casus is de strategie beschreven om de mogelijke oorzaken aan te tonen dan wel uit te sluiten. De tweede casus illustreert dat vitamine-K-deficiëntie kan leiden tot bloedingen. Vitamine K was wel toegediend bij de geboorte en tijdens de borstvoeding, maar in deze casus werd de vitamine-K-deficiëntie veroorzaakt door cholestase. Zoals beschreven bij deze casus

zal de richtlijn voor wat betreft vitamine-K-toediening aan voldragen pasgeborenen op korte termijn worden gewijzigd in verband met het voorkomen van late bloedingen bij borstgevoede zuigelingen met een nog niet onderkende cholestatische leverziekte.

Bij de laatste twee casussen is er sprake van trombocytopenie. Trombocytopenie is dan ook een van de meest voorkomende hemostaseafwijkingen bij neonaten. Bij ernstige trombocytopenie is een trombocytentransfusie geïndiceerd. Er is echter beschreven dat de opbrengsten van trombocytentransfusies verschillend kunnen zijn bij neonaten met dezelfde mate van trombocytopenie (3). Het is algemeen bekend dat men bij alle patiënten waarbij men stollingsonderzoek wil inzetten, een goede anamnese moet afnemen. Dit wordt nog eens benadrukt aan de hand van de uitwerkingen van de bovenstaand beschreven casussen die betrekking hebben op prematuren en neonaten.

Het is uiterst belangrijk om deze patiënten goed te monitoren en te starten met de juiste therapie. Bij volwassenen kan men gebruik maken van historische gegevens, maar bij prematuren, neonaten en jonge kinderen is dit helaas niet mogelijk. Een checklist kan een handig hulpmiddel zijn om te bepalen welk laboratoriumonderzoek moet worden ingezet om de oorzaak van de hemostaseafwijkingen te achterhalen.

Een checklist voor de aanpak bij prematuren of neonaten met bloedingsneiging of trombocytopenie zou de volgende onderwerpen moeten bevatten:

- familieanamnese,
- medicatie/intoxicaties kind en moeder,
- zwangerschapsleeftijd,
- geboortegewicht kind,
- complicaties zwangerschap en bevalling,
- vitamine-K-suppletie (toedieningsvorm),
- soort bloedingen (spontaan, na ingrepen en/of trauma),
- infectie / sepsis / koorts.

Referenties

1. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2008; 140: 496-504.
2. Shaw PH, Reynolds S, Gunawardena S, Krishnamurti L, Ritchey AK. The prevalence of bleeding disorders among healthy pediatric patients with abnormal preprocedural coagulation studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 135-41.
3. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008; 22: 173-86.
4. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006; 135: 603-33.
5. Sengers FB, Lijnschoten G van, Sluijs-Bens JP van der, Porath PK, Dijkman KP. Hematologische afwijkingen bij prematuur pasgeborenen door placentaire mesenchymale dysplasie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1040.
6. Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 1-12.

7. Winckel M van, Bruyne R de, Velde S van de, Biervliet S van. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 127-34.
8. Lapecorella M, Napolitano M, Bernardi F, Pinotti M, Sbrighi P, Marchetti G, et al. Effective hemostasis during minor surgery in a case of hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009. In press: doi: 10.1177/1076029608330473.
9. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 1190-200.
10. Anwar R, Minford A, Gallivan L, Trinh CH, Markham AF. Delayed umbilical bleeding - a presenting feature for factor XIII deficiency: clinical features, genetics, and management. *Pediatrics* 2002; 109: E32.
11. Tanindi S, Kurekci AE, Köseoğlu V, Kurt M, Özcan O. The normalization period of platelet aggregation in newborns. *Thromb Res*. 1995; 80: 57-62.
12. Carpenter SL, Mathew P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia* 2008; 14: 1250-4.
13. Bellomo-Brandao MA, Andrade PD, Costa SC, Escanhoela CA, Vassallo J, Porta G, et al. Cytomegalovirus frequency in neonatal intrahepatic cholestasis determined by serology, histology, immunohistochemistry and PCR. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3411-6.
14. Gordijn, SM, Kneepkens, FCM. Bloedingen bij twee zuigelingen met α 1-antitrypsinedeficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A997.
15. Winter JP de, Joosten KFM, Dorriu MD, Hasselt PM van, IJland MM, Verkade HJ et al. Een nieuwe richtlijn voor vitamine K toediening aan voldragen pasgeborenen in Nederland. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kinder-geneeskunde 2009.
16. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev* 2008; 84: 499-506.
17. Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 35-42.
18. Kain ZN, Mayes LC, Pakes J, Rosenbaum SH, Schottenfeld R. Thrombocytopenia in pregnant women who use cocaine. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 885-90.
19. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.

Summary

Bons JAP, Hamulyak K, Zimmermann LJI, Henskens YMC. Prematures and neonates with haemostatic disorders. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2010; 35: 156-161.

The history taking is the first important step to estimate if there are haemostatic disorders, especially in cases of massive bleeding disorders. The history taking and the clinical examination determine which additional laboratory tests are needed to classify the supposed haematological disorder. In this article we focus on premature and neonates with haemostatic disorders. Different case reports are presented with bleeding disorders or thrombocytopenia in premature and neonates. In consultation with the clinical chemist, haematologist and neonatologist the additional laboratory tests were evaluated to determine the causes of the haematological disorders. The case reports illustrate that it is very important to have a good clinical examination for premature and neonates with haemostatic disorders.

Keywords: history taking; clinical examination; haemostatic disorders; laboratory tests; neonates; premature; thrombocytopenia