

CASUÏSTIEK

Een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)

NIET ALTIJD EEN VERHOOGDE BLOEDINGSNEIGING

Anke J.M. van der Pas, Frank W.G. Leebeek, David J. Perry, Ad Castel en Joost W.J. van Esser

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B40 en B5

Bij een 69-jarige Joodse man die behandeld werd in verband met een tweede lokaal recidief van een rectumcarcinoom, werd een sterk verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) vastgesteld. Deze bleek te berusten op een homozygote factor XI-deficiëntie. In het verleden onderging patiënt diverse operaties zonder bloedingsproblemen. Ernstige factor XI-deficiëntie bood bij deze patiënt onvoldoende bescherming tegen het ontstaan van veneuze trombo-emboliën. Wij beschrijven het beleid bij patiënten met een verlengde APTT en geven inzicht in de pathofysiologie van factor XI-deficiëntie. De differentiaaldiagnose bij patiënten met een verlengde APTT hangt af van de bloedingsneiging. Er is een grote variabiliteit in bloedingsneiging bij patiënten met een factor XI-deficiëntie. Patiënten met factor XI-deficiëntie en een verhoogde bloedingsneiging kunnen behandeld worden met antifibrinolytica voor kleine ingrepen, zoals tandextractie, of met plasma bij operaties.

Een bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) wordt gebruikt bij preoperatief stollingsonderzoek. Soms vindt men daarbij een verlengde APTT. Die treedt onder andere op als de patiënt een tekort aan één of meer stollingsfactoren heeft, als in het bloed van de patiënt een anticoagulans circuleert of als deze behandeld wordt met ongefractioneerde heparine. Wij beschrijven een patiënt met een sterk verlengde APTT op basis van een ernstige factor XI-deficiëntie die diverse operatieve ingrepen heeft ondergaan zonder bloedingscomplicaties. Er waren geen andere aanwijzingen dat deze patiënt een verhoogde bloedingsneiging had.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 69-jarige Joodse man, onderging een lage anterieure resectie wegens een rectumcarcinoom in stadium Dukes C. 3,5 jaar later kreeg hij gecombineerde radio-chemotherapie, gevolgd door een kleinebekenexenteratie (operatieve verwijdering van darmweefsel uit het kleine bekken), in verband met een recidief op die plaats. Hij kwam 2 jaar daarna op het spreekuur vanwege klachten van pijn aan het scrotum en in zijn linker been. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke man met een gezwollen linker been, passend bij lymfoedeem. De concentratie carcino-embryonaal antigeen bedroeg 32,5 µg/l (bovengrens: 5,0 µg/l). Een CT-scan bevestigde het vermoeden van een tweede lokaal recidief. De tumor zorgde voor hydronefrose van de linker nier door obstructie van de linker ureter. Wij overwogen een nefrostomie

Ziekenhuis Bronovo, Den Haag.

Afd. Inwendige Geneeskunde:

drs. A.J.M. van der Pas, arts in opleiding tot internist (thans: Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde, Leiden).

Afd. Klinische Chemie: dr. A. Castel,
klinisch chemicus.

Erasmus MC-Centrum, afd. Hematologie,
Rotterdam.

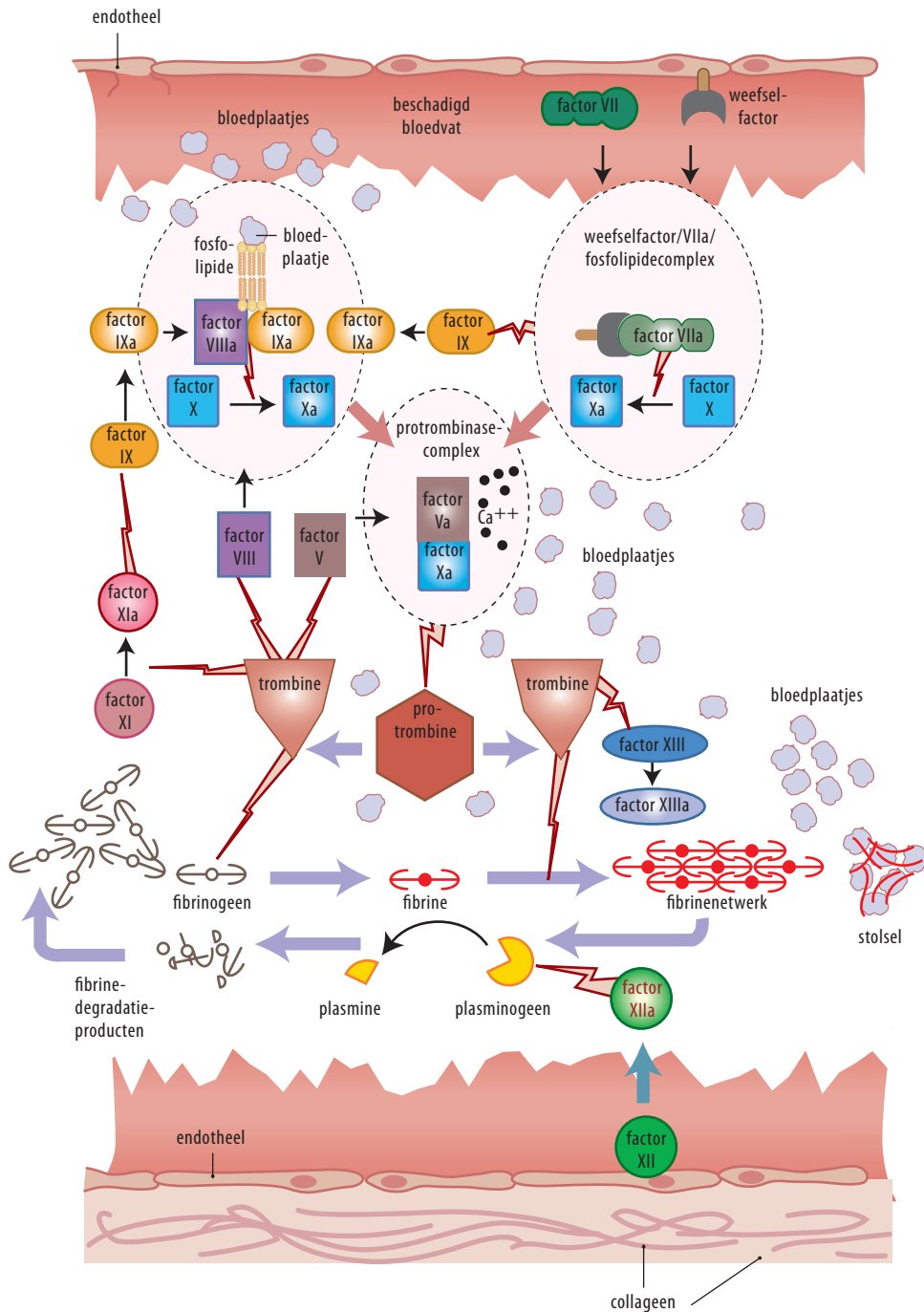
Dr. F.W.G. Leebeek, internist.

Addenbrooke's NHS trust, Department of
Haematology, Cambridge, Verenigd Koninkrijk.

D.J. Perry, MD PhD, hematoloog,
Amphia Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde,
Breda.

Dr. J.W.J. van Esser, internist.

Contactpersoon: drs. A.J.M. van der Pas
(a.j.m.van_der_pas@lumc.nl).



FIGUUR 2 Schematisch overzicht van factoren die betrokken zijn bij de bloedstolling, volgens recente inzichten. Wanneer weefselfactor (WF) in direct contact komt met bloed, vormt het een complex met geactiveerde factor VII (WF-factor VIIa-complex). Dit complex zet factor X om in de actieve vorm, factor Xa. Onder invloed van factor Xa worden kleine hoeveelheden trombine gevormd, waardoor bloedplaatjes en de essentiële cofactoren V en VIII kunnen worden geactiveerd. De indirecte route voor factor Xa-vorming, links boven in de figuur, verloopt via activatie van factor IX door het WF-factor VIIa-complex. Het protrombinasecomplex, bestaande uit factor Xa en cofactor Va, zet protrombine om in trombine. Trombine op zijn beurt zet fibrinogeen om in fibrine. (Figuur afkomstig uit een eerder artikel.)³

met een dubbele-J-katheter. Bij routineonderzoek bleek deze man een afwijkende APTT van 177,4 s te hebben (referentiewaarde APTT: $\leq 32,0$ s), die wij niet direct konden verklaren.

Zijn voorgeschiedenis vermeldde geen abnormale bloedingsneiging, spontane bloedingen of postoperatieve bloedingscomplicaties. In zijn familieanamnese waren evenmin aanwijzingen voor een verhoogde bloedingsneiging. Bij de mengproef, waarbij plasma van de patiënt in een 1:1-verhouding gemengd wordt met normaal plasma, normaliseerde de APTT. Dit resultaat deed denken aan een tekort van een stollingsfactor.

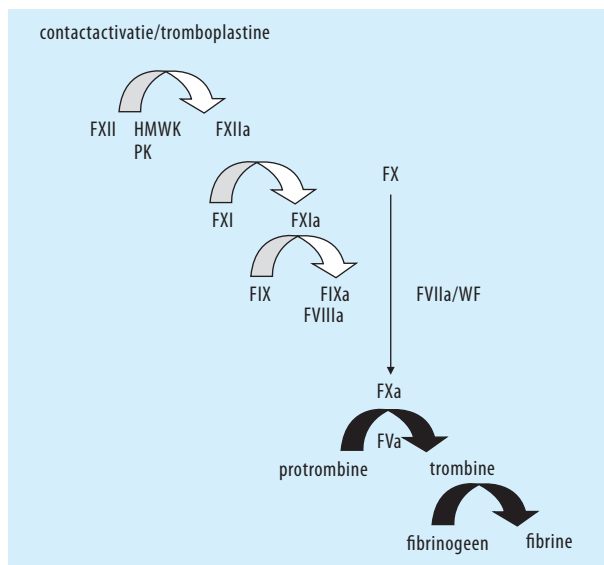
Bij aanvullend onderzoek bleek dat de activiteit van factor XII niet-afwijkend was (0,92 U/ml; referentiewaarde: 0,60-1,40 U/ml); de activiteit van factor XI was sterk verlaagd (0,01 U/ml; referentiewaarde: 0,60-1,40 U/ml). Aanwezigheid van een circulerend lupusanticoagulans of antistof tegen factor XI was onwaarschijnlijk gezien de normalisatie van de APTT bij de mengproef. Hierop stelden wij de diagnose 'factor XI-deficiëntie'. Onderzoek in een referentielaboratorium liet een G>T-substitutie zien in exon 5 (c.405G>T) van het gen voor factor XI. Deze mutatie leidt tot omzetting van codon 135, dat codeert voor glutaminezuur, in een stopcodon (p.Glu135X). Dit past bij homozygotie voor een type II-mutatie in factor XI. Bij een van de dochters van patiënt bleek de APTT niet-afwijkend te zijn, terwijl zij een licht verlaagde activiteit van factor XI had (0,51 U/ml).^{1,2}

Omdat patiënt geen chemotherapeutische behandeling wilde, werd er gekozen voor een palliatief beleid. Kort daarna kreeg hij een longembolie en een proximale diepe veneuze trombose van het linker been. Daarvoor werd hij behandeld met laagmoleculair heparine en vitamine K-antagonisten; er ontstonden hierbij geen bloedingsproblemen (streefwaarde INR: 2,5-3,5). Patiënt overleed een aantal maanden later aan progressie van de ziekte.

BESCHOUWING

De APTT is een stollingsbepaling die een indruk geeft van het grootste deel van de stollingsfactoren (XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombine en fibrinogeen). Het principe van de test is activering van de intrinsieke route door contactactivatie. Deze contactactivatie, waarbij naast factor XII ook prekallikreïne en kininogeen met een hoog moleculair gewicht (HMWK) een rol spelen, treedt op onder laboratoriumomstandigheden, maar speelt in vivo geen rol (figuur 1).

Onder fysiologische condities vindt activatie van de stolling in vivo via andere routes plaats (figuur 2). De APTT is daarom niet altijd een weerspiegeling van de stolling in vivo. De APTT ligt meestal tussen 28 en 29 s. Bij een verlenging van de APTT is nader onderzoek een vereiste.



FIGUUR 1 Cascademodel van de stolling in vitro. Om de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) te meten wordt de stolling in vitro in gang gezet door een reagens, kaoline of tromboplastine. Bij een tekort aan stollingsfactoren uit de cascade is de APTT verlengd. HMWK = hoogmoleculair kininogeen; PK = prekallikreïne; WF = weefselfactor; a = geactiveerd..

Er kunnen verschillende oorzaken zijn voor een verlengde APTT. Allereerst dient men een artificieel verlengde APTT uit te sluiten. Deze kan vóórkomen bij sterk lipemisch of icterisch plasma, bij een te hoge hematocriet of bij een te lang interval tussen bloedafname en de bepaling in het laboratorium. Bij onze patiënt was de APTT sterk verlengd bij een normale protrombinetijd (PT) door een deficiëntie van factor XI.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE VERLENGDE APTT

De aan- of afwezigheid van bloedingsneiging kan een aanwijzing zijn bij het opstellen van de differentiaaldiagnose van patiënten met een verlengde APTT (tabel). De bovenstaande ziektegeschiedenis laat zien dat een verlenging van de APTT die berust op een tekort aan een stollingsfactor niet altijd gepaard gaat met een verhoogde bloedingsneiging. Dit geldt vooral voor patiënten met een factor XII-deficiëntie, een prekallikreïne(PK)- of een HMWK-deficiëntie.

Factor XII speelt een rol bij de vorming van trombine onder afwijkende omstandigheden, zoals bij diffuse intravasale stolling, maar niet tijdens normale hemostase.³ Geactiveerd factor XII (XIIa) leidt tot omzetting van inactief naar actief kallikreïne. Dit protease activeert opnieuw factor XII en zet tevens HMWK om naar het vasodilatatoire eiwit bradykinine.⁴ Factor XIIa zet factor

XI om in factor XIa en activeert daarmee de intrinsieke stollingscascade.

Opvallend is dat bij deficiënties van de genoemde stollingsfactoren (FXII, HMWK en PK) de APTT vaak sterk verlengd is (> 120 s), terwijl de APTT bij ernstige bloedingsziekten zoals hemofilie A en B niet zo sterk verlengd is. Een verlengde APTT is dus geen maat voor de ernst van de bloedingsneiging.

Bij een patiënt zonder ernstige bloedingen in de voorgeschiedenis en een verlengde APTT dient men in de differentiaaldiagnose ook 'verworven hemofilie' op te nemen. Dit ziektebeeld wordt meestal veroorzaakt door een antistof tegen factor VIII (hemofilie A) en gaat wél gepaard met een ernstige bloedingsneiging, in tegenstelling tot het beeld bij onze patiënt.

Een andere oorzaak voor een verlengde APTT is een circulerend lupusanticoagulans. In dat geval blijft de APTT ook verlengd bij een 1:1-mengproef met normaal plasma. Bij een stollingsfactordeficiëntie is de APTT in de mengproef niet verlengd, omdat de ontbrekende factor in 50% van het mengsel aanwezig is; dat is voldoende om de APTT te normaliseren. Een circulerend lupusanticoagulans gaat niet gepaard met een bloedingsneiging, maar met veneuze en arteriële trombose.

FACTOR XI-DEFICIËNTIE

De verhoogde bloedingsneiging bij patiënten met factor XI-deficiëntie kunnen we verklaren vanuit de functie van deze factor in de stollingscascade. Deze cascade wordt in gang gezet door blootstelling van het bloed aan weefselfactor uit de subendotheliale weefsels, wat resulteert in de vorming van een complex van weefselfactor en factor VIIa. Dit complex activeert verschillende proteasen met uiteindelijk de vorming van trombine, dat fibrinogeen omzet in fibrine (zie figuur 2).

Factor XI wordt eveneens door trombine geactiveerd. Deze factor zorgt voor het in stand houden van de stollingscascade door toegenomen trombine- en fibrinevorming. Daarnaast beschermt factor XI het stolsel tegen fibrinolyse door activatie van trombineactieveerbare fibrinolyse-inhibitor. Predilectieplaatsen voor bloedingen bij patiënten met factor XI-deficiëntie zijn dus weefsels met hoge fibrinolytische activiteit, zoals de mond-keelholte en de blaas.⁵

GENETICA

Factor XI-deficiëntie, vroeger hemofilie C genoemd, is een zeldzame aandoening met een prevalentie van 1 op één miljoen in de algemene populatie. Deze deficiëntie komt vooral voor onder Asjkenazische Joden, van wie 9% heterozygoot en 0,22% homozygoot is.⁶ Men onderscheidt een ernstige en een lichte vorm van factor XI-deficiëntie. Bij de ernstige vorm is de activiteit van factor XI minder

TABEL Differentiaaldiagnose bij een verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) zonder gelijktijdige verlenging van de protrombinetijd (PT)*

met bloedingsneiging	zonder bloedingsneiging
met bloedingsneiging	zonder bloedingsneiging
hemofilie A (deficiëntie factor VIII)†	factor XII-deficiëntie
hemofilie B (deficiëntie factor IX)†	prekallikreinedeficiëntie
factor XI-deficiëntie	deficiëntie van hoogmoleculair kininogeen (HMWK)
gebruik van ongefractioneerde heparine	factor XI-deficiëntie
	lupusanticoagulans
	artefact
	sterk lipemisch of icterisch plasma
	hoge hematocriet
	lang interval tussen bloedafname en APTT-bepaling

*Deficiënties van de stollingsfactoren X, V, II en fibrinogeen gaan gepaard met een verlenging van zowel de APTT als de PT.

†Deze deficiënties kunnen zowel erfelijk als verworven zijn.

dan 1%, wat overeenkomt met homozygotie of samengestelde heterozygotie, en bij de lichte vorm is de activiteit 20-30%, zoals bij heterozygotie.

Het gen voor factor XI is gelegen op de lange arm van chromosoom 4 en bestaat uit 15 exonen en 14 intronen.⁷ De meeste factor XI-deficiënties bij Asjkenazische Joden berusten op een mutatie van het type II (een stopcodon in exon 5) of het type III (een puntmutatie in exon 9). Er zijn echter meerdere mutaties beschreven en factor XI-deficiëntie komt ook bij andere etnische groepen voor.⁸

SYMPTOMEN

In tegenstelling tot hemofilie A (tekort aan factor VIII) en B (tekort aan factor IX) komen spontane bloedingen bij factor XI-deficiëntie zelden voor. Patiënten met symptomatische factor XI-deficiëntie hebben last van recidiverende epistaxis, menorrhagieën en postoperatieve of posttraumatische bloedingen. In de meeste gevallen echter hebben de patiënten geen abnormale bloedingen in de voorgeschiedenis en komt de aandoening aan het licht doordat bij routinebloedonderzoek een verlengde APTT wordt gevonden.⁹

Bij onze patiënt beschermde factor XI-deficiëntie niet tegen het krijgen van veneuze trombo-embolie. In de literatuur is wel een lagere incidentie van ischemische cerebrovasculaire accidenten beschreven bij patiënten met een ernstige factor XI-deficiëntie.¹⁰ Een dergelijke relatie is, voor zover ons bekend, niet beschreven voor veneuze trombo-embolie. Wel had onze patiënt een gedissemineerde maligniteit, hetgeen gepaard kan gaan met een verhoogde stollingsneiging, en stasis in het veneuze systeem van het linker been ten gevolge van

lymfadenopathie in het kleine bekken. Deze factoren kunnen bijdragen aan het ontstaan van een veneuze trombo-embolie.

Het is van belang te weten dat er bij factor XI-deficiëntie een grote variabiliteit is in bloedingsneiging tussen patiënten met dezelfde factor XI-activiteit en zelfs bij één patiënt in de loop van de tijd.⁹ Onderzoek heeft aangetoond dat er geen duidelijke relatie is tussen de ernst van de bloedingen en de hoogte van factor XI-activiteit.¹¹

Uit de analyse van de genotypen van 125 Asjkenazische Joden met een ernstige factor XI-deficiëntie blijkt dat samengestelde heterozygotie met type II- en III-mutaties het meeste voorkomen.⁶ Patiënten met type II-homozygotie hebben gemiddeld een lagere factor XI-activiteit dan degenen met type III-homozygotie. De eerstgenoemde groep, waartoe ook onze patiënt behoorde, heeft dan ook een grotere kans op bloedingen tijdens operaties.^{12,13} Bij onze patiënt ontbrak deze bloedingsneiging echter.

BEHANDELING

Een toegenomen bloedingsneiging bij patiënten met een factor XI-deficiëntie die een kleinere ingreep moeten ondergaan, zoals een kiesextractie of een huidbiopsie, moet men behandelen met het toedienen van antifibrinolytica, zoals tranexaminezuur.¹⁴ Bij de meeste patiënten zorgt een factor XI-waarde van 0,30 U/ml voor een goede homeostase.

- Een ernstig verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) ten gevolge van factor XI-deficiëntie gaat niet altijd gepaard met een verhoogde bloedingsneiging.
- Patiënten met een factor XI-deficiëntie en een verhoogde bloedingsneiging kan men voor een kleine ingreep behandelen met antifibrinolytica en voor een operatie kan men plasma geven.

Bij grote operaties wordt een niveau > 0,40 U/ml geadviseerd.¹⁵ Dit niveau is te bereiken door toediening van plasma. Bij ongeveer 30% van de patiënten met een zeer lage factor XI-activiteit (< 0,01 U/ml) kan plasmatoediening gecompliceerd worden door het ontstaan van alloantistoffen bij de ontvanger.¹⁶ Bij hen is de exogeen toegediende factor XI niet meer werkzaam. Het preoperatieve beleid bij patiënten met een factor XI-deficiëntie is mede afhankelijk van het type en de plaats van de operatie, omdat een hoge fibrinolytische activiteit kan leiden tot een toegenomen kans op bloedingen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 8 september 2008

Citeer als Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B42

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Dossenbach-Glaninger A, Hopmeier P. Coagulation factor XI: a database of mutations and polymorphisms associated with factor XI deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:231-8.
- Saunders RB, O'Connell NM, Lee CA. Factor XI deficiency Database: an interactive web database of mutations, phenotypes and structural analysis tools. *Hum Mutat*. 2005;26:192-8.
- Löwenberg EC, Dielis AWJH, Meijers JCM, ten Cate H, Levi M. Voortschrijdend inzicht in de werking van de bloedstolling in vivo. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2009;153:B5.
- Colman RW. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med*. 2006;203:493-5.
- Von dem Borne PA, Cox L, Bouma BN. Factor XI enhances fibrin generation and inhibits fibrinolysis in a coagulation model initiated by surface-coated tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17:251-7.
- Shpilberg A, Peretz H, Zivellin A. One of the two common mutations causing factor XI deficiency in Ashkenazi Jews (type II) is also prevalent in Iraqi Jews, who represent the ancient gene pool of Jews. *Blood*. 1995;85:429-32.
- Kato A, Asakai R, Davie EW. Factor XI gene (F11) is located on the distal end of the long arm of chromosome 4. *Cytogen Cell Genet*. 1989;52:77-8.
- Asakai R, Chung DW, Ratnoff OD. Factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency in Ashkenazi Jews is a bleeding disorder that can result from three types of point mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:7667-71.
- Bolton-Maggs PHB, Patterson DA, Wensley RT. Definition of the bleeding tendency in factor XI deficient kindreds - a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost*. 1995;73:194-202.
- Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood*. 2008;111:4113-7.
- Ragni MV, Sinha D, Lewis JH. Comparison of bleeding tendency, factor XI coagulant activity, and factor XI antigen in 25 factor XI deficient kindreds. *Blood*. 1985;65:719-24.
- Asakai R, Chung DW, Ratnoff OD, Davie EW. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med*. 1991;325:153-8.
- O'Connell NM. Factor XI deficiency - from molecular genetics to clinical management. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(Suppl 1):S59-64.

- 14 Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Willams MD, et al. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004;10:593-628.
- 15 Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia*. 2000;6:100-9.
- 16 Salomon O, Zivellin A, Livnat T. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood*. 2003;101:4783-8.