Het syndroom van von Willebrand

DOOR DR. R. S. TEN CATE, HUISARTS TE WASSENAAR

In 1926 beschreef von Willebrand een ziektebeeld, dat door de verlengde bloedingstijd enige gelijkenis vertoonde met de klassieke haemophilie en dat daarom de naam kreeg van pseudo haemophilie. Als kenmerkende eigenschap van dit ziektebeeld werd vermeld, dat in tegenstelling met de haemophilie, behalve een verlengde bloedingstijd alle laboratoriumonderzoekingen normaal werden gevonden, met name de stollingstijd, de prothrombinetijd en de bloedklonterreactie.
Evenals de haemophilie komt dit ziektebeeld familiair voor, maar is niet gebonden aan het mannelijk geslacht. In 1941 toonde *Macfarlane* aan bij een familie, welke aan dit ziektebeeld leed, dat er tevens afwijkingen bestonden aan de capillairen, maar het gelukte niet aan alle onderzoekers, die een dergelijk geval publiceerden, om deze afwijkingen ook vast te stellen.
Reeds in 1933 vermoedde von Willebrand zelf, dat een kwalitatieve afwijking van de bloedplaatjes, welke morfologisch volkomen normaal bleken, mede verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de verlengde bloedingstijd. Het is de laatste jaren gebleken, dat aan de bloedplaatjes een aantal factoren gebonden zijn, welke op de stolling hun invloed uitoefenen. Hierover is een uitgebreide literatuur ontstaan, waarbij speciaal gewezen dient te worden op de publikaties over de fundamentele onderzoekingen van *Bernard* e.a. in Frankrijk en *Van Creveld* e.a. in Nederland. Tenslotte wezen *Schulman* e.a. er op, dat bij een aantal patiënten, die klinisch het syndroom van von Willebrand vertonen, het ontbreken van een antihaemophilische globulinefactor (A.H.G.factor) mede verantwoordelijk gesteld kan worden voor de verlengde bloedingstijd.
Om vast te stellen welke factoren een rol spelen bij de abnormale bloedingstijd wordt o.a. gebruik gemaakt van de „thromboplastin generation test" (T.G.T.).
Waar dus duidelijk gebleken is, dat de „ziekte van von Willebrand" op verschillende oorzaken kan berusten, lijkt het onjuist om te spreken van een „ziekte van von Willebrand" maar is het beter, om aan te geven, dat al de boven beschreven ziektebeelden gekenmerkt zijn door het „syndroom van von Willebrand". We kunnen de patiënten bij wie dit syndroom op de voorgrond staat verdelen in de volgende groepen:

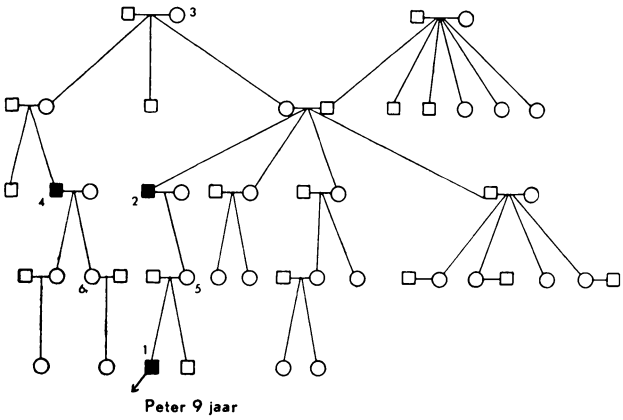
1. die patiënten, bij wie vasculaire defecten aan te tonen zijn benevens een tekort aan A.H.G.-factor (vasculaire haemophilie);
2. patiënten met uitsluitend vasculaire defecten (voor deze afwijking zou de naam „ziekte van von Willebrand" gereserveerd kunnen worden);
3. patiënten met kwalitatieve afwijkingen in de bloedplaatjes (thrombopathie).

Van Creveld beschrijft een aantal aan de bloedplaatjes gebonden factoren en noemt o.a.:

a. een factor, welke de omzetting van prothrombine in thrombine versmelt (Prothrombine accelerator factor of P.T.A.);
b. een factor, die de omzetting van fibrinogeen in fibrine versnelt onder invloed van thrombine;
e. een thromboplastische factor;
d. een factor met anti-heparine effect.

Deze factoren en andere komen in verschillende combinaties voor bij de thrombopathie en het zou tot verwarring leiden om aan elke combinatie een aparte naam te verbinden. Voorgesteld wordt dus om bij de beschrijving van dergelijke gevallen deze factoren wel te vermelden, maar alles samen te vatten onder de benaming thrombopathie.
Het hierna te beschrijven geval is gekenmerkt door het syndroom van von Willebrand. Of wij hier te maken hebben met een vorm van vasculaire haemophilie, al of niet gepaard gaande met tekort aan A.H.G.factor of met een thrombopathie, wordt in het midden gelaten. Het onderzoeken van de functie der bloedplaatjes en de T.G.T. vereist een laboratoriumtechniek, waaraan momenteel slechts op enkele plaatsen kan worden voldaan. Daar de prognose van deze soort afwijkingen gunstig is, zal het ook niet steeds nodig zijn om dit uitgebreide laboratoriumonderzoek te laten verrichten.
Het patiëntje waar het hier om gaat is een negenjarig jongetje. De partus is normaal verlopen en tot 4-jarige leeftijd zijn er geen bijzonderheden. Op 4-jarige leeftijd valt het kind een wond in de tong. Hoewel de wond slechts klein is, lukt het aanvankelijk niet om de bloeding te stelpen. Tenslotte heeft aanstippen met ferrochloride succes. Drie jaar later ontstaat er bij een val een wond aan het voorhoofd. Door nauwkeurige hechtingen lukt het om de bloeding te stelpen, maar wanneer na zes dagen de hechtingen verwijderd zijn, valt het kind weer en ontstaat er een bloeding uit de oude wond. Deze bloeding gaat enkele dagen door. Een jaar later ont-

staat na een val een wond aan de kin. Deze wond blijft enkele dagen doorbloeden en is slechts te stelpen door toepassing van fibrine spons. Hetzelfde jaar krijgt het patiëntje weer na een val een haematoom boven het oog. Na enkele weken blijkt een zeer ontsierende tumor te zijn ontstaan, welke geen neiging meer vertoont om verder te verdwijnen. Dit stolsel wordt operatief verwijderd waarna steeds weer nieuwe haematomen dreigen te ontstaan. Na enkele weken gelukt het om genezing van de wond te verkrijgen zonder dat zichtbare stolsels achterblijven.



In 1956, wanneer het jongetje 9 jaar oud is, krijgt hij een slag tegen de bovenarm, waardoor een groot haematoom ontstaat. Dit haematoom vertoont geen tekenen van resorptie en na enkele dagen heeft het patiëntje een bewegingsbeperking van 90°. Het knaapje wordt naar de chirurg verwezen, die als diagnose stelt, „kippenei groot georganiseerd haematoom in de m.biceps met buigcontractuur van 90°." De arm wordt in narcose gestrekt, waarbij weer nieuwe haematomen ontstaan. Onder leiding van de masseur wordt de arm passief en actief geoefend, maar enkele weken later blijkt het toch noodzakelijk om chirurgisch in te grijpen. Er wordt onder narcose een groot haematoom verwijderd waarna de wond opengelaten wordt en met fibrine spons wordt behandeld. Patiëntje krijgt een bloedtransfusie en bij het ontslag is nog een grote wond aanwezig welke pas na een maand geheel is genezen. De functie heeft zich geheel hersteld.

Het bloedonderzoek geeft het volgende beeld:

Leucocyten 5400
Differentiatie geen afwijking
Erythrocyten 4,29 miljoen
Hemoglobinegehalte 12,5 g % (78% Sahli)
Kleurindex 1.—
Reticulocyten 2‰
Thrombocyten 310.400 (normaal)
Rumpel-Leede, negatief
Retractiliteit stolsel goed
Bloedingstijd 4 min. (normaal 3 min.)
Stollingstijd 9 min. (normaal 7-10 min.)
Prothrombinetijd 21 sec. (controle 22 sec.) .

Behalve een bloedingstijd, welke iets verhoogd is, vertoont het bloed dus geen afwijkingen.

Het blijkt, dat de grootvader van patiëntje (P.M.) ook een dergelijke neiging tot bloeden vertoont. De moeder zelf vertoont geen afwijkingen (zie figuur). De grootvader had reeds in de jeugd langdurige bloedingen na tandextracties en merkwaardigerwijs op 14-jarige leeftijd ook een groot haematoom aan de bovenarm. In 1952 bleef hij bloeden na een kiesextractie. Het bloedbeeld was geheel normaal en patiënt werd opgenomen in het ziekenhuis, waar na drie weken de bloeding tot stand kwam na een bloedtransfusie. De huisarts van de grootvader, collega Boer, was zo vriendelijk nog eens een bloedonderzoek bij hem te doen.

De uitslag luidde:
Haemoglobine 82%
Erytrocyten 4.100.000
Leukocyten 6200
Differentiatie geen afwijking
Bezinking 11/27
Reticulocyten 7‰
Thrombocyten 145.600
Bloedingstijd 3 min.
Stollingstijd 6½ en 7 min.
Prothrombinetijd 29 min.

Verschillende auteurs geven aan, dat een van de kenmerkende verschijnselen bij het syndroom van von Willebrand is, dat de bloedingstijd buiten de periode van bloedingen en zelfs gedurende de bloedingen volkomen normaal gevonden kan worden. Dit is in bovenbeschreven gevallen ook zeer duidelijk het geval. Zoals gezegd, is het zonder nadere bepaling van de plaatjesfactoren of van de A.H.G.-factor niet mogelijk om de genese van dit ziektebeeld verder te benaderen. Wellicht zal hier bij mijn patiëntje later nog nader gelegenheid voor zijn, wanneer nog meer bloedingen zouden optreden.

Therapeutisch blijkt in deze gevallen bij ernstige bloedingen een bloedtransfusie met vers bloed, afgenomen met en bewaard in gesiliconiseerd materiaal, waardoor de functie van de bloedplaatjes zo goed mogelijk behouden blijft, goede diensten te bewijzen.

Zoals gezegd zijn de ziektebeelden, welke gepaard gaan met het syndroom van von Willebrand niet imperatief gebonden aan het mannelijk geslacht, zoals de echte „haemophilie". *Delbeke* beschrijft een geval, waarbij de ziekte in vier generaties in de vrouwelijke lijn voorkwam.

De door mij beschreven patiënten waren een grootvader (zie figuur; no. 2) en de zoon (1) van diens dochter, een overervingspatroon, zoals dit ook bij de echte „haemophilie" voorkomt. De mogelijkheid bestaat, dat ook de grootvader (3) van patiënt (2) aan deze ziekte geleden heeft, maar hierover zijn geen gegevens bekend. Het blijkt echter dat deze grootvader (3) twee dochters heeft gehad en de mogelijkheid zou dus bestaan, dat ook via de andere dochter deze ziekte is overgebracht. Ook deze dochter heeft twee zoons, en bij informatie blijkt,

Vestibulaire duizeligheid

DOOR DR. J. VENKER TE LEIDEN

Wanneer een patiënt klaagt over duizeligheid, is het van het grootste belang, dat hem of haar de vraag wordt gesteld: had U het gevoel, dat de omgeving om U heen draaide? Een juist antwoord op deze vraag is namelijk veelal van dien aard, dat het ons kan inlichten over de lokalisatie van de oorzaak der evenwichtsstoornissen.
Het antwoord van de patiënt is merkwaardig genoeg bijna altijd bevestigend; dat het echter niet altijd correct is, blijkt wanneer U verder vraagt: welke kant draaide de omgeving dan uit? Het antwoord luidt dan gewoonlijk:
a. naar links (of rechts);
b. alles zonk weg, of het werd zwart voor de ogen.

Antwoord a. wijst op een duizeling van vestibulaire aard, terwijl bij antwoord b. meer een centrale afwijking aangenomen kan worden.
Het perifere evenwichtszintuig bestaat uit utriculus en sacculus met de otolitorganen, welke ons inlichten omtrent de stand van het hoofd in de ruimte. Verder bestaat het vestibulairorgaan uit de drie halfcirkelvormige kanalen met de cupulae, die ons inlichten over bewegingen van het hoofd in de ruimte.

De zintuigcellen van sacculus, utriculus en halfcirkelvormige kanalen bevinden zich in het vliezige labyrint, dat in het benige labyrint is opgehangen. De vloeistof in het vliezige labyrint (ook wel endolymfesysteem genoemd) heet endolymfe. De vloeistof tussen de benige labyrintwand en het vliezige labyrint noemen we perilymfe.

Bij de nu volgende bespreking komen alleen ter behandeling de abnormale prikkelingen van de halfcirkelvormige kanalen. Een sterke prikkeling van de otolitorganen geeft geen duizeligheid, maar de bekende sensaties, die een lijder aan zeeziekte doormaakt.
De drie halfcirkelvormige kanalen liggen in drie loodrecht op elkaar gerichte vlakken. Draait het hoofd in het vlak van een der kanalen, dan zal de vloeistof in het endolymfkanaal in het begin der draaiing bij de wand achter blijven. Er ontstaat dus een endolymfstroom tegengesteld aan de draairichting. Na beëindiging van het draaien zal de vloeistof in het kanaal nog even doorstromen in de oorspronkelijke draairichting. Beide malen is er dus een endolymfstroom tegen de wimperharen van de cupula geweest. De reactie op deze prikkel is

---

Vervolg van bladzijde 104

dat een van deze zoons (4), die in Indonesië woont, inderdaad dit syndroom vertoont. Uit de brief, die deze mij schreef, citeer ik de volgende karakteristieke passage: „Vroeger noemde men mij: een bloeder, daarna: je bent geen *echte* bloeder en toen kwam een specialist: je bloed is volkomen normaal, maar je lichaam bloedt graag. Mijn jongste dochter heeft wellicht iets van deze ziekte want zij bloedt bij chirurgisch ingrijpen, amandelen en later bevalling langer dan normaal".
Een dergelijke neiging tot bloeden is bij de moeder van mijn patiëntje (5), die in dezelfde familieverhouding staat met de overgrootvader (3) als deze dochter uit Indonesië (6), niet aan te tonen.

Samenvatting. In deze publikatie wordt gewezen op een aantal onderzoekingen over de „ziekte van von Willebrand" of de „pseudo haemophilie". Naar aanleiding van recente onderzoekingen wordt voorgesteld om niet te spreken van een *ziekte van von Willebrand,* maar van het *syndroom van von Willebrand,* dat voorkomt bij een aantal afwijkingen o.a. gekenmerkt door verlengde bloedingstijd, waaronder de vasculaire haemophilie en de thrombopathieën. Er wordt een familie beschreven waarin dit syndroom bij drie personen voorkomt.

Summary. In this publication the attention is drawn to a number of investigations about *„Willebrand's disease"* or the *„pseudo haemophylia"*. As a result from recent researches it is suggested not to speak of *„Willebrand's disease"* but of *„Willebrand's syndrome"*, which occurs with a number of deviations among others characterized by a prolonged bleeding time, among which the vascular haemophylia and thrombopathia. The author describes a family where this syndrome occurs with three persons.

Geraadpleegde literatuur:
Cathie, I. A. B. (1957), Practitioner *178,* 171
Schulman, I. e.a. (1956), Pediatrics *18,* 347.
Delbeke, M. J., (1953), Maandschr. Kindergeneeskunde *21,* 154.
Creveld, S. van e.a., (1957), Maandschr. Kindergeneeskunde *25,* 112.