

Erfelijke stollingsfactorafwijkingen: epidemiologie en ziektebeelden

F.R. Rosendaal en E. Briet

Inleiding

Erfelijke afwijkingen in stollingseiwitten zijn zeldzaam. Het merendeel van de patienten met een bloedingsprobleem lijdt niet aan een stollingsdeficiëntie, maar aan een lokale laesie, bijvoorbeeld een verwonding of een maligniteit. Evenzo zal slechts zelden als verklaring voor een veneuze trombose een afwijking in de stollingsremmende eiwitten worden gevonden: veel vaker is bij patiënten met een trombosebeen of longembolie een andere predisponerende factor aanwezig, zoals bedlegerigheid. Er is bovendien een grote groep patienten bij wie geen verklaring voor een eenmalig bloedingsprobleem of veneuze trombose wordt gevonden. Wanneer echter de bloedingen of diep-veneuze tromboses herhaaldelijk voorkomen, of wanneer er een belaste familieanamnese bestaat, wordt een erfelijke eiwitdeficiëntie als oorzaak waarschijnlijk.

In dit artikel zullen van een aantal deficiënties van stollingseiwitten het klinische beeld en de epidemiologie worden besproken. Hierbij is een indeling te maken in deficiënties die tot een bloedingsneiging, en deficiënties die tot een trombose neiging leiden (tabel 1 en 2). Deficiënties in de eigenlijke stollingsfactoren, de eiwitten die via

opeenvolgende activering tot fibrinevorming leiden, veroorzaken meestal, zij het niet altijd, een bloedingsneiging. De stollingsfactoren zijn genummerd van I tot XIII, waarbij een aantal beter bekend is onder een andere naam: factor I: fibrinogeen; factor II: protrombine; factor III: 'tissue factor'; factor IV: calcium; factor XII: Hageman factor. Factor VI bestaat niet.

Bij de deficiënties die tot een bloedingsneiging aanleiding geven, komen afwijkingen in factor VIII (hemofilie A en de ziekte van Von Willebrand) en factor IX (hemofilie B) verreweg het frequentst voor; deze zullen daarom in dit artikel de meeste aandacht krijgen. In het stollingsinhiberende systeem zijn vooral de eiwitten proteïne C, proteïne S en antitrombine-III van belang als oorzaak van veneuze trombose.

Hemofilie

Bij hemofilie ontbreekt stollingsfactor VIII (hemofilie A) of stollingsfactor IX (hemofilie B, vroeger 'Christmas disease' genoemd). De twee vormen van hemofilie zijn klinisch volledig identiek, hetgeen is te verklaren uit het feit dat factor VIII het co-enzym van factor IX is. Het merendeel van de patienten (85%) heeft hemofilie A.

Rosendaal FR, Briet E Erfelijke stollingsfactorafwijkingen epidemiologie en ziektebeelden Pharm Weekbl 1991;126(29):664-8

Abstract

Hereditary blood coagulation disorders epidemiology and diseases

Hereditary disorders in the clotting system may cause a bleeding tendency or a tendency to venous thrombosis. These disorders are rare most bleedings are caused by local lesions, and most episodes of venous thrombosis occur in the absence of (known) disorders of the proteins of the clotting system. In the majority of cases a hereditary bleeding tendency is caused by haemophilia (deficiency of factor VIII or factor IX) or by Von Willebrand's disease (deficiency of the Von Willebrand factor). Deficiencies of other clotting factors are extremely rare. Disorders in the clotting system can be found only in approximately a third of the patients with a hereditary tendency to venous thrombosis. These include deficiencies of protein C, protein S or antithrombin-III, or, less common, dysfunctions of fibrinogen (dysfibrinogenaemia). An overview is presented of the prevalence, symptoms, genetics and treatment of the hereditary disorders of the clotting system.

Keywords

Blood coagulation factors
Deficiency diseases
Epidemiologic methods
Hereditary diseases

Trefwoorden

Bloedstollingsfactoren
Deficientieziekten
Epidemiologische methoden
Erfelijke ziekten

Dr F R Rosendaal

(correspondentie) is verbonden aan de Afdeling Klinische Epidemiologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden, Postbus 9600, 2300 RC Leiden
Prof Dr E Briet is verbonden aan de Afdeling Hematologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden

Samenvatting

Erfelijke stollingsfactorafwijkingen kunnen leiden tot een bloedingsneiging of een neiging tot veneuze trombose. Dergelijke afwijkingen zijn echter zeldzaam verreweg de meeste bloedingen ontstaan door lokale afwijkingen, terwijl ook trombose zich het meest voordoet in afwezigheid van (bekende) afwijkingen in de bij de stolling betrokken eiwitten. Een erfelijke bloedingsneiging wordt in het overgrote deel van de gevallen veroorzaakt door hemofilie (tekort aan factor VIII of factor IX) of de ziekte van Von Willebrand (tekort aan Von Willebrand factor). Deficiënties van andere stollingsfactoren zijn alle extreem zeldzaam. Slechts bij ongeveer een derde van de patienten met een erfelijke trombose neiging (trombofilie) wordt een afwijking in het stollingssysteem gevonden. Het betreft hierbij deficiënties aan de stollingsremmende eiwitten proteïne C, proteïne S of antitrombine III, of zeldzamer, afwijkingen van het fibrinogeen (dysfibrinogenemie). Er wordt een overzicht gegeven van de prevalentie, symptomatologie, erfelijkheid en behandeling van de erfelijke aandoeningen in het stollingssysteem.

Aanvaard 26 april 1991

In Nederland zijn ongeveer 1200 hemofiliepatiënten.

De afwijking bij hemofilie bevindt zich op het X-chromosoom. Hierdoor zijn vrijwel alle patiënten mannen die dan hemizygoot voor de genetische afwijking zijn. Vrouwen kunnen het gen wel dragen, maar omdat zij nog een X-chromosoom hebben, leidt dit draagsterschap slechts zelden tot klachten. Het bijzondere overervingspatroon van een geslachtsgebonden aandoening zoals he-

mofilie, is weergegeven in figuur 1. Zoals figuur 1 laat zien, hebben de kinderen van een draagster 50% kans het afwijkende gen te erven, met andere woorden: de helft van de dochters is ook weer draagster, de helft van de zonen heeft hemofilie. Wanneer een hemofiliepatiënt kinderen krijgt, ligt het geheel anders: nu zijn alle dochters draagster, maar zijn alle zonen gezond.

Ongeveer 40% van de patiënten heeft een ernstige vorm van hemofilie. Dit wil zeggen dat de stollingsfactor volledig of vrijwel volledig (minder dan 1%) afwezig is. Bij de overige patiënten is enige residuele stollingsfactoractiviteit aanwezig en is de aandoening ook klinisch milder.

De primaire hemostase, de adhesie en aggregatie van bloedplaatjes, verloopt bij hemofilie ongestoord. Hierdoor ontstaan bloedingen bij hemofilie, bijvoorbeeld na trauma of ingrepen, pas na een latentietijd van enige uren tot dagen. Karakteristiek voor hemofilie zijn de inwendige bloedingen in spieren en gewrichten, die bij de ernstige vorm spontaan optreden. Verder komen maagbloedingen voor, retroperitoneale bloedingen, urinewegbloedingen en zeldzamer maar levensbedreigend, de intracranieële bloedingen. Bij minder ernstige vormen van hemofilie komen spontane bloedingen weinig voor en ziet men bloedingen voornamelijk na trauma of ingrepen; dan kunnen de bloedingen echter ook zeer ernstig en soms levensbedreigend zijn.

Het ziektebeeld bij hemofilie wordt bepaald door de spier- en gewrichtsbloedingen. Door het herhaaldelijk optreden van bloedingen in gewrichten ontstaat een artrose-achtige beschadiging van het gewrichtskraakbeen. Door de spierbloedingen kan fibrosering en verkorting van spieren optreden; wanneer zenuwen door de drukverhoging van een bloeding bekneld raken, kan spieratrofie worden veroorzaakt. Op de lange termijn kan hemofilie hierdoor invaliditeit veroorzaken: de beschadigde gewrichten veroorzaken bewegingsbeperking en chronische pijnklachten.

Tot de jaren zestig was de levensverwachting voor hemofiliepatiënten bijzonder laag. Een patiënt met ernstige hemofilie werd gemiddeld niet ouder dan 20 jaar [1]. De mogelijkheid hemofilie adequaat te behandelen, door de ontdekking van cryoprecipitaat voor hemofilie A en vier-factorenconcentraat (PPSB) voor hemofilie B, betekende een radicale verbetering. In een onderzoek dat zich uitstreckte over de periode 1973-1986 bleek de levensverwachting van de Nederlandse hemofiliepatiënt 66 jaar te zijn (ter vergelijking: de levensverwachting van de Nederlandse man in 1979 was 74 jaar) [2]. Als doodsoorzaak komen bloedingen nog steeds het frequentst voor, waarbij spontane en traumatische hersenbloedingen een belangrijke plaats innemen.

Een erfelijke ziekte als hemofilie, met in het verleden een aanzienlijke oversterfte, zou vanzelf zijn verdwenen indien niet regelmatig nieuwe gevallen ontstonden door mutaties. Hoewel hemofilie erfelijk is, komt 30 tot 40% van de patiënten uit families waarin niet eerder hemofilie voorkwam. Deze patiënten zijn het resultaat van een recente mutatie in het factor-VIII- of factor-IX-gen. Deze aanwas van nieuwe patiën-

Tabel 1

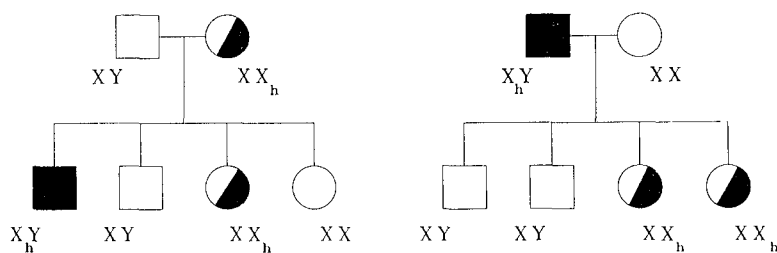
Erfelijke stollingsfactorafwijkingen met een bloedingsneiging

Afwijking	Bloedingsneiging
Afibrinogenemie/ hypofibrinogenemie	matig tot ernstig
Protrombinedeficiëntie	matig
Factor-V-deficiëntie	matig
Factor-VII-deficiëntie	mild tot ernstig
Factor-VIII- of factor-IX-deficiëntie	mild tot ernstig
Von Willebrand factor-deficiëntie	mild tot ernstig
Factor-X-deficiëntie	mild tot ernstig
Factor-XI-deficiëntie	zeer mild
Factor-XIII-deficiëntie	ernstig

Tabel 2

Erfelijke stollingsfactorafwijkingen met een tromboseneiging

Afwijking
Proteïne-C-deficiëntie
Proteïne-S-deficiëntie
Antitrombine-III-deficiëntie
Dysfibrinogenemie
Factor-XII-deficiëntie (?)



Figuur 1

De overerving van hemofilie. In de twee stambomen worden mannen (met een X- en een Y-chromosoom) door vierkantjes en vrouwen (met twee X-chromosomen) door rondjes weergegeven. Het X-chromosoom met de afwijking voor hemofilie is met de letter 'h' gemerkt. Een halfzwart rondje geeft draagsterschap aan, terwijl een zwart vierkantje een patiënt aangeeft. De linker stamboom laat de overerving zien wanneer een draagster en een gezonde man kinderen krijgen: de helft van de kinderen heeft het afwijkende chromosoom geerfd, gelykelyk verdeeld over zonen en dochters. Ofwel, de zonen van een draagster hebben 50% kans op hemofilie, de dochters hebben 50% kans op draagsterschap. De rechterstamboom toont de overerving wanneer een man met hemofilie en een gezonde vrouw kinderen krijgen. In dat geval zijn alle zonen gezond – en kunnen de ziekte dus ook niet doorgeven – terwijl alle dochters draagster zijn.

ten is constant gebleven, terwijl de oversterfte door de verbeterde behandelingsmogelijkheden sterk is gedaald. Dit betekent dat het aantal hemofiliepatiënten in de komende generaties zal toenemen, vermoedelijk met niet minder dan 20%. Dit wordt duidelijk wanneer men het aantal hemofiliepatiënten in Nederland: 1200, dus 8,3 per 100.000, vergelijkt met de prevalentie onder pasgeborenen: 10,3 per 100.000. Het verschil van bijna 25% tussen het aantal nu in Nederland levende hemofiliepatiënten en het aantal dat wordt geboren, wordt veroorzaakt door de oversterfte in het verleden [3].

De verbeterde behandelingsmogelijkheden die sinds 25 jaar bestaan, hebben tot aanzienlijke vooruitgang op medisch en maatschappelijk gebied geleid. Een aantal kerngetallen voor Nederland vindt men in tabel 3. Dit betekent dat het ziektebeeld bij de wat oudere patiënten, bij wie al aanzienlijke gewrichtsschade bestond voor adequate behandeling mogelijk was, geheel anders is dan bij de jongere patiënten, die van jongensaf met stollingsfactorpreparaten zijn behandeld. Oudere hemofiliepatiënten zijn vaak matig tot ernstig gehandicapt en hebben een karakteristieke houding en moeizame loopbeweging. Jongere hemofiliepatiënten daarentegen zijn niet van hun leeftijdgenoten te onderscheiden en hebben meestal hooguit één licht beschadigd gewricht.

Ziekte van Von Willebrand

Bij de ziekte van Von Willebrand bestaat een tekort aan een stollingsfactor dat zich uit als een bloedplaatjesafwijking. De Von Willebrand factor heeft twee functies: ten eerste is deze drager-eiwit van factor VIII, die door de Von Willebrand factor tevens wordt gestabiliseerd. Ten tweede speelt de Von Willebrand factor een rol bij de hechting van bloedplaatjes op plekken waar de vaatwand is beschadigd. Bij de ziekte van Von Willebrand is de activiteit van de Von Willebrand factor in het bloed verlaagd of afwezig.

De ziekte van Von Willebrand erft autosomaal dominant over, en komt dus voor bij mannen en vrouwen. Er bestaan drie typen van de ziekte van Von Willebrand, waarbinnen weer verschil-

lende subtypen worden onderscheiden. Bij type I is de Von Willebrand factor in verminderde mate in het bloed aanwezig, en is dus ook de te meten activiteit verlaagd. Bij type II is vooral de activiteit van de Von Willebrand factor verlaagd. Hier wordt niet zozeer te weinig Von Willebrand factor geproduceerd, als wel een abnormaal functionerend molecuul. Type III is een bijzonder zeldzame, homozygote vorm van de ziekte van Von Willebrand, waarbij de Von Willebrand factor volledig ontbreekt [5].

De ziekte van Von Willebrand komt vrij frequent voor. Er zijn schattingen gemaakt van een prevalentie van 1 op 100 inwoners [6]. Dit betreft dan wel voor het merendeel milde en subklinische vormen van de aandoening. Bij deze subklinische vormen is overigens niet goed onderscheid te maken tussen lage maar nog normale en te lage gehalten aan de Von Willebrand factor. Het aantal mensen bij wie daadwerkelijk de diagnose ziekte van Von Willebrand is gesteld, is evenmin goed bekend. Bij een nationale enquête in 1978 naar mensen met een erfelijke bloedingsneiging bleek 15% van de 691 geënquêteerden de ziekte van Von Willebrand te hebben, tegen meer dan 80% hemofilie [7]. Bij dit onderzoek bleek tevens dat de verhouding mannen:vrouwen ongeveer 40:60 was. Bij een autosomaal overervende aandoening zou men echter een gelijke verdeling over de geslachten verwachten. De waarschijnlijkste verklaring voor het verschijnsel dat er toch meer vrouwen dan mannen aan de ziekte van Von Willebrand lijden, is dat de diagnose bij vrouwen door hevige menstruatiebloedingen eerder zal worden gesteld.

Meer dan 70% van de patiënten met de ziekte van Von Willebrand heeft type I, het kwantitatieve defect. De overigen hebben vrijwel alle type II, het kwalitatieve defect. Type III, de ernstige homozygote vorm, is bijzonder zeldzaam: in Nederland zijn niet meer dan tien patiënten met type III van de ziekte van Von Willebrand bekend.

De klinische ernst is sterk wisselend en hangt af van de mate van deficiëntie, dat wil zeggen de in het laboratorium te bepalen hoeveelheid en werking van de Von Willebrand factor. Aange-

Tabel 3

Tendensen in ziekenhuisopnamen en ziekteverzuim bij hemofilie

	Patiënten met ernstige en matig-ernstige hemofilie*		
	1972 (n=242)	1978 (n=351)	1985 (n=559)
<i>Ziekenhuisopnamen</i>			
Ligdagen (dagen per jaar)†	23 (2)	10 (2)	4 (1)
Opnamen (%)	47	37	22
Opnameduur (dagen per jaar)‡	49 (20)	26 (15)	16 (13)
<i>Ziekteverzuim</i>			
Schoolverzuim (dagen per jaar)	36	19	9
Werkverzuim (dagen per jaar)	32 (18)	34 (18)	20 (15)

*Tussen haakjes staan de cijfers voor de algemene bevolking.

† Gemiddelde over alle patiënten.

‡ Gemiddelde opnameduur voor de opgenomen patiënten [4].

zien de Von Willebrand factor als functie heeft de adhesie van bloedplaatjes te bevorderen, uit de ziekte van Von Willebrand zich als een defect in de primaire bloedstelping, zoals ook wordt gezien bij afwijkingen van de bloedplaatjes. Het meest op de voorgrond treden slijmvliesbloedingen, zoals neusbloedingen, hevige en langdurige menstruaties, en rectaal bloedverlies. De patiënten hebben frequent blauwe plekken en bloeden bij verwondingen langdurig na. Ernstige nabloedingen kunnen optreden na tonsillectomie, adenotomie, kiesextracties of andere ingrepen.

De Von Willebrand factor fungeert ook als stabiliserend transporteiwit voor stollingsfactor VIII. Hierdoor is bij patiënten met de ziekte van Von Willebrand vaak ook het gehalte van factor VIII verlaagd, zodat er een dubbel defect aanwezig is met een stoornis in zowel het primaire als het secundaire hemostasemechanisme. Bij de recessieve vorm van de ziekte van Von Willebrand (type III) is ook factor VIII vrijwel volledig afwezig: deze patiënten lijden in feite ook aan hemofilie A en hebben behalve de slijmvliesbloedingen gewrichtsbloedingen en spierbloedingen.

Overige stollingsfactordeficiënties

Er zijn enige honderden patiënten beschreven met fibrinogeenafwijkingen ('factor I') [8]. Totale afwezigheid van fibrinogeen (afibrinogenemie) is een zeldzame recessieve aandoening die gepaard gaat met een vrij ernstige bloedingsneiging, waarbij ook gewrichtsbloedingen voorkomen. Hypofibrinogenemie is vermoedelijk de heterozygote, symptoomloze vorm hiervan. Bij dysfibrinogenemie wordt een structureel afwijkend fibrinogeen gesynthetiseerd. Het merendeel van degenen met een dysfibrinogenemie heeft in het geheel geen symptomen, ongeveer 40% heeft een lichte tot matige bloedingsneiging, terwijl bij ongeveer 10% juist een tromboseneiging voorkomt.

Protrombinedeficiëntie (factor II) is een bijzonder zeldzame aandoening die in de gehele wereld slechts bij enige tientallen families is beschreven. De aandoening erft autosomaal recessief over. Er zijn zowel families beschreven waarbij de efficiëntie beruht op afwezigheid van protrombine, als families waarbij een afwijkend protrombinemolecule (dysprotrombinemie) werd geproduceerd. Protrombinedeficiëntie uit zich bij homozygoten door een bloedingsneiging; heterozygoten zijn of symptoomloos of ze hebben een zeer geringe bloedingsneiging. Bij homozygoten doen zich met name onderhuidse hematomen, tandvlesbloedingen, sterke menstruatiebloedingen en postoperatieve bloedingen voor. Gewrichtsbloedingen zijn slechts bij uitzondering beschreven. Wel komen spierbloedingen voor.

Deficiënties van 'tissue factor' (factor III) zijn niet beschreven. Aangezien het hier geen plasma-eiwit maar een membraangebonden eiwit betreft, is het niet mogelijk 'tissue factor' in vivo te meten. Het is daarom niet duidelijk of efficiënties aan 'tissue factor' voorkomen.

Factor-V-deficiëntie komt zowel geïsoleerd als in combinatie met een factor-VIII-deficiëntie voor. Over de gehele wereld zijn niet meer dan 100 patiënten met een homozygote efficiëntie beschreven. Hierbij komen neusbloedingen, onder-

huidse hematomen en verhevigde menstruele bloedingen voor, terwijl spier- of gewrichtsbloedingen vrij zeldzaam zijn.

Factor-VII-deficiëntie komt ongeveer even weinig voor als factor-V-deficiëntie. Bij de homozygote patiënten kan een ernstige bloedingsneiging bestaan, zoals bij ernstige hemofilie met spier- en gewrichtsbloedingen. Bij sommige patiënten is de bloedingsneiging gering.

Een homozygote factor-X-deficiëntie is beschreven bij enige tientallen patiënten. De symptomatologie lijkt op die van hemofilie, met mogelijk een verhoogde frequentie van bloedingen in het centrale zenuwstelsel.

Factor-XI-deficiëntie is eveneens zeldzaam, maar komt zeer frequent voor onder Ashkenazi-joden (5-10% heterozygoot). De bloedingsneiging is ook bij homozygote patiënten bijzonder mild.

Bij homozygote factor-XII-deficiëntie zijn bloedingssymptomen zeldzaam. De efficiëntie lijkt eerder geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose.

Er zijn wereldwijd meer dan 100 patiënten beschreven met een factor-XIII-deficiëntie. Ernstige factor-XIII-deficiëntie onderscheidt zich van hemofilie doordat al kort na de geboorte bloedingen optreden, met name uit de navelstompvaten. De aandoening uit zich later met gewrichtsbloedingen, onderhuidse bloedingen en soms intracranieële bloedingen, terwijl bovendien de wondgenezing gestoord is.

Ten slotte kan een versnelde fibrine-afbraak, zoals ontstaat bij een efficiëntie van α_2 -antiplasmine, ook tot een ernstige bloedingsneiging aanleiding geven. Ook deze aandoening is bijzonder zeldzaam.

Trombofilie

In analogie met de erfelijke bloedingsneiging hemofilie, wordt een erfelijke tromboseneiging trombofilie genoemd. Bij trombofilie ontstaan spontaan veneuze tromboses, dat wil zeggen diep-veneuze trombose, longembolieën en oppervlakkige tromboflebitiden. Behalve dit voorkomen van spontane tromboses is bij trombofilie het risico op trombose verhoogd wanneer een 'klassieke' risicofactor aanwezig is, zoals kraambled en immobiliteit. Kenmerkend is het familiair voorkomen van veneuze tromboses op relatief jonge leeftijd. Uit een recent onderzoek is gebleken dat trombofilie frequent voorkomt. Zoals uit ditzelfde onderzoek bleek, is in het merendeel van de gevallen ook bij uitgebreid onderzoek geen afwijking in enige stollingstest of stollings-eiwit te vinden [9].

Bij een derde van de patiënten wordt wel een afwijking gevonden, waarbij het in vrijwel alle gevallen een efficiëntie aan proteïne C, proteïne S of antitrombine-III, of, zeldzaam, een dysfibrinogenemie betreft. Een licht verhoogde kans op trombose is ook aanwezig bij mensen met bloedgroep A of B ten opzichte van bloedgroep O. Hoewel het op theoretische gronden redelijk lijkt te veronderstellen dat efficiënties in het fibrinolytisch systeem, zoals van plasminogeen, of van plasminogeenactivator, ook tot een tromboseneiging zouden leiden, is dit tot nu toe niet overtuigend aangetoond [9].

In tegenstelling tot bij hemofilie, bestaat bij trombofilie geen specifiek, pathognomisch symptom-complex. Veneuze trombose komt immers frequent(er) in afwezigheid van een deficiëntie, bij klassieke risicofactoren voor. Bovendien leidt een deficiëntie aan proteïne C, proteïne S of antitrombine-III niet met zekerheid tot het optreden van trombose, de deficiëntie verhoogt het risico op trombose. Het merendeel van het onderzoek naar erfelijke tromboseneiging is verricht bij zeer geselecteerde patiëntengroepen. Door dit alles is niet goed bekend wat de prevalentie van trombofilie of van de deficiënties van proteïne C, proteïne S of antitrombine III is. Op grond van een landelijk onderzoek is voor trombofilie een prevalentie van 1 op 2500 inwoners geschat [10]. In een onderzoek bij 113 patiënten met een familiale tromboseneiging bleek bij 12% een deficiëntie van proteïne C te bestaan, bij 13% een deficiëntie van proteïne S en bij 4% van antitrombine-III [9]. Wanneer de familieanamnese negatief was, werd slechts bij in totaal 3% een deficiëntie aan proteïne C, proteïne S of antitrombine III gevonden. In vergelijkbare onderzoeken in het buitenland, waarbij patiënten met onbegrepen veneuze trombose werden geselecteerd, zijn soortgelijke of iets lagere getallen gevonden. Er zijn aanwijzingen dat proteïne-C deficiënties ook in het algemeen onder de bevolking zeer vaak voorkomen, geschat is een prevalentie van 1 op 250 tot 1 op 60 [11]. Van proteïne S- en antitrombine-III deficiënties is de prevalentie onbekend.

Bij trombofilie doen zich veneuze tromboses voor waarvan de symptomatologie niet anders is dan die van door andere oorzaken ontstane tromboembolieën. Wel is opvallend dat deze zich vaak voordoen bij jonge, gezonde mensen, in afwezigheid van bekende risicofactoren. In een onderzoek bij 12 families met proteïne-S deficiëntie, werd het risico op trombose van in totaal 71 deficiënte familieleden vergeleken met dat van 65 niet-deficiënte familieleden. Van de deficiënte familieleden bleek de kans om voor het 40e jaar een eerste trombose te hebben doorgehaald, groter te zijn dan 70%, tegenover slechts 3% voor niet-deficiënte familieleden [12]. Deficiënties aan proteïne C en antitrombine III lijken grosso modo eenzelfde risico op te leveren.

Zeer zeldzaam zijn homozygote proteïne C-deficiënties, waarvan inmiddels een aantal is beschreven [13]. Deze deficiëntie, die al direct na de geboorte tot uiting kan komen, veroorzaakt een zeer ernstige tromboseneiging die gepaard kan met uitgebreide huidnecroses. Alleen door levenslange behandeling met orale anticoagulantia kunnen deze patiënten in leven blijven.

Overigens wordt bij slechts 30% van de mensen met een duidelijke familiale trombofilie een verklaring voor de tromboseneiging gevonden, hetgeen aangeeft dat op dit gebied nog veel onderzoek zal moeten worden verricht.

Literatuur

- 1 Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol* 1985;59:593-602.
- 2 Rosendaal FR, Vrekeamp I, Smit C, et al. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs. *Br J Haematol* 1989;71:71-6.
- 3 Rosendaal FR, Briet E. The increasing prevalence of haemophilia. *Thromb Haemost* 1990;63:145.
- 4 Smit C, Rosendaal FR, Vrekeamp I, et al. Physical condition, longevity, and social performance of Dutch haemophiliacs, 1972-1985. *Br Med J* 1989;298:235-8.
- 5 Tuddenham EGD. Von Willebrand factor and its disorders: an overview of recent molecular studies. *Blood Rev* 1989;3:251-62.
- 6 Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of Von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
- 7 Veltkamp JJ, Willeumier HTL, Van Dijk H, Smit C. Hemofilie in Nederland 2. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1979.
- 8 Bloom AL. Inherited disorders of blood coagulation. In: Bloom AL, Thomas DP, red. *Haemostasis and thrombosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
- 9 Engesser L, Briet E, Dubbeldam J, Kret MJ, Brommer EJP. Disorders of coagulation and fibrinolysis and their association with venous thrombophilia. In: Engesser L, red. *Thrombophilia disorders of blood coagulation and fibrinolysis* [Proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1988.
- 10 Briet E, Engesser L, Brommer EJP, Broekmans AW, Bertina RM. Thrombophilia: its causes and a rough estimate of its prevalence [Abstract]. *Thromb Haemost* 1987;58:39.
- 11 Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-6.
- 12 Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJP, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987;106:677-82.
- 13 Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984;310:559-62.