

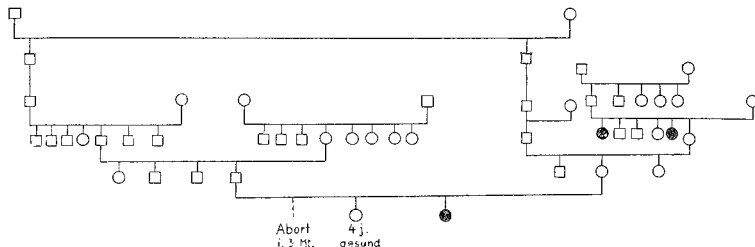
Über einen neuartigen kongenitalen Gerinnungsdefekt (Mangel an Stuart-Faktor)

Aus dem Gerinnungsphysiologischen Laboratorium (Prof. F. Koller) der Med. Universitätsklinik
(Prof. W. Löffler) und der Universitäts-Kinderklinik Zürich (Prof. G. Fanconi)

F. Bachmann, F. Duckert, P. Flückiger, W. Hitzig
und F. Koller

Wir berichten im folgenden über einen Fall, der manche Charakteristika eines Faktor-VII-Mangels aufweist, sich aber durch die eingehende Gerinnungsanalyse eindeutig davon unterscheiden läßt.

Patient D. B.: Die Eltern sind blutsverwandt (s. Stammbaum). Zwei Schwestern der Großmutter mütterlicherseits zeigten eine vermehrte Blutungstendenz: Schnittwunden bluteten auffallend lange nach; sonst ist kein Fall von vermehrter Blutungsbereitschaft bekannt. Unser Patient ist das zweite Kind dieses Ehepaares; das erste Kind, ein Mädchen, ist vollkommen gesund.



Persönliche Anamnese: Die Schwangerschaft verlief ohne irgendwelche Komplikationen. Die Geburt erfolgte am Termin, normal, ohne daß die Mutter viel Blut verloren hätte. Geburtsgewicht 3270 g. In den ersten drei Tagen war Patient völlig unauffällig, angeblich keine Nabelblutungen (Patient wurde allerdings schlecht beobachtet). Am 3., 5. und 7. Lebenstag traten Vaginalblutungen sowie Melaena auf, das Hämoglobin sank ab, und der Patient mußte in einem auswärtigen Spital mehrfach transfundiert werden. Dort wurde auch Synkavit und Konaktion verabreicht.

Bei der Spitalaufnahme, Universitäts-Kinderklinik Zürich (Prof. G. Fanconi), am 26. 2. 1956 war Patient sehr blaß; in der linken Achselhöhle fand sich ein großes Hämatom in Resorption, Leber ca. 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, Milz nicht palpabel. Blutstatus: Hgb. 45%, Erythrozyten 2,98 Mill., FI. 0,9, Retikulozyten 250/1000, Leukozyten 22 100, normale Differenzierung, Thrombozyten 375 000. Prothrombinzeit nach Quick unendlich, Gerinnungszeit nach Bürker 34', Blutungszeit nach Duke sehr stark verlängert.

Verlauf: Patient erbrach etwas bräunliche Massen, der Stuhl zeigte einen rötlichen Hof, Benzidin +, das Hgb. sank innert 2 Tagen auf 27%, weshalb 120 ccm Blut transfundiert werden mußten, worauf sich das Kind wieder sehr gut erholte.

Am 3. 3. trat eine Hirnblutung auf: die Fontanelle wurde stark gespannt, die rechte Pupille war viel weiter als die linke, es zeigten sich Krämpfe der linken Gesichtshälfte und der linken Hand, im Elektroenzephalogramm fand man eine symptomatische Epilepsie mit einem scharf umschriebenen Focus paramedian rechts postzentral. Gleichzeitig sank das Hgb. innerhalb eines Tages von 80 auf 54%. Durch wiederholte Bluttransfusionen konnte die Blutung jeweils zum Stehen gebracht werden, doch traten immer wieder neue Blutungsschübe auf; der Kopfumfang nahm in drei Wochen um 2,5 cm zu. Behandlung mit Meticorten (täglich 10 mg) und Konaktion (täglich 5 mg) über längere Zeit beeinflusste die Blutungstendenz nicht. Einzig durch regelmäßige Blut- und Plasmatransfusionen, die alle 5 bis 6 Tage wiederholt werden mußten,

gelang es, die Blutungen aus dem Magen-Darmtrakt sowie die Hirnblutung einigermaßen hintan zu halten. Im Juni 1956 trat nochmals eine schwere Hirnblutung auf, wobei der Schädel wiederum innert 10 Tagen um 2,5 cm an Umfang zunahm.

Das am 18. 8. 1956 aufgenommene Pneumoencephalogramm zeigte eine riesige Vergrößerung der Seitenventrikel, die Hirnrinde war auf ca. 1 cm zusammengeschrumpft, dabei bestanden praktisch keine neurologischen Ausfallserscheinungen.

Im Alter von 1 Jahr zeigt das Kind einen Hydrozephalus, Kopfumfang 51 cm, es kann nicht sitzen, lächelt aber und greift. Gehör sicher vorhanden, dagegen ist Patient blind, Papillen beiderseits völlig atrophisch. Patient braucht noch immer jede Woche eine Blut- oder Plasma-transfusion, da sonst wieder Blutungen, hauptsächlich im Magen-Darmtrakt auftreten.

Gerinnungsphysiologische Untersuchungen

13. 12. 1956

	D. B.		Normalwerte	
	sec.	%	sec.	%
Quickscher Prothrombinkomplex				
mit Menschenhirnthrombokinas	86	4	14—16	70—100
mit Russel Vipers Venom	57	4	6—8	70—100
Rekalzifizierungszeit des Oxalatplasmas	290		60—130	
Prothrombinverbrauchstest (Prothrombin % in Serum)		60	über 40	1—4
F. I Fibrinogen	350 mg%		250—400 mg%	
F. II Prothrombin	15,5	85	15—16,5	70—100
F. V	26	100	26—33	50—100
F.-VII-Komplex (Seitzplasmareag)	123	4	22—27	70—100
F. VIII, einstufig		100		50—100
Thromboplastin-Generationstest mit dem BaSO ₄ -Plasma des Patienten		normal		normal
F. IX, einstufig		ca. 30		40—100
Thromboplastin-Generationstest mit Patientenserum		stark pathologisch		normal
Antithrombin	16		13—18	
Thrombingeneration*)		pathologisch		normal
Thrombozyten/mm ³	390 000			150—300 000

Hemmkörperversuch

Rekalzifizierungszeiten

Normaloxalatplasma 0,1	+ 0,1 CaCl ₂ 1/40 mol.	70 "
D. B. Oxalatplasma 0,1	+ 0,1 CaCl ₂ 1/40 mol.	380 "
Normalpl. 0,08 + D. B. pl. 0,02	+ 0,1 CaCl ₂ 1/40 mol.	65 "
Normalpl. 0,05 + D. B. pl. 0,05	+ 0,1 CaCl ₂ 1/40 mol.	80 "
Normalpl. 0,02 + D. B. pl. 0,08	+ 0,1 CaCl ₂ 1/40 mol.	145 "

Antithromboplastinnachweis: negativ.

Nachweis eines spez. gegen F.-VII-Komplex gerichteten Antikörpers: negativ.

Durch folgende Versuche wird gezeigt, daß der pathologische Thromboplastin-Generationstest mit dem Serum des Patienten eindeutig nicht durch einen F.-IX-Mangel verursacht wird, trotz des relativ etwas tiefen F.-IX-Gehaltes in der Einstufenmethode (Hämophiliewerte mit dieser Methode: 1—3% F. IX).

*) Nach der Methode von Pitney & Dacie. Alle übrigen Bestimmungsmethoden sind diejenigen unseres Labors.

Rekalzifizierungszeiten von:

Plasma D. B. 0,2 + 0,2 CaCl ₂ 1/40 mol.	300 "
Hämophilie B-Plasma 0,2 + 0,2 CaCl ₂ 1/40 mol.	520 "
D. B. 0,1 + Hämophilie B 0,1 + 0,2 CaCl ₂ 1/40 mol.	130 "

Quickscher Prothrombinkomplex mit Menschenhirnthrombokinase

Quick D. B.	125 "
D. B. + Hämophilie B-Serum 1 : 1	24 "

Thromboplastin-Generation-Test

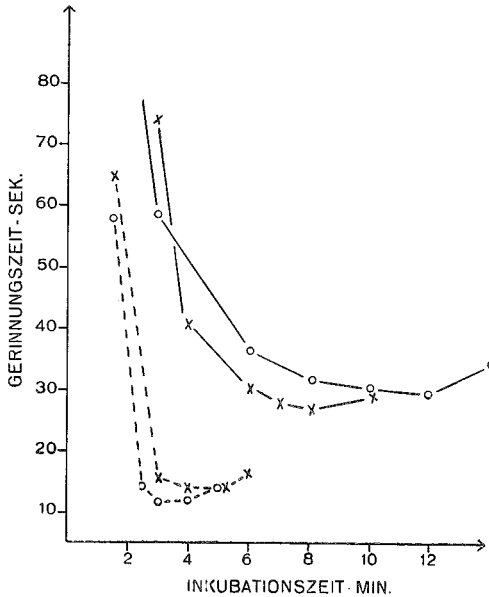


Abb. 1: Thromboplastin-Generation-Test. Inkubationsgemische: 0,3 Normal BaSO₄-Plasma 1/10 verd. + 0,3 wässriger Chloroform-Hirnextrakt 1/100 verd. + 0,3 CaCl₂ 1/10 mol. +
 o ----- o 0,3 D. B. Serum 1/10 verd.
 x ----- x 0,3 Hämophilie-B Serum 1/10 verd.
 o ----- o 0,24 D. B. Serum 1/10 + 0,06 Hämophilie-B Serum 1/10
 x ----- x 0,06 D. B. Serum 1/10 + 0,24 Hämophilie-B Serum 1/10

Durch die Seitzfiltration werden Faktor VII, IX und auch der unserem Patienten fehlende Faktor adsorbiert. Daß es sich jedoch beim Patienten D. B. nicht um einen VII-Mangel handelt, wird durch Mischversuche mit Plasmen von Patienten die unter Marcoumartherapie standen, erhärtet, die eine *partielle* Normalisierung ergaben.

Quicksche Prothrombinzeiten und F.-VII-Komplexbestimmungszeiten von Mischungen von D. B. Plasma und Marcoumarplasmen:

	Quick		F.-VII-Komplex	
Pat. D. B.	Marcoumar	Mischg. 1 : 1	Pat. D. B.	Mischg. 1 : 1
	123 "		125 "	
Marcoumar, Fall 1	53 "	31 "	118 "	46 "
Marcoumar, Fall 2	43 "	24 "	94 "	39 "
Marcoumar, Fall 3	42 "	103 "	93 "	51 "

Fall 1 und 2 standen zu Beginn einer Marcoumarbehandlung. Fall 3 steht schon seit mehreren Monaten unter Marcoumarbehandlung

Die immer wieder beobachtete Korrektur des Gerinnungsdefektes in Plasma und Serum unseres Patienten D. B. durch Plasmen und Seren frisch behandelter Marcoumarpatienten mit sehr tiefen F.-VII-Werten tritt auch im Thromboplastin-Generation-Test deutlich zutage.

Plasmen und Seren von seit mehreren Monaten mit Marcoumar behandelten Patienten hingegen korrigierten D. B.'s Gerinnungsdefekt viel schlechter; im Falle einer Überdosierung von Marcoumar mit konsekutiver Blutung nicht mehr.

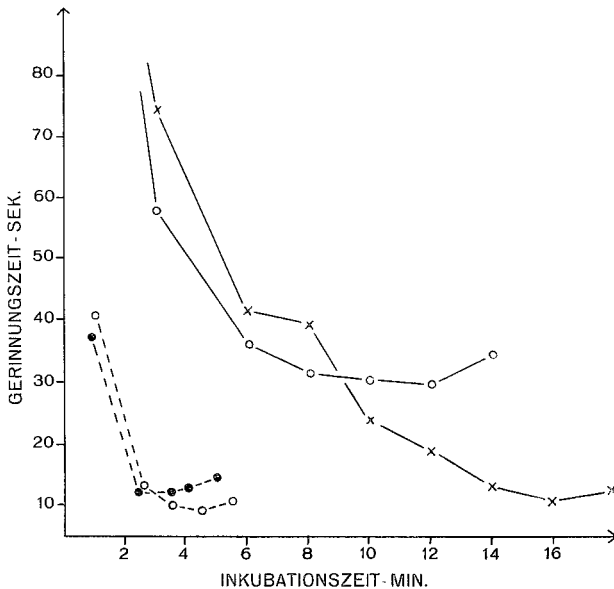


Abb. 2: Thromboplastin-Generation-Test. Inkubationsgemische: 0,3 Normal-BaSO₄-Plasma $\frac{1}{10}$ + 0,3 wässriger Chloroform-Hirnextrakt $\frac{1}{100}$ + 0,3 CaCl₂ $\frac{1}{10}$ mol. +
 ○ ——— ○ 0,3 D. B. Serum $\frac{1}{10}$
 × ——— × 0,3 F. Marcoumar-Serum (Behandlung seit 10 Tagen) $\frac{1}{10}$
 ○ - - - - ○ 0,24 D. B. Serum $\frac{1}{10}$ + 0,06 Marcoumar-Serum
 ○ - - - - ○ 0,06 D. B. Serum $\frac{1}{10}$ + 0,24 Marcoumar-Serum

Der neue Faktor ist durch BaSO₄ adsorbierbar wie F. VII. Durch Zugabe von BaSO₄ behandeltem Normalplasma oder -Serum zum Plasma oder Serum von D. B. tritt in keiner der üblichen Untersuchungsmethoden, die den F.-VII-Komplex-Gehalt oder die totale Gerinnungsfähigkeit erfassen, eine Korrektur ein.

Graham und Hougie (8, 9, 10) berichteten kürzlich über einen Fall, der sich gerinnungsphysiologisch ähnlich verhielt wie D. B., und nannten den beschriebenen Defekt nach dem Namen des ersten Patienten „Stuartdefect“. Durch das freundliche Entgegenkommen von Dr. Graham, war es uns möglich, lyophilisiertes Plasma und Serum dieses Patienten zu erhalten. Dieselben

zeigten in sämtlichen Untersuchungen ein identisches Verhalten und sämtliche Mischversuche von D. B. und Stuart-Plasma oder Serum blieben ohne Korrekturercheinungen (Rekalzifizierungszeiten, Quickscher Prothrombinkomplex, F.-VII-Komplex-Bestimmungen, Thromboplastingenerationstest). Es handelt sich offensichtlich um denselben Defekt.

Telfer, Denson und Wright (7) berichteten ebenfalls über einen ähnlichen Fall, bei dem Russel Vipers Venom jedoch eine Korrektur der mit Gewebethrombokinase verlängerten Quickschen Prothrombinzeit ergab. Es bleibt noch abzuklären, ob es sich trotzdem um denselben Defekt handelt, da er im übrigen sämtliche Charakteristika des Stuartfaktor-Mangels zeigt. Vier der in der Literatur beschriebenen kongenitalen Gerinnungsdefekte, die mit der einstufigen F.-VII-Bestimmung einen stark verringerten Wert ergaben, erwiesen sich als klassische F.-VII-Mangelzustände mit normaler Thromboplastingeneration im Serum. Bei diesen 4 Fällen waren auch Thrombingeneration, Prothrombin-Verbrauchstest und Gerinnungszeit normal. Bei zwei Fällen (Jenkins und Hicks) wird auch ein normaler Einphasentest nach Quick mit Russel Vipers Venom angegeben. Es sind dies folgende Fälle:

Hjort, Newcomb, Aas und Owen (2), (1955), erstmals untersucht von Owen.

Jenkins (3) (1954), nachuntersucht von Ackroyd (4) (1956).

Jürgens (1955, 1956) (5).

Hicks (1955) (6).

Es ist nicht zu bezweifeln, daß dieser neue Faktor, der sowohl bei der Bildung der bluteigenen als auch bei der Aktivierung der Gewebethrombokinase beteiligt ist, eine weit wichtigere Funktion im Ablauf der Gerinnung zu erfüllen hat, als Faktor VII. Über die Beziehung dieses Faktors zu Faktor X werden wir in einer folgenden Arbeit berichten.

Zusammenfassung

Bei einem Säugling mit ungewöhnlich schwerer hämorrhagischer Diathese wurde ein Gerinnungsdefekt festgestellt, der folgende Charakteristika aufweist: Quicksche Prothrombinzeit stark verlängert, Gerinnungszeit mit Russel Vipers Venom stark verlängert, Prothrombin-Verbrauchstest pathologisch, Faktor-VII-Bestimmung mit bovinem Seitzplasma (einstufig) 1 bis 3%. Faktor IX (einstufig) 30%, Thromboplastingeneration mit Patientenserum stark pathologisch, wird durch Mischung mit Hämophilie-B-Serum völlig, mit Marcoumarserum (Beginn der Marcoumartherapie) ebenfalls normalisiert. Plasma und Serum des Patienten „Stuart“ (Graham) und unseres Patienten zeigten in allen Tests dasselbe Verhalten.

Summary

In a newborn with severe hemorrhagic diathesis the following coagulation defect has been found: Quick's prothrombin time markedly increased, coagulation time with addition of Russel's viper venom markedly prolonged, pathologic prothrombin consumption. Factor VII determination using bovine Seitzfiltrated plasma, 1—3%; factor IX, one stage determination, 30%; thromboplastin generation with the patient's serum highly pathologic. It could be normalized by addition of hemophilia-B-serum and of serum from patients under Marcoumar treatment (beginning of therapy). Plasma and serum of the patient Stuart (Graham) and of our patient showed identical behaviour in all tests.

Résumé

Chez un nourrisson souffrant de diathèse hémorragique particulièrement grave, on a pu mettre en évidence un déficit du système de coagulation avec les caractéristiques suivantes: Temps de Quick très prolongé. Temps de coagulation avec le venin de la vipère de Russell prolongé. Test de consommation de la prothrombine pathologique. Dosage du facteur VII avec plasma de Seitz: 1—3%. Facteur IX (méthode en un temps) 30%. Test de formation de la thromboplastine avec le sérum du patient très pathologique. Le déficit est compensé par un sérum d'hémophilie B et par un sérum de patient traité au Marcoumar (au début de la thérapie!). Le plasma et le sérum du patient Stuart (Graham) et de notre malade se comportent de façon identique dans tous les tests.

Literatur

- (1) Owen, P. A.: Trans. 5th Conf. Blood Clotting and Allied Problems p. 92. Josiah Macy, Jr. Foundation New York (1952).
- (2) Newcomb, T.: The role of known coagulation factors in the thromboplastin generation test. J. Clin. Invest. in press.
- (3) Jenkins, J. S.: Haemorrhagic Diathesis due to deficiency of F. VII. J. Clin. Path. 7: 29 (1954).
- (4) Ackroyd, J. F.: The function of Factor VII. Brit. J. of Haem. 2: 397 (1956).
- (5) Jürgens, J.: Kongenitaler Faktor VII (SPCA)-Mangel als Ursache einer hämophilieartigen häm. Diathese. Acta haem. 16: 181 (1956).
- (6) Hicks, N. D.: A coagulation disorder due to a factor VII like defect. Med. J. Australia 11: 331 (1955).
- (7) Telfer, T. P., Denson, K. W. und Wright, D. R.: A new coagulation defect. Brit. J. of Haemat. 2: 308 (1956).
- (8) Hougie, C. und Graham, J. B.: The blood clotting role and mode of inheritance of the Stuart factor. 6th congr. of int. Soc. Blood Transf. pag. 80 (1956).
- (9) Graham, J. B. und Hougie, C.: The Stuartfactor (hypoproconvertinemia?). The clotting defect and mode of inheritance. 6th congr. of Int. Soc. of Haematology. pag 327, (1956).
- (10) Hougie, C.: The role of Russel Viper's Venom on the Stuart clotting defect. Proc. Soc. Exp. and Med. 93: 570 (1956).