

## HAEMOFILIE

door Jhr. B. A. M. ELIAS, mondarts

Tand- en kiesextracties zijn vanouds gevreesd bij haemofiliepatiënten. Vroeger – toen men van het wezen van de bloedersziekte nog in 't geheel niets wist en uiteraard van enigerlei profylactische bloedstelping geen sprake was – stierf het grootste deel dezer lijdens aan de gevolgen van trauma, doch vooral ook na extractie van gebitselementen. Maar ook nu nog blijft het behandelen van een ernstige haemofiel een wat riskante zaak en het ondanks alle voorzorgen lang aanhoudende bloeden laat niet na een blijvende indruk achter te laten.

Alvorens een geval van „zware” haemofilie te bespreken moge ik over de ziekte zelf iets mededelen; eerst de jongste vijf à tien jaar is het gelukt de sluier die de geheimzinnige ziekte bedekte ten dele op te lichten.

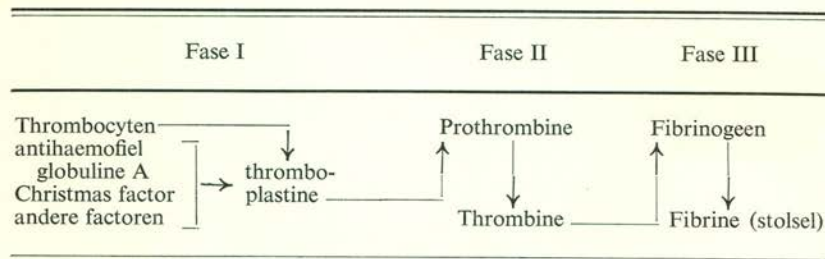
De haemofilie is een vrij zeldzame aandoening. Men wil het vóórkomen wel op een 1 : 35.000 stellen. Bekend is dat het een erfelijke aandoening is, welke alleen de mannen aantast, doch door vrouwen wordt overgebracht.

De bloedstolling is een complex gebeuren. Van de vormelementen, de rode en witte bloedlichaampjes en de bloedplaatjes, spelen alleen de laatsten, de thrombocyten, bij de stolling een rol. Men kent aandoeningen waarbij een tekort aan bloedplaatjes wordt gevonden: de thrombocytopenieën. Deze aandoeningen zijn klinisch als „purpura” te diagnosticeren: hierbij treden onderhuidse bloedingen op de voorgrond, meest in de vorm van petechieën, kleine rode vlekjes. De z.g. „essentiële” thrombocytopenie komt voornamelijk bij kinderen voor. Het is een in aanvallen verloopende ziekte met vergrote milt, neusbloedingen e.d. Karakteristiek, en als diff. diagnosticum tegenover de haemofilie belangrijk, is dat deze ziekten met een verhoogde *bloedingstijd* gepaard gaan, terwijl bij de haemofilie immers juist de *stollingstijd* verlengd is. De stoornis zetelt bij de haemofilie dan ook niet in de bloedplaatjes, doch in het bloed*plasma* en wel meer in 't bijzonder in de globuline-component daarvan. De overige, bij

de stolling een rol spelende factoren: aantal bloedplaatjes, bloedingstijd etc, zijn normaal; ook de capillairwanden zijn niet méér-doorgankelijk, zoals bij de stuwingsproef van RUMPELL-LEEDE kan worden vastgesteld.

Wat is er dan met de stolling aan de hand? Men wist reeds dat de eindtoestand, de fibrineklomp, het stolsel, via een reeks voorstadia bereikt werd. Met de verbetering in de laboratoriummethoden is men er de laatste jaren in geslaagd deze voorstadia nader te determineren.

Men gaat uit van een aantal grondfactoren, van waaruit men zich de stolling a.h.w. in „fasen” wil zien ontwikkelen. Onderstaand schema, vrij naar ROSENTHAL, geeft een beeld van de drie fasen der bloedstolling.



Voor de vorming van het thromboplastine is zowel een component uit de bloedplaatjes nodig als verschillende, deels nog onbekende factoren uit het plasma. Wel bekende, in het schema genoemde componenten van het bloedplasma zijn het anti-haemofiel globuline A en de z.g. christmas-factor. Eerstgenoemde stof ontbreekt nu bij de „gewone” haemofilie, tegenwoordig ook genoemd „haemofilie A”. Sedert betrekkelijk korte tijd is men in staat deze stof uit normaal bloed af te scheiden. Zij wordt thans in geconcentreerde vorm als droog poeder in ampullen in de handel gebracht.

Opgelost, blijkt het mogelijk de stof bij de haemofiliepatiënt in te spuiten als vervanging van de bij hem ontbrekende substantie. Ofschoon men in vitro met dit extract reeds zeer goede resultaten heeft bereikt ten opzichte van haemofilisch bloed, zijn deze in vivo niet even bevredigend. Ideaal zou zijn indien men een gezuiverd antihaemofiel globuline A-preparaat zou vermogen te bereiden, waarvan hoeveelheden van 100-200 cc in één injectie per dag een voldoende correctie van het stollingsmechanisme zouden geven. Voorlopig is men nog niet zover en moet men zich voor de substitutie bedienen van plasma. Hierover aanstonds nog een enkel woord.

Gebleken is voorts dat de hoeveelheid antihaemofiel globuline, welke bij de patiënt circuleert, een maat is voor de graad van diens haemofilie:

voor een normale bloedstolling is een bloedspiegel van 10-20% a.h. globuline vereist; bij een zeer zware lijder is deze waarde kleiner dan 0.1%. Dit tekort is bij één en dezelfde patiënt nauwelijks aan schommelingen onderhevig, het is niet alleen „recessief” geslachtsgebonden, maar ook blijkt de klinische manifestatie, de intensiteit dus, waarin de ziekte in een bepaalde familie optreedt, gelijk te blijven: Lijdt grootvader of oom aan de ziekte, dan zal kleinzoon deze eventueel in dezelfde graad krijgen.

Intussen vermeldt ons schema nog de Christmas factor. Dit is een plasmacomponent, genoemd naar de eerstbeschreven patiënt, waarbij deze ontbrak: de ziekte „Christmas disease”, wordt thans ook wel haemofilie B genoemd. Zij komt in ons land nauwelijks voor, en schijnt iets milder te verlopen; ook ziet men de voor haemofilie A dikwijls kenmerkende gewrichtsbloedingen minder vaak bij de Christmas ziekte. Dat er recentelijk in de literatuur nog van andere factoren wordt gerept – zo bestaat er ook reeds een haemofilie C –, stoffen welke als accelerantia op de stolling zouden werken, willen wij hier slechts vermelden. De moderne laboratoriumtechnieken stellen in staat de stollingsafwijkingen zowel kwalitatief als kwantitatief nader te preciseren. In ons land houdt zich de Centrale Bloedtransfusiedienst te Amsterdam met deze zaken bezig, terwijl te Leiden Dr. LOELIGER (stollingslaboratorium van de interne kliniek van Prof. MULDER) stollingsbepalingen verricht.

In de praktijk nu, komt een en ander hierop neer, dat men ervoor zorgt, dat de haemofiliepatiënt datgene gesubstitueerd krijgt dat hem ontbreekt in zijn bloed. Anders maakt men geen enkele kans. Allerlei locale maatregelen en applicaties zoals men die in ons vak zou kunnen toepassen, zullen geen enkel effect sorteren, indien niet tevens de internist naast ons staat met zijn Hb-bepalingen, met zijn bloed- en plasma-infusen enz.

De patiënt moet dus in de eerste plaats worden onderzocht, in de gewone zin: anamnese, fysisch onderzoek, maar vooral moet de graad van zijn haemofilie worden bepaald, alsook de soort ervan, aan de hand waarvan, voorafgaande aan de behandeling, maatregelen genomen kunnen worden.

Hij moet bloed, maar vooral ook plasma hebben, normaal plasma, waarin de diverse factoren zich bevinden en wellicht nog afzonderlijk het eerder vermelde geconcentreerde antihemofiel globuline.

Vers plasma is het beste, doch is in grotere doses maar niet zo bij de hand. Sedert kort is men in staat plasma diep-te-vriezen en kan men het langere tijd aaneen bij een temperatuur van  $-30^{\circ}$  C bewaren, zonder dat verlies van zijn antihemofiel vermogen optreedt. Bij niet-diepegevroren plasma loopt deze activiteit n.l. zeer snel terug!

Bloed van de bloedbank is minder goed. De antihæmofiele factor van bank-bloed dat immers niet bij vriestemperatuur (doch bij 4° C) bewaard wordt, is eveneens een zeer kort leven beschoren: na enkele dagen kan men er slechts nog sporen van terugvinden. (De Christmasfactor blijft ook in bankbloed actief: een groot voordeel!)

Dankzij de sterke labiliteit van de plasmabestanddelen blijft het toedienen van adequate hoeveelheden antihæmofiel globuline aan de patiënt zo moeilijk. De werkzaamheid is kort: 6 tot 12 uur.

Wil men de A.H. spiegel van het bloed van een ernstige hæmofiel tot  $\pm \frac{1}{10}$  van die van een normaal persoon opvoeren, dan moet men ongeveer 1 liter vers plasma snel infunderen en zelfs om deze waarde constant te houden moet men elke 6 tot 12 uur een liter plasma erbij geven! Ofschoon deze grote hoeveelheden over het algemeen door de patiënt goed worden verdragen, dreigt overbelasting van de circulatie, met alle gevolgen van dien. Vandaar dat er nog zo vlijtig gezocht wordt in de richting van verbetering en versterking van de extracten der antihæmofiefactor. Zeer onlangs werd bericht dat ook hersenweefsel de stof bevat, doch dit zal vooreerst wel uitsluitend van theoretisch belang zijn.

Patiënt H.G., een winkelbediende van 19 jaar, werd mij door zijn huisarts verwezen wegens dik gezicht en reeds lang bestaande vaak heftige kiespijnklachten. De gezond uitzijende jongeman blijkt afkomstig uit een bekende bloedersfamilie. Ooms op jeugdige leeftijd overleden, een broer heeft juist 3 maanden in een ziekenhuis gelegen na extractie van één kies. Een andere broer lijdt niet aan de ziekte.

Bij onderzoek van de mond blijken zowel links als rechts in de onderkaak, in een overigens zeer goed onderhouden gebit, ontstoken, sterk overgroeide radices van de M<sub>1</sub> en M<sub>2</sub> aanwezig. Links een infiltraat. De Röntgenfoto's tonen uitgebreide ostitis om nagenoeg alle, zwaargebouwde, radices in kwestie.

Na onderzoek op het Leids stollingslaboratorium, heb ik patiënt opgenomen en heb de internist coll. SCHRIJVER verzocht zich met de noodzakelijk geachte substitutietherapie te belasten. Dr. LOELIKER berichtte het volgende:

„Patiënt H.G. heeft een zware hæmofilie A. Het gehalte aan antihæmofiel globuline A bedraagt 1.2% van normaal. Vermoedelijk zal patiënt bij substitutietherapie met vers plasma meer dan 1 l per dag nodig hebben ter bereiking van een afdoende correctie van de stollingsstoornis. Kiesextractie moet zeker onder volle plasmabescherming, klinisch geschieden. De benodigde hoeveelheid vers plasma (of diepgevroren vers plasma uit Amsterdam) ligt tussen 5 en 10 l. De substitutietherapie moet n.l. vlak voor de ingreep met 0.5–1 l. infuus beginnen en gedurende minstens 5 dagen worden voortgezet, bij dagelijks 1–2 l (om de 4 uur 250–500 cc)”.

Aldus wordt besloten. Het plasma wordt door coll. SCHRIJVER besteld.

Bij het fysisch onderzoek – bij opname van patiënt in het ziekenhuis – worden geen afwijkingen gevonden.

Bloed: Bl. groep O, Rhesus +. Hb. 14.8 gr. %. Bezinking 2–4. Erythrocyten 4.7. Leucocyten 4900 (segm.: 66, lymphoc. 27, monoc. 7). Urine: Alb. —, reductie —, urob. —. P.h.: zuur, s.g. 1025, sediment g.a.

Nadat patiënt vóór behandeling intraveneus reeds bloed en plasma heeft gehad, heb ik in mandibulair- en locaalanaesthesie beiderzijds de radices verwijderd. Alleen met behulp van de elevator bleken de zware wortels niet uit te nemen, zodat het slijmvlies zo voorzichtig en nauwkeurig mogelijk moest worden opengemaakt en de wortels uitgebeiteld. Op de ene zijde heb ik toen een op-grootte-geknijpte spongestan-tampon onder het slijmvlies gehecht, aan de andere zijde zonder meer met matrasmaden gesloten. Een en ander verliep normaal: Direct na de behandeling was er lichte haemorrhagie uit alle spleetjes en steekkanaaltjes. De patiënt kreeg diezelfde dag in totaal 2 kolven bloed en 3 kolven plasma, de tweede dag 4 kolven plasma plus 2 ampullen A.H. factor-extract, de derde dag idem... enz. Gedurende een paar dagen was er wat zwelling, doch zonder betekenis. Wat het bloeden betreft, dit scheen af en toe opgehouden te zijn, om dan weer te beginnen, soms heftiger, dan weer zwak sijpelen. Weliswaar vormden zich reeds spoedig beiderzijds grote stolsels boven op de alveolairwallen, doch aan de linguale zijde bleef wat bloed komen tussen de kieren van de tampon en het wat oedemateus uitziende slijmvlies, evenzo aan de zijde waar geen tampon was.

Openhouden van de mond, dus wat droog worden, scheen te helpen. De patiënt oefende zich trouw in dit openhouden – zodat hij dit zelfs in zijn slaap min of meer wist vol te houden. Bovendien zoog hij zijn speeksel weg met een speekselzuiger, aangesloten op een zuigpompje naast het bed. Vanaf de 9e dag leek het bloeden minder te worden en was de 13e dag geheel tot staan gekomen, zodat de assistent de 14e dag laconiek in de ziektegeschiedenis kon schrijven: „Wij maken de plasmavoorraad op”.

De patiënt had in totaal zeven kolven vers bloed, achtenvijftig kolven diepgevroren plasma en negentien ampullen antihaemofiel fibrinogeen gehad. Laatstgenoemde stoffen waren ons welwillend geleverd door de Amsterdamse Bloedtransfusiedienst en door ons in diepvries opgeslagen.

De Hb. waarde was op de 9e dag het laagst: 8.1 gr. %, terwijl het totaal-eiwit gestegen was tot maximaal 10.8 gr. % (normaal 6–8). De temperatuur liep de dag van behandeling op tot 38.8, daalde daarna vrijwel lytisch en bereikte de 9e dag de 37-lijn. Antibiotica werden niet gegeven. De 21e dag kon patiënt in goede toestand worden ontslagen met een Hb. van 14.2 gr. %.

Wanneer wij nu de behandeling van deze patiënt, bij wie de antihaemofilie-factor dus praktisch ontbreekt, eens nabeschouwen, dan zijn er natuurlijk opmerkingen te maken.

In de eerste plaats in verband met de ingreep in de mond. (De mond, de

meest ongunstige plaats van opereren bij de haemofiel!) Locale anaesthesie verdient hier de voorkeur boven narcose. Niet alleen door de omstandigheden waardoor mondbehandelingen meestal bij voorkeur in lokaal zullen worden uitgevoerd, aan iedere routinier bekend, doch door de moderne wijze van narcotiseren op zichzelf. Bij het richten van de laryngoscoop en het daaraanvolgend inbrengen van de altijd wat stijve rubbercanule door neus en stemspleet heen, bestaat grote kans op het maken van kleine, doch voor de haemofiel gevaarlijke slijmvliesverwondingen.

Tot meer discussie geven eventuele verdere postoperatieve handelingen aanleiding. Ter vergelijking had ik links gehecht, rechts gehecht over een spongestan-sponsje. Verschil in bloeding heb ik niet kunnen constateren. Waar mogelijk, doch vooral aan de tongzijde lekte het uit de kiertjes.

Voornamelijk in de Angelsaksische literatuur wordt aanbevolen gebruik te maken van beschermende prothesen: eenvoudige kunstharsplaatjes, die tevoren zijn klaargemaakt en die – al of niet plaatselijk van zwarte rubber voorzien – na de behandeling worden ingezet. Misschien zou een dergelijk apparaatje in ons geval van nut zijn geweest. De patiënt had echter dikwijls onderhuidse bloedingen gehad, spontaan ontstaan, of in aansluiting aan onbeduidend trauma, welke zich zo ter grootte van de binnenzijde van een onderarm plachten uit te breiden. Iets dat overigens bij de zwaardere vormen van haemofilie vaak wordt waargenomen. Vrezend dat een dergelijke bloeding, door een obturator verhinderd zich naar de mondholte te ontlasten, zich naar binnen zou uitbreiden, met niet theoretisch gevaar van zwelling om de larynx, heb ik gemeend geen prothese te moeten gebruiken. Ecchymosen in het gebied van onderkaak en hals zijn dan ook niet opgetreden.

Ik ben van mening dat het geen enkele zin heeft te laten bijten op tampons gedrenkt in welke stollingsbevorderende stof dan ook. Heeft men de ingreep zo nauwgezet mogelijk uitgevoerd en gehecht met matrassnaadjes, dan dient er zo min mogelijk meer te gebeuren, ook al is de verleiding tot „iets doen” bij tijd en wijle nog zo groot!

De voeding dient uiteraard vrijwel koud en nagenoeg vloeibaar te zijn. Tegen af en toe optredende onrust geve men sedativa. Het zo mogelijk droog laten worden van de mond lijkt te helpen; het vraagt vanzelfsprekend de medewerking van de patiënt.

De substitutietherapie met plasma is een ernstige aangelegenheid.

De dreigende overbelasting van de circulatie werd reeds vermeld. Onze patiënt heeft hiervan geen nadelige gevolgen gehad. Afgezien verder van het feit dat zich onder invloed van alle toegediende vreemde proteïnen antilichamen kunnen vormen, is er nog een gevaarlijke complicatie moge-

lijk. Namelijk deze dat de patiënt kans maakt een serumhepatitis te krijgen, met alle mogelijke gevolgen van dien. Deze kan zich na een drietal maanden aankondigen. Men bedenke van een hoe groot aantal donoren een patiënt als de onze bloed heeft gehad: Iedere kolf bloed komt van één donor, iedere kolf plasma van twee. Van deze laatsten heeft hij er alleen al 58 gehad. En de ampullen A.H. fibrinogeen zijn stuk voor stuk uit het bloed van meerdere mensen geëxtraheerd!

*Literatuur*

1. BRINKHOUS. Physiologic basis of transfusion therapy in haemophilia. Arch. of Path, 61, 6, 1956.
2. DOUGLAS. Dental extraction in haemophilia and Christmas disease. Br. M.J., 1035, 1957.
3. WISHART, SMITH, HONEY, TAYLOR, Dental extraction in haemophilia. Lancet, 363, 1957.
4. ROSENTHAL, DRESKIN & ROSENTHAL. Deficiency of a third thromboplastin Factor, Proc. soc. exper. Biol. & Med. 82 : 171, 1953.
5. SPIEGEL. Christmas disease, Oral Surg. 376, 1958.