

Redaksioneel

Groeipunte in die Geneeskunde

Trombofilie: Verhoogde bloedstolbaarheid en die neiging tot trombose

In teenstelling met hemofilie, die geslagsgekoppelde *bloedingsneiging* wat Aleksey, die laaste Romanov-kroonprins van Rusland van koningin Victoria, sy grootjie aan moederskant geërf het, word *trombofilie* beskou as 'n aangebore of verworwe afwyking van die bloedstollingsmeganisme wat 'n *verhoogde* risiko vir *trombose* inhou.¹

Sedert 1856 toe Rudolf Virchow, hoogleraar aan die Charité in Berlyn, sy beroemde trombogeniese drietal uitgespel het, word endoteelbesering, vertraagde bloedvloei en verhoogde bloedstolbaarheid wêreldwyd aanvaar as die sleutel tot die patogene van veneuse trombo-emboliese siekte.² Huidig word verhoogde stolbaarheid gesien as 'n abnormale *regulering* van hemostase met 'n neiging tot herhalende aanvalle van trombose.³ Andersyds word die hiperstolbare staat beskou as enige laboratorium of kliniese abnormaliteit waar daar 'n patogenetiese assosiasie met 'n verhoogde neiging tot trombose bestaan.⁴

In beginsel word daar gepostuleer dat die hemostatiese balans in die rigting van trombose sal oorhel wanneer een of meer van die volgende plaasvind, nl.:

- verhoging van stollingsaktiwiteit,
- verlaging van inhibitore,
- verlaging van fibrinolitiese aktiwiteit,
- verhoogde plaatjie-aktiwiteit en
- endoteelskade.

Trombofilie kan voordoen as 'n aangebore of verworwe toestand. Waar die aanvalle van trombose by die aangebore variant gewoonlik *veneus* van aard is, hou *verworwe* trombofilie ook 'n verhoogde risiko van arteriële trombose in.¹

Die oorsake van trombofilie word kortliks in tabel 1 saamgevat.

AANGEBORE TROMBOFILIE

Verlaging van sekere remmers van die stollingsmeganisme soos antitrombin III-, proteïen C- en proteïen S-gebrek mag voordoen as 'n kwantitatiewe-gebrek (tipe I) of kwalitatiewe gebrek (tipe II). In tipe I-gebreke is daar 'n ooreenstemmende verlaging van die funksionele sowel as immunochemiese (kwantitatiewe) vlakke. By tipe II-gebrek is die funksionele waardes verlaag met 'n normale immunochemiese profiel. Hierdie toestande verteenwoordig gewoonlik outosomaal dominante kenmerke, alhoewel die penetrasie aansienlik wissel.⁴ Onlangs het dit aan die lig gekom dat 'n *weerstand* teen geaktiveerde proteïen C waarskynlik 'n meer algemene oorsaak is van *idiopatiese* veneuse trombo-emboliese siekte as anti-trombin III-, proteïen C- of proteïen S-gebrek.⁵

Ontoereikende fibrinolise word vandag as 'n belangrike risikofaktor van na-operatiewe veneuse trombose beskou. Verlaagde fibrinolise mag die gevolg wees van 'n plasminogeengebrek, verlaagde sintese of vrylating van plasminogeenaktiveerder uit die bloedvatwand of 'n verhoogde konsentrasie van fibrinolitiese remmers.⁵ Weefselplasminogeenaktiveerder (tPA) word hoofsaaklik in vaskulêre endoteel gesintetiseer waarvandaan dit in die plasma vrygestel word. Die vrylating van tPA (wat gereedlik d.m.v. histochemiese studies bepaal kan word) word deur oefening, middels soos vasopressie of deur veneuse stuwings gestimuleer. Deur tydelike veneuse afsluiting (deur middel van die mansjet van 'n bloeddrukapparaat) kan die fibrinolitiese kapasiteit in 'n ledemaat bepaal word. Waar ongeveer 35% van pasiënte met herhalende of idiopatiese veneuse trombose 'n ontoereikende fibrinolitiese reaksie of veneuse afsluiting openbaar, is die minderheid die gevolg van 'n gebrekkige vrylating van tPA. Die vraag het nou

TABEL 1 Oorsake van trombofilie

Aangebore	Verworwe
Antitrombin III-gebrek Proteïen C-gebrek Proteïen S-gebrek Weerstand teen geaktiveerde Proteïen C Ontoereikende fibrinolise Disfibrinogenemie Heparin ko-faktor II-gebrek Faktor XII-gebrek Homosistefenurie	Verworwe siektetoestande geassosieer met: verhoogde bloedviskositeit verhoogde plaatjie-aktiwiteit verbruik, verlies of gebrekkige sintese van die remmers van bloedstolling antifosfolipied-antiliggame (APLA-sindroom)

ontstaan tot welke mate die remmers van tPA, nl. die plasminogeenaktiveerder-inhibitore (PAI) hier 'n rol mag speel.⁶

Oor die jare het bepaalde etniese verskille ook na vore gekom. Die laer voorkomssyfer van veneuse trombose onder ons swart bevolking is goed gedokumenteerd.⁷ Daar is ook gevind dat waar die hoër antitrombien III-waardes by swart mense geneties bepaal word, kan die hoër plasmafibrinolitiese aktiwiteit by die onverstedelike swart bevolking waarskynlik aan omgewingsfaktore soos dieet toegeskryf word.⁸ Dit is interessant om daarop te let dat waar veneuse trombose onder die inwoners van Hong Kong relatief seldsaam is, is die voorkoms van aangebore trombofilie by daardie bevolkingsgroep wat wel die siekte openbaar, aansienlik hoër.⁹

Disfibrinogenemie, homosisteïenurie, heparien ko-faktor II- en faktor XII-gebrek is uiters seldsaam.

VERWORWE TROMBOFILIE

Alhoewel die meeste gevalle van trombose *nie* aan 'n biochemiese risikofaktor gekoppel kan word nie, bestaan daar tog 'n goed gedokumenteerde oorsaaklike verwantskap tussen trombose en die hemoreologiese afwykings wat gepaardgaan met sekere sistemiese siektes soos bv. die verhoogde bloedviskositeit van polisitemie, die antitrombien III-gebrek by nefrotiese sindroom en gebrekkige sintese van antistolproteïene by lewersiekte. Insgelyks is verhoogde plaatjereaktiwiteit met spontane plaatjieverklompings onlangs by kinders met beroerte gevind.¹⁰

Wydverspreide obstruktiële koagulopatie van mesenteriese, pulmonale, serebrale en digitale arteries en veneuse trombose in die portale, hepatiese, mesenteriese en aksillare venes word soms gevind by pasiënte met die sogenaamde antifosfolipied-antiliggaam (APLA)-sindroom wat gekenmerk word deur antikardiolipien-antiliggamme en die sogenaamde lupus antikoagulant.¹¹

Alhoewel aangebore of verworwe trombofilie by die minderheid van pasiënte met trombo-emboliese siekte aangetref word, hou die diagnostiek van die sogenaamde hiperstolbare staat by die enkele pasiënt tog fundamentele terapeutiese implikasies in. Waar logistiese oorwegings 'n premie op roetinebepaling van die trombogeniese profiel plaas, is daar wel pasiënte wat noukeurig in hierdie verband evalueer behoort te word. Hierdie benadering geld veral vir jong pasiënte, veral pasgeborenes met 'n onrusbarende familiegeskiedenis, veelvuldige aanvalle, trombose op ongewone plekke en veral by jong moeders met herhaalde miskrame a.g.v. gebrekkige plasentale bloedvloei.¹¹

Waar aangebore trombofilie oorweeg word, kom langtermynbehandeling met protrombiononderdrukkers soos warfarin wel ter sprake. By verworwe gevalle van trombofilie sal die behandeling deur die onderliggende patologie bepaal word. By herhaalde fetale verlies a.g.v. APLA-verwante plasentale trombose is bemoedigende resultate reeds verkry met behandelingsprogramme wat aspirien, kortison en selfs langtermynbehandeling met heparien insluit.¹¹

ENKELE WOORDVERKLARINGS

Hemofilie	Word veroorsaak deur 'n aangebore gebrek van faktor VIII:C. Die siekte is 'n klassieke voorbeeld van 'n geslagsgekoppelde resessiewe kenmerk waar normale moeders wat draers van die siekte is, dit aan 50% van hulle seuns kan oordra.
Hemostatiese balans	Die balans tussen trombose en bloeding.
Endoteel	Enkele laag selle wat die bloedvate uitvoer.
Patogenese	Ontwikkelingswyse of patroon van 'n siekte.
Trombo-emboliese siekte	'n Toestand waar 'n bloedvat toestol met bloedklonte wat uit sirkulerende bloed gevorm word. 'n Bloedklontfragment wat losraak en elders in die bloedsomloop vassteek en obstruksie veroorsaak, staan bekend as 'n embolus. 'n Longembolus kan onmiddellike dood veroorsaak.
Inhibitore	Remmers.
Antitrombien III	'n Kragtige remmer van verskeie faktore in die stollingsproses (veral faktore Xa en IIa). Antitrombien III ageer as 'n ko-faktor vir heparien, die natuurlike antistolmiddel in sirkulerende bloed.
Proteïen C en S	Ook remmers van bloedstolling.
Fibrinolise	Die ensimatiese lise van fibrien (stolselafbraak). Die proses wat stolsels oplos.
Histochemie	Mikroskopiese studie van die chemie van weefsel d.m.v. reagens wat sigbare reaksies voortbring.
Weefselplasminogeenaktiveerder: (tPA)	'n Stof wat vrygelaat word deur endoteel. tPA aktiveer plasminogeen na plasmien wat bloedstolsel-afbraak bewerkstellig.
PAI	Plasminogeenaktiveerder-inhibitor. Die remmer van tPA.
Reologie	Die vloei-eienskappe van sirkulerende bloed.

Polisitemie	'n Abnormale verhoging in rooiselle wat die viskositeit van bloed verhoog.
Nefrotiese sindroom	'n Niersiekte waar bloedproteïene in die urien uitlek.
Koagulopatie	'n Afwyking van bloedstolling wat bloeding of trombose kan veroorsaak.
Idiopaties	Sonder duidelike oorsaak.
Plasenta	Die nageboorte. Afsluiting van placentale bloedvate as gevolg van trombose hou ernstige gevare vir die fetus in.
Antifosfolipied-antiliggame (APLA)	Hierdie antiliggame (o.a. die lupus antikoagulant en antikardiolipien-antiliggame) word gevind by outo-immuun-, limfoproliferatiewe en virale toestande, sowel as by die gebruik van sekere middels. Verhoogde stolbaarheid by die APLA-sindroom word aan ontoereikende fibrinolise, verworwe proteïene C- en S-gebrek en verhoogde LP(a) gekoppel. Lg. word tans ook geassosieer met die hoë voorkomssyfer van kroonaartrombose by die Afrikaner.

- Virchow, R. (1856). Gesammelte Abhandl. zur Wissenschaft. Med von Rud. Virchow (Frankfurt Meidinger) p. 219.
- Wiseman, R. (1676). *Several Chirurgical Treatises*, ed.2,64 (Norton and Macock, London).
- Mannucci, P.M. & Tripodi, A. (1987). Laboratory screening of inherited thrombotic syndromes, *Thromb. & Haemost.*, 57 (3), 247-251.
- Svensson, P.J. & Björn, D. (1994). Resistance to activated Prot C as a basis for venous thrombosis, *N. Eng. J. Med.*, 330 (8), 517-522.
- Wiman, B., Ljunberg, B., Chimielewska, J., Urden, G., Blomback, M. & Johnsson, H. (1985). The role of the fibrinolytic system in deep vein thrombosis, *J. Lab. Clin. Med.*, 105, 265-70.
- Franz, R.C., Kark, A.E. & Hathorn, M. (1961). Postoperative thrombosis and plasma fibrinolytic activity - a comparative study in Africans, Indians and whites, *Lancet*, 1, 195.
- Franz, R.C. (1984). Venous thrombogenesis - a century after Virchow. 3rd DJ Du Plessis Lecture, Surgical Research Society of Southern Africa, *S.A. J. Surg.*, 22(3), 117-125.
- Liu, H.W., Kwong, Y.L. & Bourke, C. et al. (1994). High incidence of thrombophilia detected in Chinese patients with venous thrombosis, *Thromb. & Haemost.* 77 (4), 416-419.
- Warrier, M., Nigro, C. & Hillman N. et al. (1991). Platelet activation associated with stroke and migraine in children, *Thromb. & Haemost.*, 65(6), 772.
- Stephens, C.J.M. (1991). The antiphospholipid syndrome. Clinical correlation, cutaneous features, mechanism of thrombosis and treatment of patients with the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies, *B. J. Dermatol.*, 125, 199-210.

LITERATUURVERWYSINGS

- Davidson, J.F., Colvin, B.T. & Barrowcliffe, T.W. et al. (1990). Guidelines on the investigation and management of thrombophilia, *J. Clin. Pathol.*, 43, 703-709.

R.C. FRANZ
Dept. Chirurgie, Fakulteit Geneeskunde,
Universiteit van Pretoria, Posbus 667, Pretoria, 0001