

# Über eine neue Familie mit Angiohämophilie A (vaskuläre Hämophilie)

(Hereditäre hämorrhagische Diathese mit verlängerter Blutungszeit  
und partiellem Mangel an Antihämophilem Globulin)

*Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Köln, Bürgerhospital  
(Direktor: Prof. Dr. med. Hans Schulten)*

Robert Klesper und Walter Achenbach

Mehrere Arbeiten aus der letzten Zeit (2, 4, 10, 14, 17, 18) beschäftigen sich mit einer neuen hämorrhagischen Diathese: Sie ist gekennzeichnet durch eine verlängerte Blutungszeit, eine normale Plättchenzahl und einen partiellen Mangel an Antihämophilem Globulin (AHG, AHF, Faktor VIII). Diesen Gerinnungsdefekt hat das Leiden mit der milden Form der Hämophilie A gemein; doch sind beide Krankheiten scharf zu trennen. Dies lehren namentlich diejenigen Fälle, in denen die Störung familiär auftritt: hier ist der Erbgang dominant oder in anderen Fällen vielleicht auch autosomal rezessiv, niemals aber wie bei der echten Bluterkrankheit geschlechtsgebunden rezessiv. Das bedeutet, daß die hier zur Diskussion stehende hämorrhagische Diathese etwa ebenso häufig Frauen wie Männer betrifft.

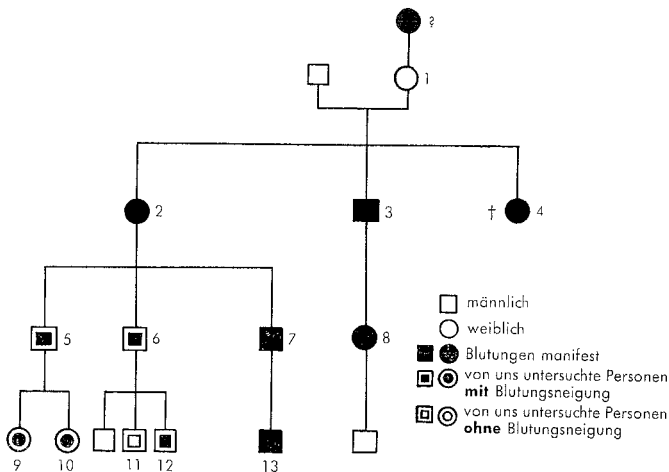
Die nosologische Einordnung des Blutungsübels ist schwierig, und es handelt sich ebenso wenig wie bei der Hämophilie um eine einheitliche Krankheit. Wie die Hämophilie, so tritt auch dieses Leiden in mindestens 2 Formen und offenbar nicht selten sporadisch auf. Da das Leitsymptom eine verlängerte Blutungszeit bei normaler Plättchenzahl ist, wurden die Fälle bisher meist als „Pseudohämophilie“ oder „Thrombopathie“ bezeichnet. Der erstgenannte Begriff besagt nur, daß die Störung zwar gewisse Symptome (z. B. Verletzungsblutungen, Hämatome der Haut und Weichteile) mit der echten Bluterkrankheit gemein hat, ihrem Wesen nach aber etwas ganz anderes darstellt. Das dominant erbliche hämorrhagische Syndrom der Aalandsinseln, das von *Willebrand* vor etwa 30 Jahren beschrieb und „Pseudohämophilie“ nannte, wurde recht bald als Thrombopathie erkannt und in dieser Eigenschaft durch Untersuchungen mit moderner Technik (11, 12, 21) bestätigt. Seitdem findet sich weithin die Meinung, jede hämorrhagische Diathese dieses Blutungstyps mit verlängerter Blutungszeit bei normaler Plättchenzahl sei als „Thrombopathie“ aufzufassen. Andererseits wird namentlich im amerikanischen Schrifttum für das gleiche Syndrom weiterhin die Bezeichnung „Pseudohämophilie“ angewandt und damit die Vorstellung verbunden, es handele sich ausschließlich oder ganz überwiegend

um rein vaskuläre Blutungsübel. Diese Ansicht läßt sich in vielen Fällen durch pathologische kapillarmikroskopische Befunde stützen (3, 16, 17).

Man ist also berechtigt, den historischen und nichts präjudizierenden Begriff „Pseudohämophilie“ zur vorläufigen Bezeichnung einer hämorrhagischen Diathese zu verwenden, die sich durch das Leitsymptom: *verlängerte Blutungszeit bei normaler Thrombozytenzahl* von den thrombopenischen Blutungsübeln und den Koagulopathien (mit verlängerter Gerinnungszeit) abhebt. Wie schon angedeutet, ließ sich mit Hilfe verfeinerter Gerinnungsuntersuchungen, insbesondere des Thromboplastinbildungstests (5, 6), aus dieser Gruppe zunächst jene Störung abgrenzen, die mit einem Plättchenfaktor 3-Mangel einhergeht (11, 12). Diese Krankheit wird im deutschen Sprachraum meist als von Willebrand-Jürgenssche Thrombopathie bezeichnet. Die Analyse der Blutthromboplastinbildung hat nun in den letzten Jahren zur Entdeckung der neuen hämorrhagischen Diathese geführt, bei welcher der Thrombozytenfaktor 3 normal, der Plasmafaktor VIII (AHG, AHF) dagegen vermindert ist. Bisher sind von diesem hämorrhagischen Syndrom etwa 35 Fälle bzw. Familien in der Weltliteratur unter verschiedenen Namen beschrieben worden (2, 14, 16, 17). Wir haben in einer kürzlich publizierten Zusammenstellung für diese hämorrhagische Diathese die vorläufige Bezeichnung „Angiohämophilie A“ vorgeschlagen (2).

In offenbar sehr seltenen Fällen kann auch der serumständige Thromboplastinbildungsfaktor IX (PTC, Christmas factor) vermindert sein (2, 19). Analog zur Unterteilung der Hämophilie haben wir diese Form als „Angiohämophilie B“ bezeichnet.

Wir berichten heute über eine weitere, bisher nicht publizierte Familie mit Angiohämophilie A, bei der das Blutungsleiden in 4 Generationen dominant erblich ist (Sippentafel).



A b b . 1 : Stammbaum der Familie B.

*Fall 1:* (Nr. 5 der Stammtafel)

Ein 59jähriger Mann wird uns von der Universitäts-Zahn- und Kieferklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. med. S c h m i d h u b e r) zur Klärung einer abnormen Blutungsneigung überwiesen, die besonders nach Zahnextraktionen hervortrat. Er litt seit früher Jugend unter häufigem, schwer stillbarem Nasenbluten. Schon bei geringsten Traumen bildeten sich Hämatome, selbst kleine Wunden bluteten abnorm lange nach. Nach Zahnextraktionen gelang die Blutstillung meist nur unter großen Schwierigkeiten, dagegen wurde die Appendektomie im 33. Lebensjahr komplikationslos überstanden. Mit zunehmendem Lebensalter wurde die Blutungsneigung geringer.

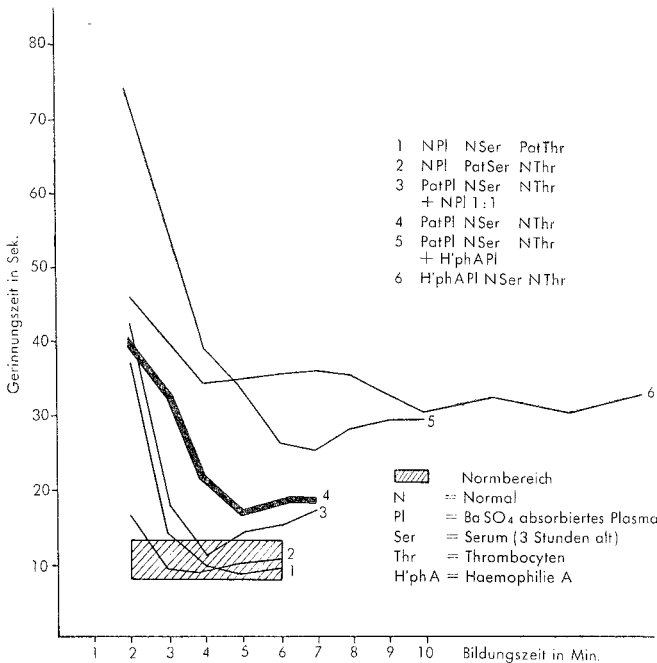


Abb. 2: Thromboplastinbildung mit Tauschversuchen, Fall 1.

*Fall 2\*):* (Nr. 9 der Stammtafel)

Das 20jährige Mädchen hatte im Alter von 2 Jahren eine sehr starke Schleimhautblutung nach einer Lippenverletzung. Ohne besonderen Anlaß traten häufig blaue Flecke auf. Mit 9 Jahren bestand eine lebensbedrohliche Blutung nach einer Pfählungsverletzung und während der 3. Menstruation nach der Menarche blutete sie so stark (Hb. 18%), daß eine Abrasio und Bluttransfusionen notwen-

\*) Wir danken Herrn Chefarzt Dr. Seel (Geburtshilflich-gynäkolog. Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Köln-Kalk) für die Überlassung der Krankengeschichten.

dig waren. Schnittwunden bluteten stets abnorm lange nach. Mit 15 Jahren wurde sie nochmals wegen unstillbarer Genitalblutung kurettiert. Erst in den letzten Jahren ließ die Blutungsneigung nach.

*Fall 3\*):* (Nr. 10 der Stammtafel)

Das 16jährige Mädchen hatte 3 Tage nach der Geburt eine geringgradige Vaginalblutung, die über 6 Tage anhielt. Mit 4 Jahren traten erstmals Nasen- und Zahnfleischblutungen, Neigung zu Hämatomen und einmal eine sehr starke Hämatemesis auf. Mit 9 Jahren blutete sie stark nach einer Zahnextraktion, mit 11 Jahren hatte sie bedrohliches Nasenbluten. 1 Jahr später wurde bei der 3. Menstruation nach der Menarche wegen unstillbarer schwerer Blutungen eine Abrasio durchgeführt. Die Blutungen kamen erst 4 Wochen später zum Stillstand. Auch in jüngster Zeit bluten kleine Verletzungswunden abnorm lange nach, ferner besteht häufiges Nasenbluten.

*Fall 4:* (Nr. 6 der Stammtafel)

Der 53jährige Mann bemerkte in seiner Jugend wenig von seinem Blutungsleiden. Erst mit 20 Jahren trat hartnäckiges Zahnfleischbluten auf, ebenso bluteten Schnittwunden abnorm lange nach. Bei der mit 40 Jahren durchgeführten Tonsillektomie trat eine bedrohliche Nachblutung auf, die zu einer Schluckpneumonie führte. Auch heute noch bluten besonders Rasierwunden lange nach.

*Fall 5:* (Nr. 12 der Stammtafel)

Der jetzt 16jährige Junge leidet unter häufigem und nur schwer stillbarem Nasenbluten, das sogar einmal einen etwa 6 Wochen langen Krankenhausaufenthalt erforderlich machte. Schnittwunden bluten ebenfalls abnorm lange, es treten leicht blaue Flecke auf.

*Fall 6:* (Nr. 11 der Stammtafel)

Bei dem 20jährigen jungen Mann (Bruder von Fall 5) bestehen bis heute keine Zeichen einer hämorrhagischen Diathese.

*Blutungs-Anamnese* der übrigen „Bluter“ der Familie, die in der Stammtafel aufgeführt sind, aber von uns nicht untersucht werden konnten:

Nr. 1: Hatte selbst keine abnorme Blutungsneigung, es soll aber in der Familie — angeblich bei der Mutter — ein Blutungsübel vorgelegen haben.

Nr. 2: Neigte in der Jugend zu Nasenbluten und Hämatombildung sowie Blutungen nach Zahnextraktionen.

Nr. 3: Hatte häufig starkes Nasenbluten und eine schwere Nachblutung nach der Tonsillektomie.

Nr. 4: Als Todesursache steht „Anämie“ in den Akten. Angeblich Verblutung im Anschluß an eine Geburt.

Nr. 7: In der Jugend bluteten kleine Wunden abnorm lange nach. Als Student hartnäckiges Zahnfleischbluten und schwer stillbare Blutungen nach Zahnextraktionen. Im 2. Weltkrieg trat in russischer Gefangenschaft wiederum bedrohliches Zahnfleischbluten auf. Von dem Lagerarzt wurde eine Thrombo-

Tabelle der gerinnungsphysiologischen Untersuchungsergebnisse

	Fall 1 <sup>a)</sup>	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6 (klinisch gesund)
Blunungszeit	über 15 Min.	7 Min.	über 20 Min.	4 Min. 30 Sek.	8 Min.	1 Min.
Gerinnungszeit	4 Min.	3 1/2 Min.	5 1/2 Min.	12 Min.	3 Min.	1 Min.
Thrombozytenzahl	308 000/cmm	228 000/cmm	176 000/cmm	505 000/cmm	399 000/cmm	306 000/cmm
Thrombozytenmorphologie	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Kapillarfragilität	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Heparintoleranztest	normal	normal	normal	—	—	—
Rekalkifizierungszeit	normal	normal	normal	normal	verlängert	normal
Quick-Wert (Thromboplastinzzeit)	100%	100%	100%	79%	55%	75%
Faktor V	100%	84%	84%	80%	40%	92%
Faktor VII	100%	89%	100%	100%	62%	74%
Prothrombin	100%	82%	82%	120%	50%	105%
Faktor VIII	32%	50%	35%	30%	35%	100%
Faktor IX/X	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Thrombozytenfaktor 3	normal	normal	normal	—	—	—
Fibrinogen	325 mg%	—	—	—	—	—
Prothrombinverbrauch	normal	vermindert	vermindert	vermindert	normal	normal
Thrombininhibitor	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Serumantithrombin	normal	normal	normal	normal	normal	—
Retraktion	normal	normal	normal	—	—	normal

\*) s. Abb. 2

pathie diagnostiziert. Wegen des Leidens erfolgte die vorzeitige Entlassung aus der Gefangenschaft. In den späteren Jahren ließ die Blutungsneigung nach.

Nr. 8: Starke Blutungen anlässlich der Menarche, schwer stillbare Blutung nach Tonsillektomie.

Nr. 13: Von Geburt an Neigung zu Spontanhämatomen.

### Methodik

Die Blutentnahme erfolgte durch Venenpunktion mittels innenpolierter V<sub>2</sub> A-Stahlkanülen unter Vermeidung von Gewebsthrombokinasebeimischung. — Bestimmung der Blutungszeit nach D u k e, der Gerinnungszeit nach B ü r k e r, Thrombozytenzählung im Phasenkontrastmikroskop nach F e i s s l y - L ü d i n, Bestimmung der Kapillarfragilität nach R u m p e l - L e e d e, der Heparintoleranz nach M a r b e t - W i n t e r s t e i n, der Retraktion nach F o n i o und nach B e n t h a u s, Prothrombin, Faktor V und Faktor VII nach K o l l e r und Mitarb., von Faktor VIII, IX/X und Thrombozytenfaktor 3 mittels des Thromboplastinbildungstests nach B i g g s, D o u g l a s und M a c f a r l a n e in der Modifikation von D u c k e r t u. a. (Lit s. [2]).

### Diskussion

Charakteristisch und für die Diagnose entscheidend ist bei der gerinnungsphysiologischen Untersuchung (siehe Tabelle) die Kombination von verlängerter Blutungszeit mit einem Blutthromboplastinmangel, der gewöhnlich auf einer Verminderung des Antihämophilen Globulins in Ausnahmefällen des Faktors IX, beruht. Nach M a t t e r und Mitarb. liegt die Aktivität des verminderten Faktors zwischen 5 und 75%, verglichen mit einem Normalgehalt an Antihämophilem Globulin von 70 bis 190% (14). Unsere eigenen Beobachtungen bei insgesamt 10 Fällen mit pathologischer Blutthromboplastinbildung fügen sich in diesen Rahmen. (Die genannten Zahlen bezeichnen nach allgemeiner Erfahrung keine absoluten Werte, sondern geben nur die Größenordnung der Faktorektivität in einem bestimmten System im Vergleich zu einem Normalmischplasma an.) Daß dieser Defekt allein ohne Kenntnis des Erbganges und des klinischen Bildes nicht zur Diagnose Hämophilie berechtigt, sei nochmals besonders hervorgehoben. Es gibt auch einen erworbenen Mangel an Antihämophilem Globulin, z. B. bei der Makroglobulinämie W a l d e n s t r ö m (1), sowie seine Neutralisation beim Krankheitsbild der Hemmkörperhämophilie nach Bluttransfusionen, Schwangerschaften u. a. (8, 9, 15, 20). Die Frage, welche Bedeutung der AHG- (bzw. Faktor IX-) Mangel für die Auslösung und Schwere der Blutungen bei Angiohämophilie hat, ist noch offen. M a t t e r und Mitarb. (14) glauben, daß das Ausmaß der Blutungsneigung etwa dem Grad der AHG-Ver-

minderung parallel geht. Sie teilen aber unsere Auffassung, daß es sich um ein *vaskuläres Leiden* handelt, bei dem der plasmatische Gerinnungsdefekt einen charakteristischen und konstanten *Begleitbefund* darstellt. Gelegentlich sind auch die Faktoren V, VII und Prothrombin vermindert, ohne daß sich eine andere Grundkrankheit als Ursache findet (4); dies trifft für den hier geschilderten Fall 5 (siehe Tabelle) und für einen Fall unserer Angiohämophilie B-Familie (2) zu. Für die vaskuläre Natur des Leidens sprechen in erster Linie die meist stark verlängerte Blutungszeit bei gar nicht oder nur unwesentlich verlängerter Gerinnungszeit, ferner kapillarmikroskopische Befunde (3, 14, 16) bei völlig normalen Thrombozyten. Hervorzuheben ist, daß die Thrombopathie von Willebrand-Jürgens, die Angiohämophilie und gewisse erbliche Fälle von „Pseudohämophilie“ ohne jeden nachweisbaren Gerinnungsdefekt einander nach Blutungstyp und Erbmodus so ähnlich sind, daß sicherlich enge Beziehungen zwischen diesen hämorrhagischen Diathesen bestehen. Es ist noch ungewiß, ob Übergänge von der einen zur anderen Form vorkommen. Einzelne Autoren haben Blutungsübel mit Mangel an Plättchenfaktor 3 und Antihämophilem Globulin beschrieben (10).

Bemerkenswert ist der dominante Erbgang des Leidens, der in 4 Sippen von Matter und Mitarb., ferner in je einer Familie von Darte (zitiert nach 17) Fantl und Margolis (9), Marx (13), sowie in unserem Fall von Angiohämophilie B beschrieben wurde (2). Andere Beobachtungen legen die Übertragung durch ein rezessives Gen nahe, so entstammen 3 bisher bekannt gewordene sporadische Fälle Vetternehen (2, 17, 18). In keinem Fall wurde jedoch bisher ein rezessiv-geschlechtsgebundener Erbgang festgestellt. Endgültiges läßt sich über die Vererbung der Angiohämophilie noch nicht sagen.

Die Differentialdiagnose der Angiohämophilie ergibt sich aus dem Gesagten. Wir weisen besonders auf die Schwierigkeit der Abgrenzung von der sporadischen milden Hämophilie hin. Sicher sind viele Fälle sogenannter weiblicher Hämophilie in Wirklichkeit Angiohämophilien. Die Zahl der Hämophilie-Fälle mit leerer Familien-Anamnese beträgt nach unserer Erfahrung etwa 40%, ist also groß. Die Neigung zu Gelenkblutungen und das Verhalten von Blutungs- und Gerinnungszeit kann differentialdiagnostisch entscheidend sein. Doch spricht der einmalige Befund einer normalen Blutungszeit nicht unbedingt gegen das Vorliegen einer Angiohämophilie, wie ja auch die milde Hämophilie nicht selten eine normale Gerinnungszeit aufweist.

Das Leiden ist offenbar keine Rarität. Mit Erweiterung unserer Kenntnisse wird die Diagnose in Zukunft häufiger gestellt werden. Wir selbst sahen im Kölner Raum 4 Familien mit Angiohämophilie, aber bisher keine mit Willebrand-Jürgenscher Thrombopathie. Manche Fälle mit grenzwertigen Befunden oder kombinierten Defekten werden sich, namentlich wenn sie sporadisch auftreten, heute noch nicht mit Sicherheit einordnen lassen. Insgesamt ist

die Gruppe der „Pseudohämophilie“, die wir heute besser als vor wenigen Jahren differenzieren können, wenigstens bei uns seltener als die echte Bluterkrankheit. (In dem von uns untersuchten Krankengut ist das Verhältnis etwa 1 : 10.)

Die Prognose der Angiohämophilie ist im allgemeinen günstiger als die der Hämophilie. Meist ist die Blutungsneigung in der Kindheit und Jugend am stärksten und läßt im höheren Alter nach. Allerdings sind auch einzelne Angiohämophilie-Kranke verblutet. Wie bei allen hämorrhagischen Störungen, verläuft auch hier die Blutungstendenz in Schüben. Die Kranken sind auch dadurch wesentlich besser gestellt als echte Bluter, daß zumindest schwere Gelenkblutungen nicht vorkommen. Nasenbluten, Verletzungsblutungen, Blutungen nach Zahnextraktion und Menorrhagien, besonders in den ersten Jahren nach der Menarche, sind im klinischen Bild führend und treten mitunter in lebensbedrohender Stärke auf. Blutungen aus dem Magen-Darmtrakt sowie Harnwegsblutungen sind ein seltenes Vorkommnis.

Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Blutung und besteht in allen bedrohlichen Fällen in Bluttransfusionen. Bei der Angiohämophilie A sind wie bei der Hämophilie A Frischbluttransfusionen vorzuziehen und außerdem Infusionen von Antihämophilem Globulin angezeigt. Es gelingt mit diesem Mittel in vitro und in vivo den Gerinnungsdefekt zu mildern, bzw. auszugleichen (2). Ein sicher wirkendes, vaskulär angreifendes Mittel ist noch nicht bekannt. Lokal haben sich Thrombin-Präparate als brauchbar erwiesen.

Für die Krankheit sind verschiedene Namen vorgeschlagen worden. *Singer* (17) bezeichnet seinen Fall mit AHG-Mangel als „Pseudohämophilie B“ im Unterschied zur „Pseudohämophilie A“, der entsprechenden hämorrhagischen Diathese *ohne* plasmatischen Gerinnungsdefekt. Da wir zwischen Hämophilie A und B in einem ganz anderen Sinn unterscheiden, und die „Pseudohämophilie B“ wieder unterteilt werden müßte in eine Form mit AHG- und PTC-Mangel, kann der Vorschlag von *Singer* Verwirrung stiften. *Beller* (4) legt besonderen Wert darauf, im Namen eindeutig die Verschiedenheit von der Hämophilie zum Ausdruck zu bringen und schlägt deswegen vor, die Krankheit „Hämophiloid A oder B“ zu nennen. Dagegen läßt sich einwenden, daß diese Bezeichnung von *Brinkhous* (7) bereits in einem anderen Sinne verwandt wurde. Beide Namen sollte man u. E. allmählich aus dem Sprachgebrauch ausmerzen. Dies läßt sich nur dadurch erreichen, daß man für die neuen, aus dem Formenkreis der „Pseudohämophilie“ herausgehobenen Krankheiten Ausdrücke wählt, welche die Störung nach dem neuen Wissensstand prägnant bezeichnen. Aus diesem Grunde haben wir die hier diskutierte hämorrhagische Diathese als „Angiohämophilie A und B“ der Thrombopathie von *Willebrand-Jürgens* an die Seite gestellt und unterscheiden beide von der einstweilen noch nicht weiter differenzierbaren „Pseudohämophilie ohne Gerinnungs- und Plättchendefekt“. Auch die Bezeichnung „vaskuläre Hämophilie“ (16, 14) ist brauch-



bar und wird sich aus sprachlichen Gründen wahrscheinlich im englischen Sprachgebiet besser einführen. Uns scheint der Begriff „Angiohämophilie“ das Leiden noch etwas schärfer von der echten Bluterkrankheit abzugrenzen. Wir gliedern demnach folgendermaßen auf (2):

*Hämorrhagische Diathese mit verlängerter Blutungszeit bei normaler  
Thrombozytenzahl:*

1. Angiohämophilie (vaskuläre Hämophilie) A (mit AHG-Mangel).
2. Angiohämophilie (vaskuläre Hämophilie) B (mit PTC-Mangel).
3. Thrombopathie von Willebrand - Jürgens (Plättchenfaktor 3-Mangel).
4. Pseudohämophilie ohne nachweisbaren Gerinnungs- und Plättchendefekt.
5. Mischformen, die nach dem jeweils im Vordergrund stehenden Defekt bezeichnet werden müssen (z. B. Angiohämophilie A mit Mangel an Plättchenfaktor 3).

### Zusammenfassung

Die Kasuistik einer von der echten Hämophilie abzugrenzenden hämorrhagischen Diathese mit verlängerter Blutungszeit und kongenitalem Mangel an Anti-hämophilem Globulin wird um eine Familie erweitert, bei der sich das Leiden über 3 Generationen in dominantem Erbgang verfolgen läßt. Die Krankheit wird als „Angiohämophilie“ (vaskuläre Hämophilie [16]) bezeichnet und gehört zur Gruppe der hämorrhagischen Diathesen mit hämophilieähnlichem Blutungstyp und verlängerter *Blutungszeit* bei normaler Thrombozytenzahl. Diese Gruppe der Blutungskrankheiten tritt bei Männern und Frauen auf, wird also nicht wie die Hämophilie rezessiv-geschlechtsgebunden vererbt. Mit Hilfe moderner Gerinnungsteste, welche die Analyse eines Blutthromboplastinmangels gestatten, lassen sich die „Angiohämophilie A“ (mit AHG-Mangel) und „B“ (mit Faktor-IX-Mangel) von der „Thrombopathie von Willebrand - Jürgens“ (Plättchenfaktor-3-Mangel) und der „Pseudohämophilie ohne nachweisbaren Gerinnungsdefekt“ abtrennen. Klinisches Bild, Differentialdiagnose, Prognose und Therapie des Blutungsleidens werden besprochen.

### Résumé

Les auteurs ont étudié la famille d'un malade atteint d'une diathèse hémorragique caractérisée par un prolongement du temps de saignement et une déficience congénitale de la globuline antihémophile. Cette diathèse hémorragique est différente de l'hémophilie A classique. Cette diathèse a été observée dans

quatre générations, et semble avoir un caractère héréditaire dominant, et est décrite sous le nom de "hémophilie vasculaire". Elle apparaît aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Le symptôme principal est un temps de saignement prolongé bien que le taux des thrombocytes est normal. Avec les méthodes d'analyse moderne on peut différencier l'hémophilie vasculaire A et l'hémophilie vasculaire B (déficiency en facteur VIII respectivement IX) des thrombopathies Willebrand-Jürgens (déficiency du facteur 3 des plaquettes) et de la "pseudohémophilie" sans défaut de la coagulation. L'aspect clinique, le diagnostic différentiel, le pronostic et la thérapeutique de cette maladie hémorragique sont discutés.

### Summary

The family of a patient with prolonged bleeding time and congenital deficiency of antihemophilic globulin has been investigated. This haemorrhagic diathesis seems to be different from classical haemophilia. The disease could be observed in four generations and has a dominant pattern. The denomination of vascular haemophilia has been selected. The disease manifests itself in both sexes and is chiefly characterized by a prolonged bleeding time in the presence of a normal platelet count. With modern techniques it is possible to differentiate vascular haemophilia type A and vascular haemophilia type B (deficiency of factor VIII or factor IX respectively) from the thrombopathia Willebrand-Jürgens (deficiency of platelet factor 3) and from the „pseudohaemophilia“ without clotting defect. The clinical syndrome, differential diagnosis, prognosis and treatment are discussed.

### Literatur

- (1) Achenbach, W. und Kanzow, U.: Zur hämorrhagischen Diathese bei der Makroglobulinämie Waldenström, V. Kongreß Europ. Ges. Hämatol. Freiburg 1955, S. 631.
- (2) Achenbach, W. und Klesper, R.: Angiohämophilie A und B, Fol. hämatol. N. F. 1: 251 (1957) — dort weitere Lit.
- (3) Alexander, B. and Goldstein, R.: Dual hemostatic defect in pseudo-hemophilia, J. clin. Invest. 32: 551 (1953).
- (4) Beller, F. K. und Koch, E.: Mangel an antihämophilem Globulin bei einer Frau mit hämorrhagischer Diathese. Fol. haematol. N. F. 1: 132 (1956).
- (4a) Benthaus, J.: Eine Methode zur Bestimmung der Retraktion des Blutgerinnsels. Ärztl. Wschr. 8: 619 (1953).
- (5) Biggs, R. and Douglas, A. S.: The Thromboplastin Generation Test. J. clin. Path. 6: 23 (1953).
- (6) Biggs, R. and Macfarlane, R. G.: Human Blood Coagulation 2<sup>nd</sup> edition Blackwell, Oxford, 1957.
- (7) Brinkhous, K. M. and Graham, J. B.: Symposium: What is Hemophilia? Hemophilia and the Hemophiloid States, Blood IX: 3 (1954).
- (8) Deutsch, E.: Die hämophilie-ähnlichen hämorrhagischen Diathesen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F. 5: 553 (1954).

- (8a) Duckert, F.; Flückiger, P.; Isenschmid, H.; Matter, M.; Vogel-Meng, J. und Koller, F.: A Modification of the Thromboplastin Generation Test. *Acta haemat. (Basel)* 12: 197—202 (1954).
- (9) Fantl, D. S. and Margolis, M. B.: Alpha-prothromboplastin deficiencies (Hemophilia) of differing degrees in a mother and son. *Brit. med. J.* 640 (1955).
- (10) Frischauf, H. und Keibl, E.: in Jürgens-Deutsch, Hämorrhagische Diathesen. Intern. Symposium, Springer, Wien, 1955, S. 124.
- (11) Jürgens, R. und Forsius, H.: Schweiz. Haematol. Gesellschaft 6. Tagg. Chur, 1. Juni 1951. *Acta haemat. (Basel)* 6: 127 (1951).
- (12) Jürgens, R.: in Jürgens-Deutsch, Hämorrhagische Diathesen. Intern. Symposium, Springer, Wien, 1955, S. 4.
- (13) Marx, R.: in Jürgens-Deutsch, Hämorrhagische Diathesen. Intern. Symposium, Springer, Wien, 1955, S. 124.
- (14) Matter, M., Newcomb, T. F., Melly, A. and Finch, C. A.: Vascular hemophilia: The Association of a vascular Defect with a Deficiency of Antihemophilic Globulin. *Amer. J. med. Sci.* 232: 421 (1956).
- (15) O'Brien, J. R.: An acquired coagulation defect in a woman. *J. clin. Path.* 6, 22 (1953).
- (16) Schulman, J., Smith, C. H., Erlandson, M. and Fort, E.: Vascular Hemophilia, *Amer. J. Dis. Childh.* 90: 526 (1955).
- (16a) Schulman, J., Smith, C. H., Erlandson, M., Fort, E. and Lee, R. E.: Vascular Hemophilia, *Pediatrics* 18: 347—361 (1956).
- (17) Singer, K. und Ramot, B.: Pseudohemophilia Type B, *Arch. intern. Med.* 97: 715 (1956).
- (18) Soulier, J. P. et Alagille, D.: Allongement du temps de saignement associé à un déficit en facteur antihémophilique. *A. Rev. franç. Études Clin. et Biol.* 1, 187 (1956).
- (19) Soulier, J. P.: briefliche Mitteilung.
- (20) Stefanini, M. and Dameshek, W.: *The Hemorrhagic Disorders*, Grune and Stratton, New York, 1955.
- (21) v. Willebrand, E. und Jürgens, R.: Über ein neues vererbbares Blutungsübel: Die konstitutionelle Thrombopathie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 175: 453 (1933).