

OWREN SE SIEKTE (KONGENITALE FAKTOR V-TEKORT, PARAHEMOFILIE) BY TWEË KLEURLINGSUSTERS

F. P. RETIEF, M.B., D.PHIL. (OXON.), M.R.C.P. (EDIN.) EN P. J. COETZEE, M.B., M.MED. (STELL.),
Departemente Interne Geneeskunde en Pediatrie, Karl Bremer-hospitaal, Bellville

In 1947 het Owren¹ 'n 29-jarige vrou beskryf wat sedert haar kinderjare 'n bloedingsneiging geopenbaar het. Sy intensiewe ondersoek het gedui op die kongenitale afwesigheid van 'n labiele stollingsfaktor wat hy faktor V genoem het. Met klassieke hemofilie in gedagte skryf hy oor hierdie toestand: „Die ooreenstemming in patogenese en kliniese beeld regverdig die benaming parahemofilie. Faktor V-tekort is 'n meer bevredigende beskrywing . . . maar hierdie term moet liewer vermy word totdat faktor V 'n geskikter naam gekry het'. Vandag, 16 jaar later, het faktor V 'n vaste bestaansreg verkry en verkies ons sy aanbevole term *faktor V-tekort* bo die nie-spesifieke *parahemofilie*.

Ten spyte van die aanvanklike verwarring onder navorsers in die stollingsveld, het dit mettertyd duidelik geword dat faktor V idities was met Quick se komponent A² en labiele faktor,³ plasmakinin,⁴ „accelerator factor“,^{4,2} plasma „ac-globulin“,⁵ plasmatische ko-faktor van tromboplastien,⁶ „plasma prothrombin conversion factor“,⁷ labiele komponent⁸ en „accelerator 1“,⁹ Owren¹⁰ het self later die term „pro-acceleratin“ verkies.

Verworpe faktor V-tekort word gevind in verskeie toestande, o.a. lewersiekte,⁷ skarlakenkoors,¹¹ verspreide prostaatkarsinoom^{12, 13} swangerskapsdefibrinasie-sindroom,¹⁴ postoperatief¹⁵ en na massiewe bloedoortappings.¹⁶ Dit is waarskynlik dat fibrinolise in hierdie toestande 'n belangrike etiologiese rol speel.¹⁷

Aangebore faktor V-tekort is 'n seldsame verskynsel, maar sedert Owren se oorspronklike pasiënt is 37 goed gedokumenteerde gevalle uit 18 families gerapporteer.^{18-31, 43} Dertien ander pasiënte uit 9 families is moontlik ook voorbeelde hiervan, maar diagnostiese besonderhede was óf nie aan ons beskikbaar, óf nie oortuigend nie.³²⁻³⁹ Ons wil hiermee graag 2 verdere gevalle rapporteer. Sover aan ons bekend is dit die eerste beskrywing van dié defek in Kaapse Kleurlinge.

KLINIESE GEGEWENS

1. S.J.—Kleurlingmeisie, Gebore 10 Desember 1960

Geskiedenis. Die pasiënt is prematuur deur stuitverlossing gebore. Vier dae na die geboorte is sy met erge naelstompbloeding na die Buitepasiënte-departement gebring. 'n Oortapping van 50 ml. vars bloed help tydelik, maar 2 weke later bloei die naeltjie weer. Op hierdie stadium was die bloeytyd normaal (4 min.) maar die stollingstyd verleng (25 min.). Gedurende haar eerste lewensjaar ontwikkel sy herhaalde infeksies. Op 28 April 1961 kry sy 'n regter subkonjunktywale bloeding wat spontaan opklaar. Op 2 Augustus 1961 word sy toegelaat vir bilaterale otitis media, neusbloeding en hipochrome anemie (Hb 4.2 G/100 ml.). Na 'n inspuiting in die

gluteale gebied ontwikkel sy 'n hematoom (5 Oktober 1961). Neusbloeding en bloeiende stomatitis lei tot verdere toelating in Desember 1962. Op 25 Januarie 1963 word 'n geïnfecteerde hematoom in die regter gluteale gebied chirurgies gedreineer en is 'n bloedoortapping nodig om die strawwe postoperatiewe bloeding te kontroleer. Op 30 Januarie 1963 is sy in die Departement Pediatrie opgeneem vir volledige hematologiese ondersoek.

Haar *familiegeskiedenis* is sover moontlik nagegaan. Behalwe vir geringe neusbloedings by 'n oom (aan moederskant) en moontlik abnormale naelstringbloeding by 'n enigste suster (R.J.) was daar geen geskiedenis van bloedingsneigings nie. Sy het nie broers nie.

Met ondersoek. Die algemene ondersoek was essensieel normaal maar daar was 'n half geneesde chirurgiese wond in die regter gluteale gebied. Daar was geen purpura nie en die voedingstoestand was goed. Hess se toets normaal. Urine normaal. Bloedtelting: Hb 8.4 G/100 ml., G.K.H.K. 28%, witseltelling 10,000/ku.mm. (diff. telling normaal behalwe vir 'n 16% eosinofilie), plaatjietelling 170,000-354,000/ku.mm., besinking 19 mm. per 1ste uur (Westergren). Mantoux-toets negatief. Borskas roentgenfoto: Beeld wat pas by geringe tragebronchitis, andersins normaal. Serum proteïene: Albumin 3.7 G/100 ml., globulien 1.9 G/100 ml. (elektroforese essensieel normaal). S.G.P.T. 5 Cabaud eenhede/ml. Timol-turbiditeit 7 e., sink-turbiditeit 11 e. Bilirubien 0.5 mg./100 ml. v.d. Bergh-reaksie negatief.

Ondersoek van stollingsmeganisme. Die bevindings is saamgevat in Table III.

Bloeytyd (Duke se metode):¹⁷ 3 minute (Normaal $\frac{1}{2}$ - 5 min.)
Bloed stollingstyd (Lee en White se metode):¹⁷ langer as 120 min. (normaal 5 - 12 min.)

Quick se Eenstadium-protrombientyd (P.T.):¹⁷ langer as 120 sek. (kontrole 10.5 sek.). Menslike brein is gebruik as tromboplastien. Na Vit. K₁ 20 mg. parenteraal, het P.T. onveranderd gebly.

Kwalitatiewe faktor V-bepaling.¹⁷ Effek van AI (OH)₃-behandelde normale sitraat-plasma (alumina-plasma) op plasma-stollingstyd is nagegaan: Onverdunde plasmastollingstyd (P.T.), >120 sek. 1:9 verdunning met alumina plasma, 15.5 sek., 1:4 verdunning met alumina plasma, 14.0 sek. Stolsels verkry was nie baie ferm nie.

Tromboplastien-ontwikkelingstoets.¹⁷ Plasma-defek aange-toon met beide normale plaatjie-suspensie en Bell en Alton fosfolipied (Tabel I).

TABEL I. TROMBOPLASTIEN-ONTWIKKELINGSTOETS

Alumina-plasma	Serum	Plaatjiefaktor	Inkubasie-tyd (minute)			
			1	2	4	6
Kontrole	Kontrole	*B. & A. subst.	>40	>40	4.9	7.0 (sek.)
S.J.	S.J.	B. & A. subst.	>40	>40	>40	>40 (sek.)
Kontrole	S.J.	B. & A. subst.	>40	>40	22.4	6.8 (sek.)
R.J.	R.J.	B. & A. subst.	>40	>40	>40	16.1 (sek.)
Kontrole	R.J.	B. & A. subst.	>40	>40	>40	12.2 (sek.)
R.J.	R.J.	Kontrole plaatjies	>40	>40	28	24 (sek.)
Kontrole	R.J.	Kontrole plaatjies	>40	>40	20	12 (sek.)

*Bell en Alton plaatjie-substituut.

„Russel's viper venom“-tyd:¹⁷ langer as 2 min.

„Thrombotest“:⁴⁰ 100% protrombien aktiwiteit (P.A.)

Kwantitatiewe faktor X-bepaling:⁴¹ normaal.

Kwantitatiewe faktor VIII-bepaling:⁴⁴ meer as 100% normaal.

Toets vir sirkulerende antistollingsmiddel met kalsiumstollingstyd verdunningsmetode:¹⁷ geen antistollingstof gedemonstreer nie.

Bloed-fibrinogeen: 346 mg. per 100 ml.

Stollingsmeganisme by familieleden. Siftingstoetse vir stollingsdefekte is gedoen op die familieleden wat opgespoor kon word, nl. vader, moeder, ouma (moederskant), oom (moederskant) en suster (R.J.) van S.J. Soos uit Tabel II blyk, het slegs R.J. abnormale resultate getoon; sy is dus verder ondersoek.

TABEL II. SIFTINGSTOETSE OP FAMILIE VAN S.J.

	Bloeytyd (Duke)	Stollingstyd (Lee & White)	Quick Protrombientyd	Thrombotest (Owren)
Moeder	3 min.	6 min.	100% +	100%
Vader	2 min.	5½ min.	100% +	100%
Ouma (moederskant)	3 min.	5 min.	100% +	100%
Oom (moederskant)	Normaal	Normaal	100% +	100%
Suster (R.J.)	4 min.	>120 min.	<10%	100%

2. R.J.—Kleurlingmeisie, gebore November 1962

Behalwe vir moontlik abnormale naelstomp-bleeding was daar geen geskiedenis van bloedingsneigings nie.

Met ondersoek. Algemene ondersoek essensieel normaal. Daar was geen purpura nie, en die voedingstoestand was normaal. Urine normaal. Hess se toets negatief. Bloedtelling: Hb. 8.9 G/100 ml. G.K.H.K. 31%, witseltelling 15,000/ku.mm. (diff. telling normaal), plaatjietelling 156,000/ku.mm., besinking 2 mm. per 1ste uur (Westergren).

Stollingsmeganisme. Die bevindings is saamgevat in Tabel III.

Bloeytyd (Duke se metode): 4 min.

Bloedstollingstyd (Lee en White se metode): langer as 120 min.

Quick se Een-stadium protrombientyd: langer as 120 sek. (kontrole 10.5 sek.). Na Vit. K₁ 20 mg. parenteraal, het P.T. onveranderd gebly.

Kwalitatiewe faktor V-bepaling: Verlengde plasmastollingsstyd gekorrigeer deur alumina plasma: Onverdunde plasma-stollingstyd: 120 sek. 1:9 verdun met alumina-plasma: 14.5 sek. 1:4 verdun met alumina-plasma: 11.5 sek. (soos by S.J. was die stolsels nie ferm nie).

Tromboplastien-ontwikkelingstoets: Plasma-defek aangetoon met normale plaatjie-suspensie en Bell en Alton fosfolipied (Tabel 1).

„Russel’s viper venom’-tyd: langer as 2 min.

„Thrombotest’: 100% PA.

Kwantitatiewe faktor X-bepaling: normaal.

Kwantitatiewe faktor VIII-bepaling: meer as 100% normaal. Toets vir sirkulerende antistollingstof: negatief.

BESPREKING

Hierdie twee susters met feitlik identiese stollingsdefekte, toon die karakteristieke bevindinge van faktor V-gebrek, naamlik ’n verlengde een-stadium P.T. (Quick), gekorrigeer deur normale alumina-plasma (wat ’n bron van faktor V is). Die bloeytyd was normaal, hoewel beide pasiënte geneig was tot erge hematoom-formasie na venupunksie. Slegs

enkele gevalle van faktor V-tekort met verlengde bloeytyd word in die literatuur vermeld.^{18, 24, 26} Die tromboplastien ontwikkelingsstoets het ’n plasmadefek getoon soos in uitgesproke faktor V-tekort voorkom. Hierdie afwyking mag vererger word deur die feit dat klein hoeveelhede faktor V wat by normale persone op plaatjies geadsorbeer is, in dié persone afwesig is.^{17, 31} Mens sou vermoed dat die plasma faktor V in S.J. en R.J. feitlik afwesig moet wees. Die erg verlengde bloedstollingstyd is ongewoon in kongenitale faktor V-gebrek, maar nie onbekend nie;²⁴ Henie en Krauss¹⁹ het stollingstye van 330 min. en 270 min. gerapporteer. Ten spyte van die abnormale Quick P.T. was die „thrombotest’ in beide pasiënte 100%. Laasgenoemde toets, bedoel vir die kontrole van antistolbehandeling met „protrombien-kompleks’-verlagende middels, is nie sensitief vir faktor V-tekort nie.⁴⁰ Parenterale Vit. K₁ het dan ook geen uitwerking gehad op die stollingsdefekte nie, soos te wagte sou wees.

TABEL V. BLOEDINGSNEIGING IN FAKTOR V-TEKORT (Saamgevat uit literatuur^{19-31, 43})

1. **Kliniese bloedingsneiging** in 68% (26/38)
2. **Hemorragiese verskynsels**
 1. Bloeding postoperatief (tonsillektomie, adenoidektomie, sirkumsisie en tandekstraksie) en posttraumaties: 50%
 2. Kneusing: 45%
 3. Menorragie: 38% (van menstruerende vroue)
 4. Epistakse: 37%
 5. Postpartum bloeding: 25% (van swanger vroue)
 6. Hematome (binnespiers, sefalhematoom, skrotaal): 16%
 7. Spontane tandvleisbloeding: 10%
 8. Hematurie: 5%
 9. Intestinale bloeding: 5%
 10. Intrakraniale bloeding: 5% (Een noodlottig)
 11. Ander: enkele gevalle van hemartrose (? posttraumaties) en naelstompbloeding
3. **Presenterende bloedingsneiging**
 1. Bloeding postoperatief en posttraumaties: 39%
 2. Purpura: 26%
 3. Spontane mondbloeding: 15%
 4. Epistakse: 8%
 5. Hematome: 8%
 6. Naelstompbloeding: 4%
4. **Ouderdom waarop siekte presenteer**

1ste lewensjaar: 32%

1-5 jaar: 53%

6-10 jaar: 15%

na 11 jaar: 0%

Die kliniese data van 38 bewysde gevalle van kongenitale faktor V-gebrek in 19 families word uit die literatuur saamgevat in Tabele IV en V. Beide geslagte word aange-

TABEL III. STOLLINGSPROEWE OP S.J. EN R.J.

	Normaal	S.J.	R.J.
Bloeytyd (min.)	1-5	3	4
Stollingstyd (min.)	5-12	>120	>120
Quick P.T. (sek.)	10.5	>120	>120
—na byvoeging van alumina plasma (1:4)		14.0	11.5
Tromboplastien ontwikkelingsstoets		Plasma-defek	Plasma-defek
„Russel’s viper venom’-tyd		<10%	<10%
„Thrombotest’ (Owren)		100%	100%
Kwant. faktor X-bepaling		Normaal	Normaal
Kwant. faktor VIII-bepaling		>100%	>100%
Sirkulerende antistollingstof		Afwesig	Afwesig
Fibrinogeen (mg. 100 ml.)	150-450	346	—
Plaatjietelling (ku. mm.)	100-400,000	170-354,000	156,000

TABEL IV. KLINIESE DATA UIT LITERATUUR

Owren ¹	Verwysing	Pasiënt	Geslag	Oud (jaar)	Bloedingsgesk. Pasiënt	Fam.	*P.T. (sek.)	Stollingstyd (min.)	Faktor V (% normaal)	Ander
			V	29	+	—	70—80/15—20	15/2—5		
Frank ²⁹		M	29	+	+	47/13			
De Vries ²⁶	M.K.	M	7	+	+	20·3/14	14/5—11		1. Bloeyd verleng 2. Sindaktilie
		D.K. (Broer)	M	15	+	+	22/13·3	7/5—11		
		Mr. K.	V	11	+	+	20·5/14	10/5—11		
Alexander en Goldstein ¹⁸	M.G.	V	17	+	—	44—67/15—16	39—45/6—14	5%	Lee & White bloeyd: 39'—45' 36' 31'
		A.G. (Suster)	V	15	—	—	43—48/15—16	36/6—14	5%	
		J.G. (Broer)	M		—	—	45/15—16	31/6—14	5%	
Brennan <i>et al</i> ²¹	R.B.	M	6	±	—	13%	Normaal	? 6·7%	
Brink en Kingsley ²²	H.M.	V	27	+	+	37—70/10—12	7—14		
		J.B. (Suster)	V	32	+	+	38—42/10—12	14—17		
		E.C. (Broer)	M	13	+	+	41—52/10—11·5	14		
Kingsley ²⁴	J.M.	V	5	+	+	39—41/11—12	20		
		C.M. (Broer)	M	6	±	±	38·4/11—12			
Owren ¹⁰		M	5	+	—	15—16/13	Normaal	35%	
		(Moeder)	V		—	—			50%	
		(Vader)	M		—	—			45%	
Faeth ²³	G.K.	M	30	+	+	16—17/14	45—50/35	60%	
Heni en Krauss ¹⁹	K.B.	M	8/12	+	+	63/15	270/12		
		K.H.B. (Broer)	M	8	+	+	34/15	330/12		
Sacks en Raccuglia ²⁰	T.H. (Broer)	M	7	+	+	5%	28—58		Fatale intrakraniale bloeding
		S.H.	M	2½	+	+	5%	40—57		
Lewis en Ferguson ²⁵	D.H. (Vader)	V	3	+	—	1—2%	39/5—13	0%	Ventr. septale defek
		(Moeder)	M		—	—	74%		33%	
		(Suster)	V		—	—	58		38%	
			V		—	—	61		34%	
Owen en Cooper ³⁰	(Seun)	M	47	+	±	37—40/18	7½—12	6%	
		(Dogter)	M	19	—	—			32%	
			V	12	—	—			48%	
Larrieu <i>et al</i> ³¹	(Vader)	M	6	+	±	35—40/12	15—25	38%	
			M	—	—	—	14—17/12		68%	
Iversen en Bastrup-Madsen ²⁸	I.J.	M	31	+	—	28—31/16—18	18/8—14	8—10%	1. Infantilisme
		B.J. (Suster)	V		—	—	25—26/16—18	14/8—14	10—12%	2. Faktor VIII tekort
Seibert <i>et al</i> ²⁷	N.S.	M	13	+	—	47/15	47/18—38	1%	Faktor VIII 6%
		B.L.	M	29	+	+	27/14	75/18—38	3%	
Jones <i>et al</i> ⁴³	(Suster)	V	34	+	+	22·2/15·0	9—11/4—8	10%	Faktor VIII tekort (10%) Faktor VIII tekort (20%) Faktor VIII tekort (19%) Tydelike trombositopenie
			V	41	+	+	21·5/12·5	11—12/4—8	0%	
			V	9	+	—	27·2/12·7	9—12/4—8	2—5%	
Retief en Coetzee	S.J.	V	3	+	—	120/10·5	120		
		R.J.	V	5/12	±	—	120/10·5	120		

*P.T. = Protrombien-tyd.

tas (16 vroulik, 22 manlik) en by 56% van die oorspronklike gevalle was daar 'n familiegeskiedenis van bloeding aanwesig. By 72% van die gevalle is familiële faktor V-tekort egter aangetoon deur laboratorium-toets. In slegs 26 van die 38 pasiënte (68%) was 'n bloedingsneiging klinies teenwoordig. Owren¹⁰ stel dan voor dat bloeding slegs plaasvind wanneer faktor V-waardes onder 40% val, hoewel Alexander en Goldstein¹⁸ en Iversen en Bastrup-Madsen²⁸ simptomevrye familieledede gevind het met faktor V-vlakke van 5% en 10-15% onderskeidelik. Die toestand presenteer altyd binne die eerste lewensdekade en in 85% van gevalle in die eerste 5 jaar (Tabel V). Wye-spektrum hemorragiese verskynsels kan voorkom, met menorrhagie, postoperatiewe- en posttraumatiese bloeding, purpura en

epistakse die mees algemene hiervan. Kingsley²⁴ en Heni en Krauss¹⁹ vermeld noodlottige bloedings in nie-ondersoekte familieledede, maar slegs Sacks en Raccuglia²⁰ beskryf 'n noodlottige bloeding geassosieerd met bewysde faktor V-tekort, nl. 'n posttraumatiese serebrovaskulêre episode in 'n 2½-jarige seuntjie (Tabel V). Serebrale bloeding is seldsaam hoewel dit skynbaar by Owren se oorspronklike pasiënt voorgekom het.¹ In teenstelling met hemofilie is hemartrose uiters skaars in hierdie toestand. Iversen en Bastrup-Madsen²⁸ en Seibert *et al.*²⁷ beskryf dit in 2 pasiënte met gekombineerde faktor V- en anti-hemofilie-globulien-tekort, maar in suiwer faktor V-gebrek word hemartrose slegs een maal vermeld—as 'n knie-effusie, wat moontlik posttraumaties was.²³

Soos uit Tabel IV blyk, is ander afwykings saam met faktor V-tekort gerapporteer, b.v. sindaktilie,²⁶ ventrikulêre septale defek,²⁵ infantilisme,²⁸ tydelike trombositopenie,⁴³ asook die bogenoemde gebrek aan anti-hemofilie-globulien (A.H.G.).^{27, 28, 43} Vyf gevalle (en waarskynlik nog 2 meer)³⁴ van faktor V-tekort tesame met hemofilie is beskryf. Vier was manlike persone uit families waarin die ouers bloedverwante was. Een van hierdie pasiënte het 'n faktor V-gebrekkige suster gehad wat nie A.H.G. tekort getoon het nie.²⁵ Onlangs is gekombineerde faktor V- en VIII (A.H.G.) defek egter ook by 3 vroue beskryf wat verbasend min bloedingsneigings getoon het.⁴³ In ons pasiënte was A.H.G. kwantitatief normaal. Aangesien beide faktor V en A.H.G. teenwoordig is in die alumina-plasma-komponent wat deur die tromboplastien-ontwikkelingstoets hier defektief bewys is, was dit belangrik om kwantitatiewe A.H.G.-bepalings te doen in die teenwoordigheid van bewysde faktor V-gebrek. Sover vasgestel kon word, was die ouers van ons pasiënte nie bloedverwante nie.

Na uitgebreide ondersoek van 'n aangetaste familie in die Transvaal, stel Brink en Kingsley²² voor dat die siekte oorgedra word as 'n dominante gene met onvolledige penetrasie; na aanleiding van 'n verdere faktor V-gebrekkige familie benadruk Kingsley (1953) die stelling. Owen³⁰ voel dat 'n onvolledig dominante gene die erflikheid beter sal verklaar, maar die verskil in praktiese implikasie is natuurlik gering. In ons gevalle, die derde familie wat in Suid-Afrika gerapporteer is, kon geen bevredigende familie-studie uitgevoer word nie.

Behandeling met vars bloed- of plasma-transfusie is bevredigend vir die voorkoming of kontrolering van bloeding.²² Alhoewel faktor V labiel is en dus uit gestoorde bloed verdwyn, het werkers gerapporteer dat dit ten minste 8 uur²⁹ tot 24 uur¹⁸ aktief bly. Met gekombineerde faktor V-A.H.G.-tekort normaliseer 'n pint vars of bevrore plasma die bloed-defekte vir 24-48 uur.⁴³ Kingsley²⁴ vind selfs dat die abnormale P.T. na transfusie met 500 ml. vars plasma, tot 5 dae en langer gekorrigeer mag wees—die beste resultate het gevolg op snelle transfusies. Hoewel hy geen konstante verhouding kon vind tussen P.T.-waardes en bloedingsneigings nie, was 'n Quick protrombientyd van onder 24 sek., in sy ondervinding, nie geassosieer met kwaai bloeding nie, terwyl waardes van 58 sek. of meer gewoonlik ernstige komplikasies ten gevolge gehad het. Operasies soos nefrolitotomie is al suksesvol uitgevoer onder plasma-dekking.²⁹

OPSOMMING

Kongenitale faktor V-tekort by 2 Kleurlingsusters, 2 jaar en 11 maande en 1 jaar oud, word gerapporteer. Die oudste het gepresenteer met herhaalde bloedingsepisodes terwyl die simp-tocmvrye sussie gediagnoseer is by ondersoek van die familie, wat geen geskiedenis van bloedingsneigings gegee het nie. Sover ons weet, is dit die eerste 2 gevalle onder Kaapse Kleurlinge beskryf.

'n Oorsig van die literatuur word gegee en bespreek.

SUMMARY

We report on 2 Cape Coloured sisters with congenital factor V deficiency (Owren's disease, parahaemophilia). The eldest sister (S.J., aged 2 years 11 months) has shown a severe bleeding tendency since birth. The younger sister R.J., aged 1 year) was diagnosed when the family was screened for bleeding defects; she had no definite history of abnormal bleeding. The rest of the family appeared normal.

Coagulation defects were virtually identical in the 2 patients.

Quick one-stage prothrombin times were markedly prolonged (less than 10% normal), but could be corrected by normal alumina plasma. Whole-blood coagulation times (Lee and White method) exceeded 2 hours in both subjects. This is an uncommon but not unknown finding in factor V deficiency. Russel's viper venom times were severely abnormal with normal factor X assays, however. The thromboplastin generation test revealed a plasma defect; this would be in conformity with a pronounced factor V-deficiency. A factor VIII assay was normal. Owren's 'thrombotest' was normal as would be expected, and no circulating anticoagulants were demonstrated.

The literature is reviewed with emphasis on 38 cases of proven congenital factor V-deficiency reported since Owren's original patient in 1947. Thirteen further cases may well be examples of this condition, but satisfactory diagnostic criteria were not available to us. Brink and Kingsley (1952) conducted an extensive investigation into the familial incidence of this disease and concluded that inheritance is by means of a Mendelian dominant gene with incomplete penetration. Kingsley (1953) reported a second family from the Transvaal, so that our cases represent the third affected family in South Africa.

Ons spreek graag ons dank uit aan dr. J. S. du Plessis, Waarnemende Superintendent, Karl Bremer-hospitaal, vir toestemming om die gevalle te publiseer; drs. P. V. Suckling en W. H. Opie, onder wie se sorg die pasiënte toegelaat is; prof. A. J. Brink vir raad en belangstelling by die voorbereiding van die manuskrip; en aan drs. J. King en R. Sougin-Mibashan, Departement Hematologie, Groote Schuur-hospitaal, vir kwantitatiewe faktor X- en faktor VIII-bepalings. Ander stellingsproewe is gedoen deur mnr. R. Woollgar en tegniese staf, Hematologie-Afdeling, Karl Bremer-hospitaal.

VERWYSINGS

- Owren, P. A. (1947): *Lancet*, **1**, 446.
- Quick, A. J. (1943): *Amer. J. Physiol.*, **140**, 212.
- Idem* (1947): *Lancet*, **2**, 379.
- Laki, K. (1944): *Nature (Lond.)*, **158**, 708.
- Ware, A. G., Murphy, R. C. en Seegers, W. H. (1947): *Science*, **106**, 619.
- Honorato, R. (1947): *Amer. J. Physiol.*, **150**, 351.
- Stefanini, M. (1951): *Lancet*, **1**, 606.
- Idem* (1952): *J. Mt Sinai Hosp.*, **61**, 619.
- White, S. G., Aggeler, P. M. en Glendenning, M. B. (1953): *Blood*, **8**, 101.
- Owren, P. A. (1953): *Amer. J. Med.*, **14**, 201.
- Koller, F., Gasser, C., Krüsi, G. en De Muralt, G. (1950): *Acta haemat. (Basel)*, **4**, 33.
- Cosgriff, S. W. en Leiter, E. (1952): *J. Amer. Med. Assoc.*, **148**, 462.
- Tagnon, H. J. (1952): *Ibid.*, **148**, 1051.
- Bauwens, L. M. (1960): *Ned. T. Geneesk.*, **104**, 2172.
- Zucker, M. B., Siegel, M., Clifton, E. E., Bellville, J. W., Howland, W. S. en Grossi, C. E. (1957): *J. Lab. Clin. Med.*, **50**, 849.
- Stefanini, M. (1962): *Amer. J. Med. Sci.*, **244**, 298.
- Biggs, R. en McFarlane, R. G. (1962): *Human Blood Coagulation*, 3e uitg. Oxford: Blackwell.
- Alexander, B. en Goldstein, R. (1952): *Amer. J. Med.*, **13**, 255.
- Heni, F. en Krauss, I. (1954): *Klin. Wschr.*, **32**, 633.
- Sacks, M. S. en Raccuglia, G. (1955): *J. Lab. Clin. Med.*, **46**, 98.
- Brennan, M. J., Monto, R. W. en Shafer, H. C. (1952): *Amer. J. Clin. Path.*, **22**, 150.
- Brink, A. J. en Kingsley, C. S. (1952): *Quart. J. Med.*, **21**, 19.
- Faeth, W. H. (1953): *Conn. Med. J.*, **17**, 664.
- Kingsley, C. S. (1953): 'Owren's fifth coagulation factors with particular reference to familial deficiency', M.D. thesis, University of Pretoria.
- Lewis, J. H. en Ferguson, J. H. (1955): *Blood*, **10**, 351.
- De Vries, A., Matoth, Y. en Shamin, E. (1951): *Acta haemat. (Basel)*, **5**, 129.
- Seibert, R. H., Margolius, A. en Radnoff, O. D. (1958): *J. Lab. Clin. Med.*, **52**, 449.
- Iversen, T. en Bastrup-Madsen, P. (1956): *Brit. J. Haemat.*, **2**, 269.
- Frank, E., Bilhan, N. en Erken, H. (1950): *Acta haemat. (Basel)*, **3**, 70.
- Owen, C. A. en Cooper, T. (1955): *Arch Intern. Med.*, **95**, 194.
- Larrieu, M. J., Caen, J., Grenet, P., Cayla, J. en Bernard, J. (1956): *Sang*, **27**, 117.
- Marx, R. (1950): *Arztl. Forsch.*, **4**, 567.
- Hauser, F. (1950): *Ann. Pediat.*, **19**, 28.
- Oeri, J., Matter, M., Isenschmidt, H., Hauser, F. en Koller, F. (1954): *Bibl. Paediat. (Basel)*, **58**, 575.
- Bergsagel, D. E. (1955): 'Stages in the formation of blood thromboplastin', D.Phil. thesis, Oxford University.
- Ridner, B., Scaletter, H. en Weiner, M. (1953): *Pediatrics*, **12**, 5.
- Stohlman, F., Harrington, W. J. en Moloney, W. C. (1951): *J. Lab. Clin. Med.*, **38**, 842.
- Orlandelli, M. (1952): *Clin. Pediat.*, **34**, 295.
- López-Botet, E. (1955): *Rev. clin. esp.*, **58**, 220.
- Owren, P. A. (1959): *Lancet*, **2**, 774.
- Denson, K. W. (1961): *Acta haemat. (Basel)*, **25**, 105.
- Fantle, P. en Nance, M. (1946): *Nature (Lond.)*, **158**, 708.
- Jones, J. H., Rizza, C. R., Hardisty, R. M., Dormandy, K. M. en McPherson, J. C. (1962): *Brit. J. Haemat.*, **8**, 120.
- Lewis, J. H. en Didisheim, P. (1957): *Arch. Intern. Med.*, **102**, 157.