

Hyperkoagulabel tilstand hos en patient med meningeom og faktor V_{Leiden}-mutation

Charlotte Gils¹ & Christina Frøslev-Friis²

KASUISTIK

1) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitets-hospital
2) Anæstesiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V06140351

Trombofili øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) og kan være medfødt eller erhvervet [1]. Faktor V_{Leiden}-mutationen (FVL) er den hyppigste medfødte trombofili i Danmark. Den relative risiko for VTE er øget med en faktor 3-7 hos heterozygote og op til 25 hos homozygote [2]. Meningeom er ikke i sig selv kendt som risikofaktor for VTE, men meningeom er den type hjernetumor, hvor incidensen af VTE er højest [3]. Cancer kombineret med FVL er beskrevet at øge risikoen for trombose med en faktor 12 [2].

SYGEHISTORIE

En 63-årig kvinde blev indlagt med henblik på elektiv fjernelse af et intrakranielt meningeom. Hun havde ikke tidligere haft tromboembolisk sygdom, og der var ingen familiær disposition. Anæstesiinduktion, venflon- og a-kanyleprocedure blev udført uden komplikationer. Anlæggelse af centralt venekateter (CVK) forud for operationen foregik ultralydvejledt. Ved aspiration fra CVK blev der observeret koagel. En ul-

tralyskanning viste koageldannelser i lumen af v. jug. int. dxt. et sin. (Figur 1) og v. femoralis sin. et dxt. Et nyt CVK blev anlagt, men blodet koagulerede umiddelbart efter gennemskylning. Operationen blev derfor udskudt, og patienten blev udredt for trombofili inden fornyet planlagt operation.

Resultaterne af trombofiliudredningen fremgår af Tabel 1. Sammenfattende var de vigtigste fund en hurtig aktiveret partiel tromboplastintid på 26 s. (referenceinterval: 27-40 s.) samt nedsat aktiveret protein C-resistens på 1,9 (referenceinterval: > 2,4). Genetisk undersøgelse viste, at der var tale om heterozygot faktor V_{Leiden}-mutation. Forud for en ny operation blev der anlagt en a-kanyle. Denne trombose-ede igen. Efter aftale med patienten fortsattes anæstesi og operation uden a-kanyle og CVK. Operationen og det postoperative forløb var uden komplikationer. Patologisvar viste et benignt meningeom.

Svarene fra udredningen fik ingen behandlingsmæssig konsekvens ud over tættere observation af patienten postoperativt og sædvanlig tromboseprofylakse: støttestrømper og lavmolekylært heparin.

DISKUSSION

Ved FVL inaktiveres koagulationsfaktor V langsommere end normalt, hvilket kan medføre en hyperkoagulabel tilstand. Der findes enkelte kasuistiske beskrivelser af trombose i de store vener verificeret ved ultralydskanning. I alle disse har der været beskrevet patienter med kliniske symptomer og ikke asymptomatiske patienter som patienten i denne sygehistorie [2]. Der kan være forskellige mulige patogenetiske mekanismer i sammenhængen mellem hjernetumor og VTE. En af disse er beskrevet ved forekomst af *tissue factor* (TF). TF kan udtrykkes af tumorceller og er en højaffinitetsreceptor for koagulationsfaktor VII. Kompleksdannelsen mellem TF og koagulationsfaktor VII fungerer som katalysator for koagulationsprocessen. Ekspressionen af TF er øget ved forskellige hjernetumorer, herunder glioblastoma multiforme (GBM) [4].

En anden mekanisme, som har relation til ovenstående, er beskrevet ved cirkulerende mikropartikler (MP). MP menes at indgå i initiering af koagulationskaskaden. Deres prokoagulante potentiale ligger i de-

TABEL 1

Uddrag af resultater af trombofiliudredning.

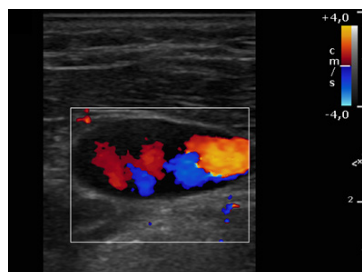
Analyse	Resultat	Referenceområde
Protein C (enzym), × 10 ³ IE/l	> 1,50	0,67-1,40
Protein S (koagulation), × 10 ³ IE/l	0,65	0,50-1,30
Antitrombin (enzym: trombin), × 10 ³ IE/l	1,16	0,80-1,20
APTT ^a , s	26	27-40
INR	1,0	
Koagulationsfaktorer II, VII, X, AE/l	1,01	0,70-1,30
Koagulationsfaktor VIII, × 10 ³ IE/l	2,87	0,60-1,50
Fibrinogen (koagulation), μmol/l	10,2	5,5-11,5
Fibrin D-dimer, mg/l	0,67	< 0,50
Lupusantikoagulans	0	0
Antistoffer mod beta2-glykoprotein-I (IgG), × 10 ³ AE/l	< 1	< 10
Antistoffer mod beta2-glykoprotein-I (IgM), × 10 ³ AE/l	< 1	< 6
Kardioplipinantistoffer (IgG), × 10 ³ IE/l	2	< 10
Kardioplipinantistoffer (IgM), × 10 ³ IE/l	1	< 10
Aktiveret protein C-resistens ^a	1,9	> 2,4

AE = arbejdsenheder; APTT = aktiveret partiel tromboplastintid; IE = internationale enheder;

Ig = immunglobulin; INR = *international normalized ratio*.

a) Vigtigste fund, beskrevet i teksten.

FIGUR 1



Ultraljudskanning af vena jugularis interna dxt.

res fosfolipidkomponent på overfladen, som tiltrækker koagulationsfaktorer og deres evne til at binde TF [4]. I et prospektivt opfølgingsstudie med 61 patienter med GBM fandt man større MP-aktivitet hos patienterne end hos kontrolpersonerne både før og efter kirurgi. Forskellen mellem øget MP-aktivitet hos patienter med og uden VTE var statistisk signifikant ($p = 0,026$, 95% konfidens-interval: 1,03-1,86) [5].

Ved heterozygot FVL anbefales normalt ikke forebyggende antikoagulans (AK)-behandling til personer, der ikke tidligere har haft VTE-tilfælde. Anbefalingen er langvarig oral AK-behandling i tilfælde af symptomer. Patienten i sygehistorien havde ingen klinisk betydende symptomer på VTE, og man afstod fra langvarig profylaktisk AK-behandling. Erfaring med AK-behandling hos patienter med intrakranielle tumorer og asymptomatisk, men ultralydverificeret koageldannelse er meget sparsom.

Meningeomer er ikke i sig selv beskrevet som risikofaktor for VTE, men en høj incidens af VTE er beskrevet hos patienter med meningeom. Mulige patogenetiske mekanismer kan være forekomst af TF og MP hos patienter med hjernetumorer. MP-aktivitet har vist sig at være øget hos patienter med GBM og VTE. FVL kan også medføre en hyperkoagulabel tilstand. Det kliniske billede i denne sygehistorie kan således skyldes en kombination af FVL og en prothrombotisk tilstand som følge af patientens hjerne-tumor.

SUMMARY

Charlotte Gils & Christina Frøslev-Friis:

Hypercoagulability in a patient with meningioma and Factor V_{Leiden} mutation

Ugeskr Læger 2014;176:V06140351

A 63-year-old woman with meningioma was admitted for surgery. Preoperatively she presented with a clinical state of hypercoagulability in the large central veins visualised by ultrasound. She had no previous history of thrombosis. Surgery was postponed and by biochemical evaluation only Factor V_{Leiden}

heterozygosity was found. Weeks later the patient was readmitted for surgery. No bleeding or thrombotic complications were experienced during the operation. The observed condition might be a result of a combination of the Factor V_{Leiden} mutation and her meningioma. Meningioma itself has not been described as a risk factor of venous thrombosis.

KORRESPONDANCE: Charlotte Gils, Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
E-mail: charlotte.gils@rsyd.dk

ANTAGET: 29. juli 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. oktober 2014

INTERESSEKONFLIKTER: forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Mads Nybo, Lars Bredevang Andersen og Frantz Rom Poulsen takkes for korrekturlæsning, forslag til manuskriptopbygning og rettelser af faktuelle fejl.

LITTERATUR

1. Philippe HM, Hornsby LB, Treadway S et al. Inherited thrombophilia. *J Pharm Pract* 2014;16:227-33.
2. Eisenring CV, Neidert MC, Bové DS et al. Reduction of thromboembolic events in meningioma surgery: a cohort study of 724 consecutive patients. *PLoS One* 2013;14;8.
3. Gerber DE, Segal JB, Salhotra A et al. Venous thromboembolism occurs infrequently in meningioma patients receiving combined modality prophylaxis. *Cancer* 2007;15;1:300-5.
4. Sartori MT, Pappa AD, Ballin A et al. Circulating microparticles of glial origin and tissue factor bearing in high-grade glioma: a potential prothrombotic role. *Thromb Haemostasis* 2013;110:378-85.
5. Sartori MT, Pappa AD, Ballin A et al. Prothrombotic state in glioblastoma multiforme: an evaluation of the procoagulant activity of circulating microparticles. *J Neurooncol* 2011;104:225-31.