

Kombineret antitrombinmangel og faktor V_{Leiden}-mutation i en dansk familie

Christiane Nielsen¹ & Jørgen Gram²

KASUISTIK

1) Pædiatrisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg
2) Klinisk Biokemisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg

Ugeskr Læger
2014;176:V12120695

Antitrombin (AT)-mangel og faktor V_{Leiden} (FVL)-mutation er hver især protrombotiske faktorer, der fører til øget risiko for venøs tromboemboli (VTE).

Mangel på AT ses hos under 1% af den raske befolkning og hos 1-2% af patienter med VTE, mens FVL er den hyppigste gendefekt, der findes hos knap 8% af den danske befolkning [1] og ofte ses hos patienter med VTE. Kombinationen af AT-mangel og FVL-mutation er sjælden og er rapporteret hos ca. 1% af patienter med VTE og genetisk defekt [2].

AT-mangel klassificeres i to hovedgrupper: type I, som er karakteriseret ved nedsat immunologisk og funktionelt AT, og type II, som er karakteriseret ved ofte normalt antigenniveau, men tilstedeværelse af funktionelt inaktivt protein. Type II findes desuden i forskellige subclasser med forskellige risikoprofiler. FVL skyldes en punktmutation i faktor V-genet, der fører til manglende antigenpræsenterende *cell cleavage site*, hvorved muteret FVa nedbrydes ti gange langsommere af aktiveret protein C end normal FVa [1].

Det første diagnosticerede tilfælde af AT-mangel i Danmark var hos en familie i Esbjergområdet, beskrevet i Ugeskrift for Læger i 1981 [3]. Her er den første beskrivelse af en dansk familie med kombineret FVL/AT-mangel.

SYGEHISTORIE

En 22-årig tidligere rask kvinde henvendte sig på skadestuen med symptomer på fibersprængning i venstre underekstremitet. Hun blev sendt hjem med anbefaling om hvile. Smerterne og hævelsen vedvarede, og seks uger senere blev hun indlagt akut på en medicinsk afdeling på mistanke om venstresidig dyb venetrombose (DVT). Diagnosen blev bekræftet ved en ultralydskanning, der viste DVT ca. 15 cm under lyskeniveau og distalt. Patienten påbegyndte oral antikoagulationsbehandling med warfarin og anvendelse af kompressionsstrømper. Hun havde taget p-piller (ethinylestradiol/gestoden, tredje generationsgestagen) i fire år forud for det aktuelle sygdomsforløb. P-pillerne blev seponeret.

Fire dage efter udskrivelsen blev patienten genindlagt på mistanke om lungeemboli. Dette blev afkræftet, da man fandt normal D-dimerkoncentration,

normalt arterielt syre/baseforhold, normalt elektrokardiogram og en ekkokardiografi uden tegn på pulmonal hypertension.

Efterfølgende ambulante koagulationsudredninger viste nedsat koncentration af AT på 0,70 k(IU)/l (referenceinterval: 0,83-1,20 k(IU)/l), type I-AT-mangel, FVL-mutation (heterozygot) og forhøjet koncentration af koagulationsfaktor VIII på $3,43 \times 10^3$ IU/l (referenceinterval: $0,50-2,10 \times 10^3$ IU/l). Koncentrationen af protein C var inden for normalområdet ($0,7 \times 10^3$ IU/l; referenceinterval: $0,7-1,40 \times 10^3$ IU/l) og koncentrationen af protein S fandtes at være ved den nedre referencegrænse ($0,62 \times 10^3$ IU/l; referenceinterval: $0,66-1,36 \times 10^3$ IU/l). Der var normale forhold i det fibrinolytiske system.

Ved undersøgelse af patientens familie viste det sig, at flere af hendes raske familiemedlemmer havde AT-mangel kombineret med FVL-mutation (**Figur 1**).

Til sygehistorien hører, at patientens farfar døde pludseligt og uventet, 64 år gammel. Han havde været sengeliggende med en virusinfektion i fem dage. Herefter faldt han pludselig død om med hjertestop. Der var ingen respons på genoplivning. Han blev ikke obduceret.

DISKUSSION

Patientens unge alder ved debut gjorde, at hun blev henvist til koagulationsudredning. Kombinationen af AT-mangel (type I) og FVL-mutation blev genfundet hos flere raske familiemedlemmer i flere generationer, og gendefekten må derfor antages for at være koblet. Flere faktorer taler for, at gendefekten er nedarvet fra patientens farfar, der hverken blev obduceret eller testet for defekten; hans dødsårsag kan have været lungeemboli.

AT-mangel er den stærkeste risikofaktor for VTE, og kombinationen af AT-mangel og FVL-mutation fører til en væsentligt øget risiko for VTE, samtidig med at gennemsnitsalderen for første symptom er markant lavere end hos patienter med kun AT-mangel eller heterozygoti for FVL-mutation [2, 4]. Det er derfor bemærkelsesværdigt, at flere personer i patientens familie havde defekten uden at have haft symptomer trods deres relativt høje alder. Probanden i den beskrevne familie havde taget p-piller i fire år forud for

