

Seltene Erstmanifestation der Faktor-V-Leiden-Mutation

R. Lechenmayr^a, M. Walter, A. v. Felten^b, P. Schlup^c

Fall 1

Bei einer 54jährigen Patientin traten akut stechende Schmerzen im linken Oberbauch auf. Auffällig waren fünf Fehlgeburten bei unauffälliger Anamnese für venöse Thromboembolien mit familiär gehäufte Thromboseneigung.

Die körperliche Untersuchung ergab lediglich eine druckschmerzhafte und vergrösserte Milz. Der Laborstatus zeigte eine Thrombozytopenie von 113 g/L bei normaler Leukozytenzahl ohne Anämie.

Sonographisch fand sich eine Splenomegalie mit subkapsulärer Flüssigkeitsansammlung und feinnodulärem Strukturumbau der Milz. Die dopplersonographische Beurteilung der portalen Gefässachse und der Vena lienalis ergab eine normale hepatopedale Flussrichtung und unauffällige Perfusion der Milz. Die Feinnadelbiopsie der Milz zeigte epitheloidzellige Granulome ohne Nachweis säurefester Stäbchen. Die Genese der Granulome blieb bei unauffälliger infektionsserologischer und stuhl-bakteriologischer Abklärung unklar. Eine Autoimmunerkrankung war bei fehlendem Nachweis von antinukleären Antikörpern und Doppelstrang-DNS-Antikörpern unwahrscheinlich. Die Untersuchung des Knochenmarks war ohne Anhalt einer hämatologischen Erkrankung oder einer Tumordinfiltration. Die Laborkonstellation machte eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie unwahrscheinlich.

Bei unklarer Splenomegalie, persistierenden Schmerzen und ohne sicheren Ausschluss einer rein splenischen Variante eines M. Hodgkin wurde eine Splenektomie durchgeführt. Die histologischen Veränderungen der 604 g schweren Milz entsprachen einer abgelaufenen Milzvenenthrombose. Es fanden sich keine Hinweise für eine hämatologische, infektiöse oder neoplastische Erkrankung. Das Leberbiopsat war unauffällig.

Am achten postoperativen Tag kam es bei Vorliegen einer Thrombozytose zu einer Pfortaderthrombose. Die Thrombophilieabklärung ergab eine Mutation des Faktor V mit heterozygotem Trägerstatus.

Therapeutisch wurde eine orale Antikoagulation und eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 100 mg Aspirin täglich eingeleitet. Die dopplersonographische Verlaufsbeurteilung ergab zwei Monate später eine vollständig rekanalisierte Pfortader.

Fall 2

Die Hospitalisation des 77jährigen Patienten erfolgte wegen unklarer rezidivierender Durchfälle mit Gewichtsverlust von 9 kg und septischen Temperaturen. Die persönliche und die Familien-Anamnese waren frei von thrombotischen Ereignissen. Im Laborstatus waren die Leukozyten, CRP, γ -GT, und die AP erhöht.

Im abdomino-pelvinen CT fand sich eine Thrombose der kranialen Vena mesenterica superior, der Pfortader und beider Pfortaderäste. Ein neoplastischer Prozess fand sich hier, im Thorax-CT und in der Skelettszintigraphie nicht. Eine Knochenmarkspunktion wurde nicht durchgeführt.

Die Thrombophilieabklärung ergab die Mutation des Faktor V bei heterozygotem Trägerstatus. Das entzündliche Geschehen wurde resistenzgerecht mit Metronidazol erfolgreich behandelt. Überlappend wurde eine i.v.-Liquemini-sierung und eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon aufgenommen. Der weitere klinische Verlauf war unproblematisch.

Kommentar

Als häufigster pathologischer Befund bei angeborenen Gerinnungsstörungen findet sich eine Punktmutation im Gerinnungsfaktor V. Die an einer Aminosäure veränderte Sequenz des Gerinnungsfaktors betrifft eine Spaltstelle für aktiviertes Protein C und führt zur verzögerten Spaltung von Faktor V. Diese Punktmutation wird als Faktor-V-Leiden-Mutation bezeichnet. Durch eine beschleunigte Gerinnungsaktivierung resultiert ein gesteigertes Risiko für tiefe Venenthrombosen im Bein- und Beckenbereich [1]. Die Milz-, respektive Pfortaderthrombose, als Folge einer Faktor-V-Leiden-Mutation ist ungewöhnlich und selten beschrieben.

Im ersten Fall muss die Splenomegalie als Folge der Milzvenenthrombose angesehen werden. Als thrombogener Risikofaktor konnte eine Faktor-V-Leiden-Mutation identifiziert werden. Im zweiten Fall kam es parainfektios zu einer Pfortaderthrombose.

Zur Inzidenz der Faktor-V-Leiden-Mutation bei einer Pfortaderthrombose liegen wenige Studien vor. Denninger konnte in einer prospektiven Studie eine Inzidenz der Mutation von 8,9% bei einer Portalvenenthrombose nachweisen [2].

^a Kantonsspital St. Gallen
^b Thrombose- und Hämostaselabor
Zürich
^c Spital Grenchen

Korrespondenz:
Dr. med. Ralf Lechenmayr
Kantonsspital St. Gallen
Medizinische Abteilung
Int. Postfach 391
CH-9007 St. Gallen

Ralf.Lechenmayr@kssg.ch

Zur Häufigkeit der Faktor-V-Leiden-Mutation bei einer Milzvenenthrombose liegen keine Zahlen vor. Die Medline Search mit den Suchbegriffen «splenic vein thrombosis», «APC Resistance» und «Factor V Leiden» war negativ. Als häufigste Ursache einer Splenomegalie werden hämatologische (16–32%), hepatische (29–41%) und infektiöse (16–36%) Ursachen

genannt [3]. Die Prävalenz der Milzvenenthrombose bei einer Splenomegalie betrug in einer retrospektiven Studie mit 449 Patienten 1,7% [3].

Im Fall 1 konnte die Ursache der Splenomegalie durch nichtinvasive Diagnostik nicht geklärt werden. Vor einer diagnostischen Splenektomie ist, wie im Fall 1 beschrieben, unter Berücksichtigung der ursächlichen Verdachtsdiagnose eine Knochenmarks-, Leber- oder Lymphknotenbiopsie anzustreben [3]. Postoperativ findet sich ein erhöhtes Thromboserisiko bei einer Splenektomie in Verbindung mit myeloproliferativen (13–18%) und hämatologischen Erkrankungen (0,2–6%) [4].

Die Häufigkeit der Faktor-V-Leiden-Mutation macht eine Vielzahl von Kombinationen mit anderen angeborenen und erworbenen Risikofaktoren möglich, die das Thromboserisiko des Mutationsträgers erheblich erhöhen [1]. Denninger konnte in 10% der Fälle eine Kombination der Faktor-V-Leiden-Mutation mit Protein-S- und -C-Mangel, Antiphospholipidantikörpern und/oder einem myelodysplastischen Syndrom nachweisen [2].

Unsere Patienten litten an einer seltenen, schweren Manifestation einer häufigen Gerinnungsstörung. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko bei stattgehabten Thrombose-Ereignis ist eine orale Dauerantikoagulation zu diskutieren. Bei unklarer Splenomegalie, Pfortader- oder Milzvenenthrombose sollte eine Thrombophilie als (Mit-) Ursache ausgeschlossen werden.

Wir danken Herrn PD Dr. med. J. Beer, Chefarzt am Kantonsspital Baden, Departement Innere Medizin und Dr. W. Korte, Oberarzt der Abteilung für Klinische Chemie und Hämatologie am Kantonsspital St. Gallen für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Ergänzungsansätze.

Befundsynopsis des Gerinnungsstatus.

	Fall 1	Fall 2
Quick, INR	1,9 (<1,2)	1,1 (<1,2)
aPTT, Lupus-Antikoag.sensitiv.	38 (<47)	*
Thrombinzeit 1	15 (12–18 s)	17 (16–20 s)
Fibrinogen	3,2 (1,5–4,0 g/L)	2,2 (2,0–4,0 g/L)
Faktor II	44 (70–120%)	*
Faktor VII	41 (70–120%)	*
Thrombozytenzahl	113 (145–400 g/L)	471
Antithrombin III funktionell	107 (80–120%)	94 (80–120%)
Protein C funktionell	51 (70–120%)	47 (70–130%)
Protein S funktionell	33 (70–120%)	35 (70–130%)
Heparin Cofaktor II funktionell	113 (65–120%)	95 (70–150%)
Akt. Protein-C-Resistenz	1,8 (>2)	*
Homocystein	14,7 (<15 µmol/L)	23 (<15 µmol)
Plasminogen funktionell	121 (80–120%)	69 (75–135%)
Anti-Kardiophilin AK IgG	5,9 (<18 GCLU/mL)	7,1 (<10 U/L)
Anti-Kardiophilin AK IgM	4,3 (<10 MCLU/mL)	10 (<10 U/L)
Anti-Phosphat.serin AK IgG	<4 (<16 GPSU/mL)	5 (<15 GpU/mL)
Anti-Phosphat.serin AK IgM	10,7 (<22 MPSU/L)	1 (<13 MpU/mL)
D-Dimere quantitativ	183 (<500 ng/mL)	0,8 (<0,5 mg/L)
Genetik: APC Resistenz/Faktor V	heterozygot	heterozygot

in Klammern: Normalwerte der unterschiedlichen Laboratorien; *= nicht bestimmt.
Kommentar: im Fall 1 sind die beiden Vitamin-K-abhängigen Proteine C und S unter oraler Antikoagulation herabgesetzt, in Relation zu den korrespondierenden Faktoren VII und II jedoch nicht vermindert.

Literatur

- Ehrenfort S, Klinke S, von Depka Prondzinski M, Kreuz W, Ganser A, Scharer I. APC-Resistenz und venöse Thrombophilie. Molekulargenetische Prävalenzstudie in der deutschen Bevölkerung. Dtsch Med Wschr 1999;124:783-7.
- Denninger MH, Helley D, Valla D, Guillin MC. Prospektive evaluation of the prevalence of factor V Leiden mutation in portal or hepatic vein thrombosis. Thromb Haemost 1997; 78(4):1297-8.
- O'Reilly RA. Splenomegalie in 2505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. West J Med 1998; 169:88-97.
- Kunin N, Desjardin JF, Letoquart JP, la Gamma A, Mambrini A. Mesenteric-portal thrombosis after hematology splenectomy. J Chir 1996;133: 453-8.