

Noe å lære av

Støvelen som ble for trang

Odd Kildahl-Andersen

okildahl@start.no

Helge Ræder*

Medisinsk avdeling

Hålogalandssykehuset Harstad

9480 Harstad

* Nåværende adresse:

Barneklubben

Haukeland Universitetssykehus

5020 Bergen

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 1937

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

En 13 år gammel jente ble henvist til medisinsk poliklinikk på grunn av hevelse i venstre legg med spørsmål om dyp venetrombose. Hennes foreldre og søsken var friske, og det var ingen familiær opphopning av tromboembolisk sykdom, men bestefaren hadde fått dyp venetrombose i en underekstremitet i høy alder etter langvarig sengeleie. Fra ett års alder hadde hun fått behandling for bronkialastma med inhalasjonspreparater.

Hevelsen hadde pasienten oppdaget fem dager tidligere da hun forjeves forsøkte å ta på seg sin mors støvletter. Ved undersøkelsen hadde hun ikke smerter i leggen, det var ingen palpasjonsømheter og ingen rubor eller temperaturøkning i huden. Det ble målt 3 cm omkretsfor skjell på leggen og 4 cm på låret.

Alderen og familieanamnesen talte litt imot den tentative diagnosen. Det var heller ikke noe i sykehistorien som talte for at det skulle foreligge dyp venetrombose. Pasienten brukte ikke p-piller og var fysisk aktiv. Det var ikke opplysninger om traume som kunne gi hevelse, og klinisk undersøkelse gav ikke holdepunkter for å tro at det forelå Bakers cyste eller annen ekstravasal kompresjon av blod- eller lymfekar. Hun hadde heller ikke hatt underlivsplager. Fravær av allmennsymptomer og inflammatoriske tegn talte imot lokal infeksjon i bein eller bløtdeler. Muligheten for malign sykdom i kneregionen måtte også overveies.

Det var julaften og ønskelig med en rask avklaring. Ultralydundersøkelse av venstre

v. poplitea viste okkludert vene siden den ikke lot seg komprimere, forenlig med at det forelå en trombose. Det ble ikke ansett som nødvendig å ta røntgenundersøkelse av kne-regionen. Hun hadde ikke hatt pustevansker og arteriell blodgass viste pO_2 14,0 kPa uten tilført oksygen. CRP var 0 mg/l.

Funnet av dyp venetrombose var noe uventet. Årsaken kunne være at venestrømmen ble hindret av en proksimal prosess, en skadet karvegg, eller at det forelå en protrombotisk tilstand i det koagulasjonshemmende system. I første omgang valgte man å utrede eventuell disponerende årsak etter de retningslinjer som foreligger for voksne pasienter.

Ved utredningen av mulig disponerende årsak til den påviste dype venetrombose ble det gjort følgende supplerende undersøkelser: Aktivert protein C-resistens 2,2, antitrombin 123 %, protein C 95 % og protein S 130 %. Lupusantikoagulant var negativ, likeledes antikardiolipinantistoff IgG, mens antikardiolipinantistoff IgM viste grenseverdi. En kontrollprøve fire uker senere viste imidlertid normal verdi. Protrombingenmutasjon ble ikke påvist.

Den innledende utredningen avdekket ikke disponerende faktorer for venøs tromboembolisk sykdom. Det var imidlertid ønskelig å utrede videre, og barneavdeling ved universitetssykehuset ble kontaktet for rådgivning. Forslagene til supplerende undersøkelser ble tatt til følge.

Plasma-homocystein var 9,3 μ mol/l og serum-lipoprotein(a) (Lp(a)-lipoprotein) var 585 mg/l. Urin ble analysert med mistanke om medfødt stoffskiftesykdom, men intet patologisk ble påvist med de anvendte metoder. Lipidverdier tatt noen måneder etter avsluttet antikoagulasjonsbehandling viste Lp(a)-lipoprotein 495 mg/l, triglyserider 0,97 mmol/l, kolesterol 4,4 mmol/l, HDL 1,65 mmol/l og LDL 2,34 mmol/l.

Den høye Lp(a)-lipoproteinverdien ble ansett for å være en disponerende faktor for pasientens venetrombose. Spørsmålet var om funnet kunne være en selvstendig risikofaktor for tromboembolisk sykdom, eller om pasienten nødvendigvis hadde en underliggende sykdom i tillegg. Funnet reiste også spørsmål med hensyn til varighet av antikoagulasjonsbehandlingen, om man burde un-

dersøke Lp(a)-lipoproteinnivået hos symptomfrie familiemedlemmer, og hvilke anbefalinger man skulle gi ved eventuelle funn av forhøyede serumnivåer.

Jenta fikk antikoagulasjonsbehandling etter vanlige retningslinjer i seks måneder. Fire uker etter påbegynt behandling ble det utført CT-undersøkelse av abdomen og bekken, med normale funn, og det var god kontrastfylling av vener fra lysken og oppover. Samtidig utført ultralydundersøkelse av v. poplitea viste åpen vene, men med meget langsom blodgjennomstrømming. Det ble utført transtorakal ultralydundersøkelse av hjertet, med normale funn, og spesielt var det ikke holdepunkter for åpenstående foramen ovale. Ved klinisk undersøkelse hadde hun fortsatt hevelse i leggen, og ved avsluttende kontroll fem måneder senere var forskjellen i omkrets mellom leggen 3,5 cm.

Diskusjon

Det er oppdaget en rekke arvelige defekter i de koagulasjonshemmende systemene, fulgt av ulik grad av økt trombose-tendens. Den vanligst forekommende defekten er aktivert protein C-resistens, hvor heterozygot tilstand ses hos 7 % av normalbefolkningen. Sjeldnere forekommende tilstander med økt tendens til venøs trombose er en mutasjon i protrombingenet (G 20210A), redusert nivå av protein C, protein S og antitrombin.

Noen arvelige hematologiske og metabolske sykdommer medfører økt trombose-tendens. Sigdcelleanemi og enkelte mitokondrielle sykdommer kan forårsake cerebrale symptomer og funn av hjerneinfarkt. Homocysteinuri er en viktig protrombotisk faktor hos barn, hvor også økt nivå av Lp(a)-lipoprotein i flere arbeider er beskrevet som en risikofaktor for utvikling av venøs trom-

Tabell 1 Sykdomstilstander hos 186 barn med påvist trombose (2)

Sykdomstilstand	Antall pasienter
Alvorlige bakterielle infeksjoner	16
Alvorlige virale infeksjoner	4
Maligne sykdommer	22
Revmatiske sykdommer	5
Hjertesykdommer	28
Perinatal asfyksi	5
Akutt dehydrering	4
Sentralvenøs tilgang	28
Underliggende sykdom ikke påvist	74

Tabell 2 Forekomst av risikofaktorer hos 186 barn med tromboemboliske tilstander og hos 186 alders- og sykdomsjusterte kontrollpersoner (2)

Risikofaktor	Forekomst hos kontrollpersoner (%)	Forekomst hos pasienter (%)	Oddsratio (95 % KI)
Lp(a) > 300 mg/l	10,3	42,0	7,2 (3,7–14,5)
Aktivert protein C-resistens	10,9	24,6	2,8 (1,6–4,9)
Protein C-mangel	2,2	8,5	6,5 (2,1–19)
Antitrombinmangel	0,5	3,7	10,4 (1,2–90)
Protein S-mangel	1,1	1,6	2,2 (0,3–14,7)

boembolisk sykdom (1–3). Risikoen er spesielt stor ved blodverdier over 300 mg/l og øker ytterligere når det i tillegg foreligger aktivert protein C-resistens, redusert nivå av protein C eller antitrombin.

Lp(a)-lipoprotein i humant plasma ble første gang beskrevet av Berg som en genetisk variant av β -lipoprotein (4). Lp(a)-lipoprotein i serum består av en low density lipoprotein (LDL)-lik partikkel som det er festet en lang polypeptidkjede (apo (a)) til ved hjelp av en disulfidbro. Serumnivået av Lp(a)-lipoprotein er genetisk bestemt, endrer seg lite i løpet av livet, og det reguleres av et gen på den lange armen av kromosom 6. Høye Lp(a)-lipoproteinverdier er en viktig arvelig risikofaktor for utvikling av arteriosklerose og koronar hjertesykdom. Det er beskrevet signifikant økte nivåer av Lp(a)-lipoprotein både hos yngre pasienter som får arteriosklerotiske hjerneslag og hos eldre som får kardiøemboliske slag, og høyt serumnivå alene antas å være en uavhengig risikofaktor (5, 6). Statiner og andre medikamenter som reduserer LDL-nivået endrer ikke Lp(a)-lipoproteinnivået. Det kan imidlertid være viktig å avdekke et høyt nivå av Lp(a)-lipoprotein, da identifiserte høyrisikopasienter bør redusere alle andre risikofaktorer som lar seg modifisere.

Forbindelsen mellom lipoproteiner, arteriosklerotisk sykdom og økt trombose-tendens er omtalt i flere oversiktsartikler (7, 8), og det er gjort studier av mekanismene som ligger bak denne sammenhengen (9, 10). Caplice og medarbeidere har ut fra sine forskningsresultater foreslått at Lp(a)-lipoprotein ved hjelp av apo(a)-delen fremmer trombose ved å binde TFPI (tissue factor pathway inhibitor) (10). Tidligere er det blitt postulert at Lp(a)-lipoprotein inhiberte det fibrinolytiske system, noe som har sin bakgrunn i at apo(a) har en påfallende homologi med plasminogen (9).

Venøs og arteriell tromboembolisk sykdom forekommer sjelden hos barn, men forekomsten er økende som følge av mer

komplisert og intensiv medisinsk behandling. Sykdomstilstander forbundet med økt tromboseforekomst registrert i et større materiale er vist i tabell 1 (2). Undersøkelser av forekomsten av risikofaktorer for å utvikle tromboemboliske hendelser viser at Lp(a)-lipoprotein, aktivert protein C-resistens og redusert nivå av protein C eller antitrombin er selvstendige risikofaktorer for venøs tromboembolisk komplikasjon hos barn med alvorlige sykdommer (tab 2) (2). I et større materiale av barn hvor man så på residivfaren etter gjennomgått venøs tromboembolisk sykdom, var det økt relativ risiko for residiv på 2,6 hos pasienter med Lp(a)-lipoprotein høyere enn 300 mg/l, sammenliknet med pediatrike pasienter uten påvist protrombotisk risikofaktor (11). Hos barn med to eller flere påviste risikofaktorer for trombose var relativ risiko for residiv 10,6. Hvorvidt høye serumnivåer av Lp(a)-lipoprotein er en selvstendig risikofaktor for tromboembolisk sykdom, har vært gjenstand for debatt (12, 13), men foreliggende data fra studier hos barn støtter at Lp(a)-lipoprotein kan være en slik faktor. Studiedata fra voksne pasienter som har gjennomgått venøs tromboembolisk sykdom har ikke avdekket noen signifikant sammenheng mellom forhøyet serumnivå av Lp(a)-lipoprotein og venøs tromboembolisme (14).

Vår pasient hadde et høyt serumnivå av Lp(a)-lipoprotein, 585 mg/l. Dette er godt over det nivå som er satt som grenseverdi i flere studier (1, 3, 11, 15), og ligger i høyeste kvartil i en studie (2). En omfattende utredning kunne ikke avdekke andre risikofaktorer for venøs tromboembolisme hos pasienten. Serumnivået av Lp(a)-lipoprotein hos de andre familiemedlemmene var ikke kjent, og det var heller ikke kjent forekomst av venøs tromboembolisk sykdom hos yngre familiemedlemmer. Familiestudier viser imidlertid at barn som får spontan venøs tromboembolisk sykdom har signifikant høyere forekomst av flere genetiske protrombotiske risikofaktorer enn sine første-

gradslektninger (15). Nivået av Lp(a)-lipoprotein i serum forandrer seg lite gjennom livet, men det kan være store forskjeller mellom ubeslektede personer. Høyt nivå av Lp(a)-lipoprotein arves som en autosomalt dominant egenskap.

Vår pasient illustrerer og understreker at høyt serumnivå av Lp(a)-lipoprotein kan være en risikofaktor for venøs tromboembolisk sykdom hos barn. Noen entydig anbefaling om neonatal screening for denne risikofaktoren i affiserte familier er ikke fremkommet. Bestemmelse av Lp(a)-lipoprotein i serum bør imidlertid inkluderes i utredningen av barn og unge som får tromboembolisk sykdom.

Litteratur

- Nowak-Göttl U, Debus O, Findeisen M et al. Lipoprotein (a): its role in childhood thromboembolism. *Pediatrics* 1997; 99: E 11.
- Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M et al. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 1999; 100: 743–8.
- von Depka M, Nowak-Göttl U, Eisert R et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000; 96: 3364–8.
- Berg K. A new serum type system in man – the Lp system. *Acta Path Microbiol Scand* 1963; 59: 369–82.
- Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994; 25: 74–8.
- Dahl T, Kontny F, Slagsvold CE et al. Lipoprotein(a), other lipoproteins and hemostatic profiles in patients with ischemic stroke: the relation to cardiogenic embolism. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 110–7.
- Berg K. Lp(a) lipoprotein: an overview. *Chem Phys Lipids* 1994; 67/68: 9–16.
- Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): an emerging cardiovascular risk factor. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 1–42.
- Miles LA, Fless GM, Levin EG et al. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989; 339: 301–3.
- Caplice NM, Panetta C, Peterson TE et al. Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98: 2980–7.
- Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858–62.
- Nowak-Göttl U, Schobess R, Kurnik K et al. Elevated lipoprotein(a) concentration is an independent risk factor of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 99: 3476–7.
- Korte W, Greiner J, Feldges A et al. Elevated lipoprotein(a) concentration is an independent risk factor of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 99: 3477–8.
- Lippi G, Bassi A, Brocco G et al. Lipoprotein(a) concentration is not associated with venous thromboembolism in a case control study. *Haematologica* 1999; 84: 726–9.
- Kosch A, Junker R, Kurnik K et al. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study. *Thromb Res* 2000; 99: 531–7.

Kommentar

Risiko for venøs trombose og røyking

Det er vel kjent at røyking er en viktig risikofaktor for utvikling av hjerte- og hjerneinfarkt og perifer arteriell karsykdom og har en rekke skadelige effekter på blodåreveggen, noe som fører til akselerert aterosklerose. Røyking aktiverer imidlertid også hemostasesystemet (1), og det er derfor rimelig å tenke seg at det også kan gi økt risiko for venøs tromboembolisme. Sammenhengen mellom røyking og venøs tromboembolisk sykdom er imidlertid svært usikker, noe som synes å være ukjent for mange.

Studier fra 1970-årene rapporterte lavere risiko for dyp venetrombose hos røykere enn hos ikke-røykere som overlevde hjerteinfarkt (2). Funnene ble bekreftet i studier av indremedisinske (2) og kirurgiske pasienter, men ikke i noen av studiene ble det korrigeret for alder. Når man hos kirurgiske pasienter sammenliknet tromboserisikoen hos røykende og ikke-røykende på samme alder, var den tilnærmet identisk (2).

Det er fra Physicians Health Study rapportert lavere insidens av objektivt verifisert symptomatisk dyp venetrombose hos røykere, men betydningen av alder ble ikke rapportert (2). Heller ikke en annen stor nordamerikansk studie har kunnet bekrefte at røyking er en risikofaktor for venøs trombose (3). Imidlertid fant man i Nurses Health Study (2) at røyking var en uavhengig risikofaktor for lungeembolisme, med om lag dobling av

risikoen hos dem som røykte 25–34 sigaretter per dag og vel tredobling hos dem som røykte ≥ 35 sigaretter. Tilsvarende funn er gjort hos menn i en studie fra Sverige (2) og i en populasjonsbasert studie fra Italia (4).

Nylig er det rapportert en svak interaksjon mellom røyking og p-piller (5, 6) og røyking og svangerskap (7) som risikofaktorer for venøs trombose. I andre studier har man imidlertid ikke kunnet påvise noen interaksjon mellom røyking og bruk av tamoksifen (8) eller røyking og malign sykdom (9) som risikofaktorer.

Konklusjonen er derfor at det fortsatt er usikkert om røyking i det hele tatt er en risikofaktor for venøs trombose. Uansett er denne risikoen trolig svært beskjeden og maksimalt assosiert med to-tre dobling av risikoen hos dem som røyker mest. Til sammenlikning øker risikoen for venøs trombose om lag 30–50 ganger fra 20 års alder til 70 års alder. Ved forskrivning av p-piller eller hormonell substitusjonsbehandling til kvinner må man huske på den meget sterke interaksjonen mellom røyking og østrogener som risikofaktorer for arteriell trombose (spesielt hjerteinfarkt og hjerneinfarkt).

Per Morten Sandset

p.m.sandset@ioks.uio.no
Hematologisk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Litteratur

1. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA et al. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. *Thromb Haemost* 1998; 79: 549–53.
2. Baglin T. Is smoking a risk factor for venous thromboembolism? *Thromb Haemost* 2002; 88: 881–2.
3. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182–9.
4. Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA project. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1724–9.
5. Nigthingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 265–74.
6. Kildahl-Andersen O, Ræder H. Støvelen som ble for trang. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1935–6.
7. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 104–10.
8. Duggan C, Marriott K, Cuzick J. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolic disease among women taking tamoxifen to prevent breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3588–93.
9. Lin J, Proctor MC, Varma M et al. Factors associated with recurrent venous thromboembolism in patients with malignant disease. *J Vasc Surg* 2003; 37: 976–83.