

wir berichten über unsere o. g. gemeinsame Patientin die sich am 19.06.06 in unserer Praxis vorstellte.

Fragestellung:

Abklärung einer thrombophilen Diathese bei rezidivierenden Aborten.

Diagnosen:

1. Thrombophile Diathese mit:

- **aktivierte Protein C-Resistenz mit Nachweis einer heterozygoten Faktor V-Mutation Typ Leiden**
- **heterozygote Faktor V-Mutation Typ Ferrara**
- **homozygote Mutation der Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (A1298C) bei normwertigem Homocysteinspiegel**
- **kontrollbedürftige Erhöhung der β 2-Glycoprotein-1-Antikörper bei Verdacht auf Antiphospholipidsyndrom**
- **familiäre Thrombophilie**

2. Rezidivierende Aborte in der Frühschwangerschaft (2001, 2004, 2006) zuletzt in 9. SSW unter Fraxiparinprophylaxe

3. Syndrom der polyzystischen Ovarien

Therapieempfehlung:

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms bei erhöhtem β 2-Glycoprotein-1-Antikörpern, empfehlen wir bei fortbestehendem Kinderwunsch den sofortigen Beginn einer Therapie mit ASS 100 mg/die, bei Eintritt der Schwangerschaft gewichtsadaptierte Heparinprophylaxe (z.B. Clexane 60) unter Blutbildkontrolle.

Zukünftig bei Immobilisation oder sonstiger Risikosituation gewichtsadaptierte Heparinprophylaxe in genannter Dosierung.

Vitamin B6, B12, Folsäure (z.B. Medyn).

Anamnese:

Die Vorstellung der Patientin erfolgte zur Abklärung rezidivierender Aborte in der Frühschwangerschaft. Die Schwangerschaften waren teilweise spontan, teilweise unter in vitro Fertilisation eingetreten, bei letzter Schwangerschaft 2006 kam es trotz Heparinprophylaxe zu einem Abort in der 9. SSW. Es sei eine Faktor V Leiden Mutation bekannt.

Die Vorstellung der Patientin erfolgte zur Planung des weiteren Procederes bei Kinderwunschbehandlung und rezidivierenden Aborten.

Mittels der molekulargenetischen Untersuchungen ließ sich ein Faktor V-Leiden (FV R506Q) in heterozygoter Form nachweisen. Dies reflektierte sich hämostaseologisch in einer aktivierten Protein C-Resistenz. Das relative Risiko ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden wird infolge dieser Mutation mit ca. 4-8 angegeben.

Im Rahmen der molekulargenetischen Untersuchungen gelang der heterozygote Nachweis der H1299R Mutation des Faktor V-Gens (Typ Ferrara). Dieser Polymorphismus scheint mit einem Risiko thromboembolischer Ereignisse assoziiert zu sein.

Es fand sich eine homozygote Mutation der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (A1298C), die häufig von einem erhöhten Homocysteinspiegel begleitet wird. Der aktuelle Homocysteinspiegel lag bei 7,08 µmol/l (Norm < 10).

Die Hyperhomocysteinämie ist mit atherothrombotischen Erkrankungen assoziiert; als therapeutische Option kann neben einer vitaminreichen Ernährung, eine Substitution von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure (z.B. Medyn) angeboten werden. Es handelt sich um einen hereditären Defekt, weshalb eine Familienuntersuchung erfolgen sollte.

Es fand sich ein PAI-1-Genpolymorphismus, eine diskrete Erhöhung des Thrombophilierisiko wird vermutet. Diese Variante ist auch in unterschiedlichem Umfang in der Normalbevölkerung nachweisbar. Ein Risiko für cerebrovasculäre Insulte/Myocardinfarkte konnte bislang nicht eindeutig belegt werden.

Es konnten Autoantikörper gegen Phospholipid-Protein-Komplexe nachgewiesen werden (Lupus Antikoagulans, β₂-Glycoprotein-I-, Phosphatidylserin-Antikörper oder Cardiolipin-Antikörper). Bei deren gemeinsamem Auftreten mit thrombophilen Ereignissen kann die Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms (APS) gerechtfertigt sein. Das APS ist mit einem deutlichen thrombophilen Risiko für arterielle und venöse Ereignisse (rel. Risiko 5-10) sowie Aborten assoziiert. Es sollten weiterführende Untersuchungen im Hinblick auf Autoimmunerkrankungen insbesondere zum Ausschluss eines Lupus erythematodes erfolgen.

Wir erbitten hier dringlich eine Wiedervorstellung zur weiterführenden Autoimmundiagnostik.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms und fortbestehendem Kinderwunsch, empfehlen wir den sofortigen Beginn einer Antaggregantientherapie mit ASS 100 mg/die sowie bei Eintritt der Schwangerschaft eine zusätzliche Heparinprophylaxe in o.g. Dosierung.

Mittels der durchgeführten hämostaseologischen und molekulargenetischen Untersuchungen ließ sich eine Kombination verschiedener Thrombophilie marker nachweisen. Es ist hierbei zu erwarten, dass sich hiermit das individuelle Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Ereignisse erhöht.

Eine risikoadaptierte Heparinprophylaxe (z. B. Clexane gewichtsadaptiert) bei z. B. Immobilisation, Langstreckenflügen, perioperativ und auch ggf. peripartal wird empfohlen (Cave HIT Typ 2).

Bei einer langfristigen Heparintherapie sollte zur Osteoporoseprophylaxe Vitamin D und Calcium verabreicht werden.

Assay	Wert	Normbereich	Einheit
Quick	103	80 - 120	%
INR	0,99	0,9 - 1,3	
Fib	2,81	1,7 - 4,5	g/l
APTT	32,2	25 - 35	sec
TZ	23,2	18 - 27	sec
F II	87	70 - 130	%
F V	85	65 - 150	%
F VII	95	70 - 130	%
F IX	70	70 - 130	%
F X	97	70 - 130	%
F XI	74	70 - 130	%
F XII	76	50 - 150	%
F VIII	126	50 - 200	%
vWF:AG	87,0	50 - 200	%
vWF:RicoF	96	50 - 200	%
Prot C	77	70 - 130	%
Prot S	94	60 - 140	%
AT III	127	+ 80 - 120	%
PLG	78	- 80 - 120	%
Plasmin Inhib.	94	80 - 120	%
CI- Inhibitor	97	70 - 130	%
F XIII	113	70 - 140	%
D-Dimer	125	0 - 300	ng/ml
APC 1 sec	42,3	+ 30 - 41	sec
APC 2 sec	65,4	45 - 100	sec
APC Ratio	1,47	- 2,25 - 3,5	
Thr Citrat	226	150 - 350	/1000
PLT	227	150 - 350	x 10 ³
TEG r	9	7 - 16	min
TEG k	5	3 - 7	min
TEG mE	104	82 - 150	
Thrfunktion	leicht gesteigert		
Spontanaggregation	normal		
Prothrombin Mutationstyp	negativ		
F-V-TYP	heterozygot		
MTHFR	negativ		
- F - V - Haplotyp	heterozygot		
-MTHFR A1298C-	homozygot		
- GPA Ia C807T	negativ		
- HPA 1b	aa		
-PAI 675 4G-	homozygot		
WBC	4,99	4,0 - 9,0	10 ³ /µl
RBC	5,03	4,5 - 6,2	10 ⁶ /µl

Assay	Wert	Normbereich	Einheit
HGB	13,8	- 14 - 18	g/dl
HCT	41,3	- 43 - 49	%
MCV	82,1	82 - 96	fl
MCH	27,4	27 - 34	pg
MCHC	33,4	32 - 36	g/dl
Folsäure	19,7	+ 1,5 - 16,9	ng/ml
Homocystein	7,08	<15	umol/l
Vitamin B12	451	160 - 970	ng/l
Apolipoprotein A1	1,12	1,09 - 1,84	g/l
Apolipoprotein B	0,64	0,63 - 1,88	g/l
Lipoprotein a	7,5	< 30	mg/dl
Cholesterin	141	< 200	mg/dl
HDL	53	- > 56	mg/dl
LDL	82	< 130	mg/dl
Triglyceride	70	< 200	mg/dl
Creatinin	0,56	0,5 - 1,1	mg/dl
Harnsäure	3,92	3,5 - 7,2	mg/dl
LDH	188	< 247	U/ml
GPT	29	< 50	U/l
Bilirubin	0,74	< 1,3	mg/dl
Bilirubin direkt	0,16	< 0,3	mg/dl
Eisen	77	59 - 158	µg/dl
Ferritin	55	30 - 400	µg/l
CRP	4	< 10	mg/l
HbA1c	4,8	4,8 - 6,0	%
Anti Streptolysin Reaktion	353	+ bis 180	IU/ml
Rheumafaktor	<9,50	bis 30	
Vitamin B6 Pyridoxal-5-PH	10,3	4,3-17,5	ng/ml
Gesamteiweiß	7,50	6,6-8,7	g/dl
Albumin	66,2	58,0-69,0	%
a1 Globulin	2,3	1,5-4,0	%
a2 Globulin	8,1	5,0-10,0	%
β Globulin	7,3	- 8,0-13,0	%
γ Globulin	16,1	10,0-19,0	%
Cardiolipin AK IgG	< 2	< 12	PL E/ml
Cardiolipin AK IgM	4,294	< 12	PL E/ml
Phosphatidyls AK IgG	2,903	< 12	RE/ml
Phosphatidyls AK IgM	< 2	< 12	RE/ml
β2-Gly.prot.-1 IgAGM	66,198	+ < 20	RE/ml
ANA Screen IgG	0,560	< 1	Ratio
Blutgruppe	B Rh positiv		