

# Er det vaskulitis i centralnervesystemet?

## Essentiel trombocytose med normal trombocytal

Reservelæge Lisbeth Rosholm Comstedt & professor Peter Junker

Odense Universitetshospital, Reumatologisk Afdeling

### Resume

En 58-årig kvinde blev henvist til udredning for recidiverende transitoriske cerebrale iskæmiepisoder. Resultatet af en cerebral magnetisk resonans-skanning var foreneligt med vaskulitis. Undersøgelser af perifert blodbillede, C-reaktivt protein, nyre- og leverfunktion viste normale forhold, men efter ni måneder fik patienten trombocytose. En knoglemarvsbiopsi viste forandringer, der var forenelige med myeloproliferativt syndrom. Yderligere undersøgelser viste opregulering af polycythaemia rubra vera-1-genet af Janus Kinase-2-mutationen V617F og sygehistorien illustrerer, at myeloproliferativt syndrom trods normalt perifert blodbillede er en mulig differentialdiagnose hos patienter med transitoriske cerebrale iskæmiepisoder uden anden kendt årsag.

Primær centralnervesystem (CNS)-vaskulitis er en sjælden sygdom, som i fravær af specifikke kliniske og parakliniske fund vidtgående er en eksklusionsdiagnose. Diagnosen kan kun stilles definitivt på basis af en hjernebiopsi [1].

De hyppigste symptomer er hovedpine, svimmelhed, hukommelses- og koncentrationsbesvær, transitorisk cerebral iskæmi (TCI)-lignende anfald og ekspresiv afasi, som imidlertid også kan ses ved en række andre sygdomme, herunder de myeloproliferative syndromer [1].

Her beskrives et tilfælde af recidiverende cerebrale iskæmiepisoder med billeddiagnostisk påviste forandringer, der var forenelige med CNS-vaskulitis, men hvor årsagen viste sig at være essentiel trombocytose (ET) trods gentagne normale resultater af trombocytmålinger tidligt i forløbet.

### Sygehistorie

En 58-årig kvinde blev henvist fra en neuromedicinsk afdeling til reumatologisk vurdering for CNS-vaskulitis. I perioden fra november 2003 til august 2004 var hun gentagne gange blevet undersøgt for recidiverende anfald af venstresidig hovedpine, svimmelhed, flimmerskotomer, synsfeltindskrænkning og ordmobiliseringsbesvær. Anfaldene varede fra få minutter til flere dage, og undervejs tilkom paræstesier i højre arm. Patienten havde ingen andre gener.

Der var ikke holdepunkt for subaraknoidalblødning, infektion, demyeliniserende lidelse eller meningeal karcinomatose. En magnetisk resonans (MR)-skanning af cerebrum viste multiple iskæmiske læsioner i arteria cerebri medias forsy-

ningsområde, som det bl.a. kan ses ved CNS-vaskulitis.

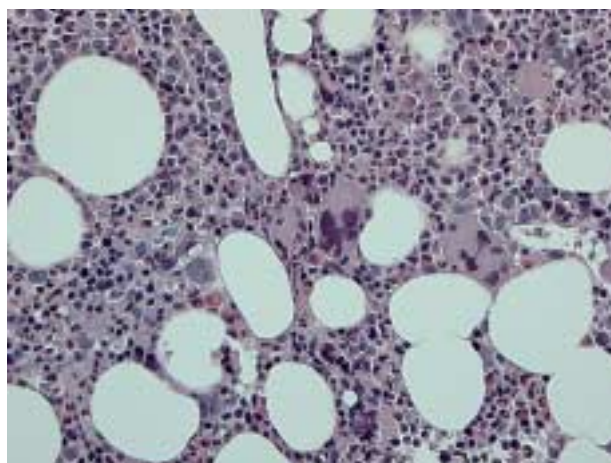
En lumbalpunktur viste normale forhold, og ved ultralydskanning blev der fundet normale strømningsforhold i karotider, arteria vertebralis og intrakranielt. Der blev fundet normale forhold ved cerebral arteriografi.

Frem til juli 2004 sås et normalt perifert blodbillede med normalt til marginalt forhøjet trombocytal ( $374-451 \times 10^9/l$ ). Måling af antinukleære antistoffer og antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer viste negativt resultat. Der var ingen M-komponent i blod eller urin. Trombofiludredning viste normale forhold uden påvisning af fosfolipidantistoffer.

Yderligere to MR-skanninger frem til august 2004 viste regression af tidligere fund, men tilkomst af nye forandringer først i højre og senere i venstre hemisfære var stadig forenelige med vaskulitis. Der blev ikke udført hjernebiopsi. Methylprednisolon i støddoser ( $1 \text{ g} \times 2$  intravenøst) havde ingen effekt.

Efterfølgende steg trombocytallet til  $771 \times 10^9/l$ . Hæmoglobin, leukocytal og C-reaktivt protein (CRP) var fortsat normale. En knoglemarvsbiopsi viste hyperplastisk knoglemarv med et øget antal megakaryocytter af varierende størrelse, livlig myelopoiese, men normal erythropoiese foreneligt med myeloproliferativt syndrom. Erytrocyt- og plasmavolumenbestemmelse var normale. Ved ultralydskanning af abdomen fandtes normal lever- og miltstørrelse.

På dette grundlag stillede diagnosen ET. Supplerende analyser på perifert blod viste at polycythaemia rubra vera-1 (PRV1)-genet var opreguleret, og at patienten var bærer af Janus Kinase-2 (JAK2)-mutationen V617F.



Knoglemarvsbiopsi med forandringer forenelige med myeloproliferativt syndrom hos patient mistænkt for CNS-vaskulitis.

Patienten blev behandlet med acetylsalicylsyre og anagrelid, der medførte normalisering af trombocytallet og ophør af neurologiske symptomer.

### Diskussion

Normotrombocytæmisk ET er ikke tidligere beskrevet i Danmark, og der er hidtil kun publiceret beretninger om ti tilfælde i litteraturen, hvoraf de fleste er kendetegnet ved blødnings- eller trombose-tendens [2, 3].

Ud over karakteristiske knoglemarvsfund var PRV1-genet opreguleret, hvilket giver øget risiko for tromboemboliske komplikationer ved ET [4]. Patienten var desuden bærer af den nyligt påviste JAK2-mutation V617F, som forekommer hos ca. 50% af patienterne med ET og er endnu hyppigere ved polycythaemia vera. Mutationen antages at være en risikomarkør for udvikling af tromboser [5].

Patientens TCI-lignende anfald med gradvis forværring uden ekstracerebrale symptomer kombineret med multiple iskæmiske forandringer fundet ved MR-skanning af cerebrum gav grundlag for formodningen om cerebral vaskulitis [1]. Dog blev der ikke udført hjernebiopsi. Højdosist glukokortikoidbehandling var uden effekt. Da trombocytallet efterfølgende steg uden ledsagende CRP-forhøjelse, blev der foretaget knoglemarvsbiopsi, der viste forandringer, der var forenelige med myeloproliferativt syndrom. Plasma- og erythrocytvolumen var normale, hvorfor sygdommen blev klassificeret som ET.

De transitoriske CNS-episoder trods normalt trombocytaltal kan bero på trombocytopeni med øget trombocyttaggregation til følge [3].

Hos yngre og midaldrende patienter med TCI-tilfælde uden kendt årsag er debuterende myeloproliferativt syndrom en mulig differentialdiagnose trods normalt blodbillede. Diagnosen stilles ved knoglemarvsbiopsi. Nyere biomarkører i perifert blod kan give nyttig information om sygdomskategori og risiko for komplikationer [4, 5].

### Summary

Lisbeth Rosholm Comstedt & Peter Junker:

#### **Is it CNS vasculitis? – Essential thrombocythaemia with a normal platelet count**

Ugeskr Læger 2008;170(25):2256

A 58-year old woman was admitted with transient ischaemic attacks. Cerebral MRI was compatible with vasculitis. Blood chemistry was normal, but after 9 months she developed thrombocytosis above  $600 \times 10^9/l$ . A bone marrow biopsy showed myeloproliferative changes. Further investigations revealed over-expression of the polycythaemia rubra vera-1 gene and she carried the Janus Kinase-2 mutation, V617F. This case emphasizes that a myeloproliferative disorder

should be considered in patients with unexplained ischemic CNS manifestations, even if blood counts are normal.

Korrespondance: *Lisbeth Rosholm Comstedt*, Bangs Boder 21, DK-5000 Odense C. E-mail: [lrosholm@hotmail.com](mailto:lrosholm@hotmail.com)

Antaget: 13. november 2006

Interessekonflikt: Ingen

### Litteratur

1. West SG. Central nervous system vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:116-27.
2. Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U et al. Should a platelet limit of  $600 \times 10^9/l$  be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Brit J Haematol* 1998;100:15-23.
3. Vadher BD, Machin SJ, Patterson KG et al. Life-threatening thrombotic and haemorrhagic problems associated with silent myeloproliferative disorders. *Brit J Haematol* 1993;85:213-6.
4. Larsen TS, Pallisgaard N, Christensen JH et al. Nye molekylære markører ved de kroniske myeloproliferative sygdomme, Polycythaemia rubra vera-1-genet. *Ugeskr Læger* 2006;168:3295-9
5. Campbell PJ, Scott LM, Buck G et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-53.