

## Trombotisk purpuras mange ansigter

Reservelæge Carsten Utoft Niemann, overlæge Jesper Jurlander, overlæge Gedske Daugaard & afdelingslæge Lennart Friis-Hansen

Rigshospitalet, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling L, Onkologisk Afdeling og Klinisk Biokemisk Afdeling

### Resume

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er en af de trombotiske mikroangiopatier. TTP forårsages af nedsat aktivitet af enzymet ADAMTS13, der kløver von Willebrand faktor. Biokemisk findes svær trombocytopeni (ofte  $<20 \times 10^9/l$ ), kraftig intravaskulær Coombs-negativ hæmolyse og schistocytter i udstrygningspræparater af perifert blod. Bestemmelse af ADAMTS13 er nu ved at være en rutineanalyse. I denne kasuistik præsenteres to sygehistorier, der illustrerer de meget forskelligartede kliniske manifestationer af TTP og vigtigheden af ADAMTS13-bestemmelse.

De trombotiske mikroangiopatier (TMA) er en gruppe sygdomme, der er karakteriseret ved trombocytopeni og erythrocytfragmentering som følge af mikrotromber i mikrocirkulationen. Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er en af TMA-sygdommene, der skyldes nedsat aktivitet af ADAMTS13 [1, 2]. Ved TTP ses foruden trombedannelsen i mikrocirkulationen også blødningstendens og vekslende organpåvirkning og især påvirkning af centralnervesystemet fra let hovedpine til koma. Biokemisk findes svær trombocytopeni (ofte  $<20 \times 10^9/l$ ), kraftig intravaskulær Coombs-negativ hæmolyse og i udstrygningspræparater af perifert blod ses schistocytter [3, 4]. I forhold til den alvorlige kliniske tilstand, der ubehandlet ofte vil føre til multiorgansvigt og død, er plasma-bilirubin ofte kun let forhøjet, og forbruget af koagulationsfaktorer er påfaldende lavt. De kliniske og parakliniske fund er ikke altid oplagte, og nedenfor beskrives to sygehistorier, der illustrerer, hvor vanskeligt det kan være at stille diagnosen.

### Sygehistorier

I. En 27-årig kvinde i 4. graviditet blev profylaktisk behandlet med lavmolekylært heparin (tinzaparin) for anti-fosfolipidsyndrom. Patienten havde tidligere haft en spontan abort og to dødfødsler (uge 20 og 26), hvor der var påvist tromber i placenta. I uge 13 + 4 opstod progredierende sensoriske neurologiske symptomer, og samtidig påvistes trombocytopeni og hæmolytisk anæmi. Initialt fandtes ingen schistocytter, hvorfor der blev udredt for heparininduceret trombocytopeni (HIT) og Ewans syndrom (kombinationen af autoimmun hæmolyse og trombocytopeni). Heparinbehandlingen blev seponeret og prednisolonbehandling påbegyndt. Prøver til senere bestemmelse af ADAMTS13 blev taget. Efter fire dages

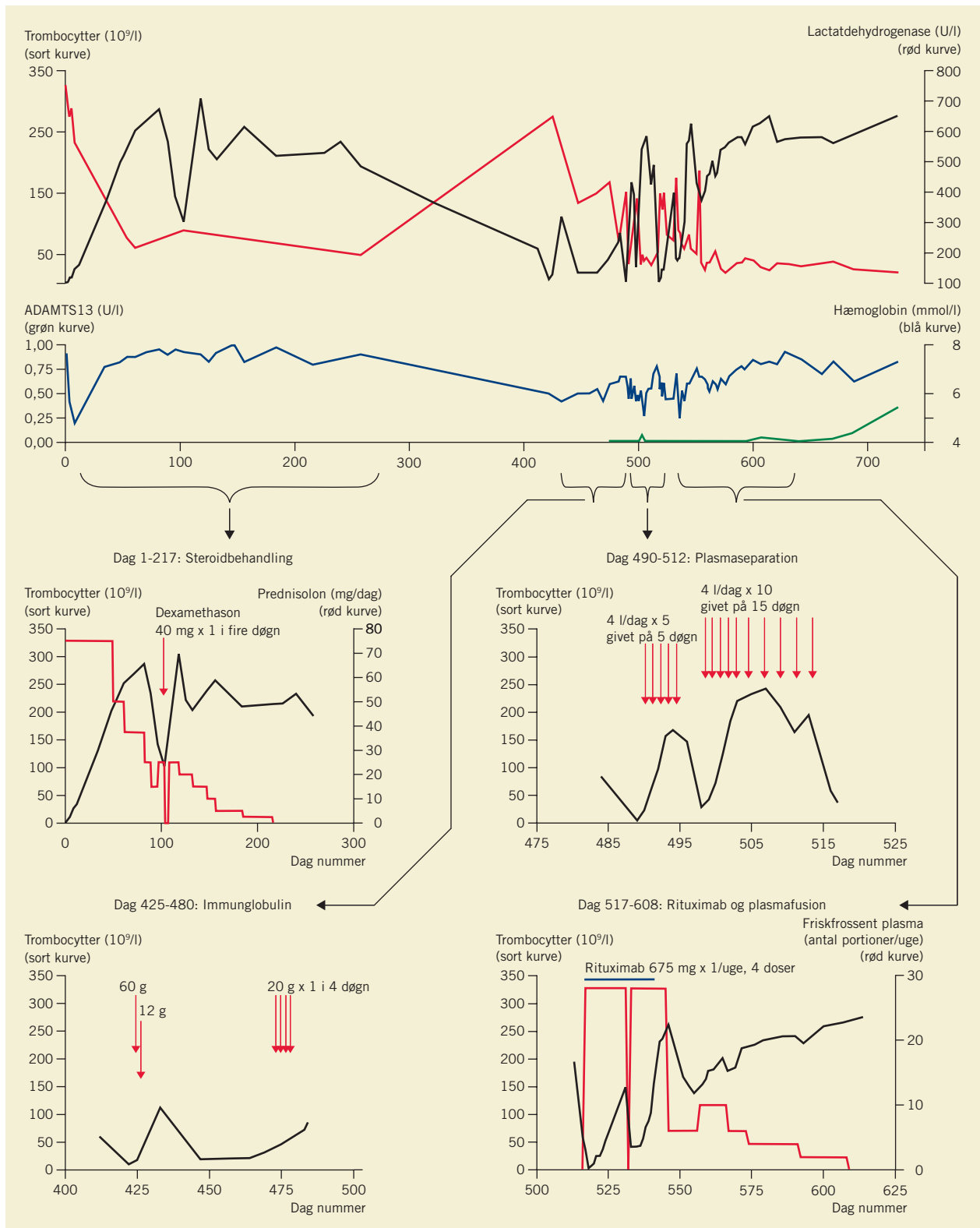
progression i neurologiske symptomer og faldende trombocytaltal besluttede patient, obstetriker og hæmatolog i samråd at afbryde graviditeten. Senere samme dag sås for første gang schistocytter i perifert blod, og samtidig forelå bestemmelsen af ADAMTS13, som var umålelig lav, hvilket var foreneligt med TTP. Der blev samtidig påvist autoantistoffer mod ADAMTS13. Herefter blev der gjort daglig plasmaferese. Efter fem dage blev patienten udskrevet med normalt trombocytaltal og uden neurologiske symptomer til yderligere tre plasmaferesbehandlinger. Syv måneder efter havde patienten fortsat normalt trombocytaltal, normal ADAMTS13-aktivitet og var uden neurologiske *deficit*.

II. En 38-årig tidligere rask kvinde med trombocytopeni og Coombs-negativ hæmolytisk anæmi blev behandlet med højdosisteroid, hvorefter trombocytaltallet normaliseredes over to uger. Herefter blev steroidbehandlingen langsomt udtrappet, men ved 25 mg prednisolon daglig recidiverede trombocytopeni og hæmolyse. Der suppleredes med dexamethason, 40 mg daglig i fire dage, hvorefter trombocytaltallet igen normaliseredes. Trombocytaltallet holdt sig normalt i et par måneder under prednisolonudtrækning, hvorefter det faldt igen. Grundet bivirkninger til steroid blev der givet høj-dosis-immunglobulin, hvorunder trombocytaltallet steg til nær normalområdet. Da patienten udviklede hypertension og hovedpine mistænkte TTP, og ADAMTS13-aktivitet fandtes umålelig lav, samtidig med at der blev påvist autoantistoffer mod ADAMTS13. Plasmaferese havde god effekt, men tilstanden recidiverede prompte, når plasmaferesen forsøgte udtrappet. Derfor forsøgte rituximab, fire doser a 375 mg/m<sup>2</sup> med en uges interval, samt daglige plasmainfusioner, 15 ml/kg, som langsomt udtrappedes over tre måneder. Tre måneder efter afsluttet behandling var der for første gang målelig ADAMTS13-aktivitet, et år efter var ADAMTS13-aktiviteten normal. Biokemi og behandling er skitseret i **Figur 1**.

### Diskussion

De to sygehistorier illustrerer de meget forskelligartede kliniske manifestationer af TTP og TMA. Det er vigtigt at overveje TTP i den initiale udredning af trombocytopeni hos alment påvirkede patienter med og uden cerebrale symptomer, da behandlingen med plasmaferese har nedsat mortaliteten fra 90% til 20% [3, 4]. Samtidig med at behandlingen af TTP er blevet mere effektiv, er det tydeliggjort, at der er mange forskellige årsager til og præsentationer af TTP og TMA. Helt grundlæggende for diagnostik og forståelse af TTP er ADAMTS13, som er en metalloprotease, der nedbryder von Willebrand faktor-multimerer [1, 2]. Den til tider sene forekomst af schistocytter ved TTP (se sygehistorie 1) understre-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK



Figur 1. Effekten af behandling med dexamethason, plasmaferese, høj dosis-IV-immunglobulin og rituximab er vist i de fire underfigurer. I hver vises, hvorledes behandlingen påvirker B-hæmoglobin, B-trombocytter, P-laktatdehydrogenase og P-ADAMTS13 i patienthistorie II.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

ger, at adgang til hurtig bestemmelse af ADAMTS13 er en vigtig del af diagnostikken ved TTP. Sygehistorierne understreger, at der er stor heterogenitet i den kliniske og laboratoriemæssige præsentation, hvilket fremover udgør en udfordring mht. forståelsen af TTPs patogenese og diagnostik samt valg af korrekt terapi [5].

Korrespondance: *Carsten Utoft Niemann*, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling L, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: niemann@dadlnet.dk

Antaget: 9. april 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:609-32.
2. Gøtze JP, Hillarp A, Lindblom A et al. Ny markør ved trombotisk trombocytopenisk purpura. *Ugeskr Læger* 2008;170:2446-9.
3. Nangaku M, Nishi H, Fujita T. Pathogenesis and prognosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:107-14.
4. Friis-Hansen L, Nielsen OJ. De trombotiske mikroangiopatier. *Ugeskr Læger* 2009;171: (i trykken).
5. Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: When is testing appropriate? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:121-6.

## &gt; AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Overlæge Ole Dyg Pedersen:*

### Atrial fibrillation in patients with heart failure and ischaemic heart disease with particular reference to prognosis and treatment

Disputats

Forf.s adresse: Kardiologisk Afdeling Y, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 København NV.

E-mail: op03@bbh.regionh.dk

Forsvaret finder sted den 30. januar 2009, kl. 14.00, Auditoriet, opgang 50, Bispebjerg Hospital, København.

Opponent: *Jesper Hastrup Svendsen* og *Bertil Olsson*, Sverige.

*Overlæge Anne Vollmer-Larsen:*

### Diagnostic stability and outcome

The follow-up investigation of the Copenhagen Prodromal Study

Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Psykiatrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegårds Allé, DK-2650 Hvidovre.

E-mail: Anne.Vollmer-Larsen@rh.regionh.dk

Forsvaret finder sted den 30. januar 2009, kl. 13.00, Auditorium 3+4, Hvidovre Hospital, Hvidovre.

Bedømmere: *Tor K. Larsen*, Norge, *Povl Munk-Jørgensen* og *Bent Rosenbaum*.

Vejledere: *Josef Parnas*, lektor *Erik Lykke Mortensen* og *Peter Handest*.

*Læge Rasmus Rabøl:*

### Mitokondriefunktionen i skeletmuskulatur ved type 2-diabetes

Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Yale University School of Medicine, The Anlyan Center, Room S260, P.O. Box 208020, New Haven, Connecticut 06520, USA.

E-mail: rasmus.rabol@yale.edu

Forsvaret fandt sted den 9. januar 2009.

Bedømmere: *Kurt Højlund*, *Kent Sahlin*, Sverige, og *Thomas Mandrup-Poulsen*.

Vejledere: *Flemming Dela*, *Sten Madsbad*, *Thomas Almdal*,

cand.scient. *Robert Boushel* og *Steen B. Haugaard*.

*Læge Rikke Riber-Hansen:*

### Prognostic markers in melanoma

Ph.d.-afhandling



Forf.s adresse: Ellebrinken 110, 8520 DK-Lystrup.

E-mail: rikke.riber@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 9. januar 2009.

Bedømmere: *Eva Balslev*, *Christian Ingvar*, Sverige og *Lars Iversen*.

Vejledere: *Torben Steiniche*, *Stephen Hamilton Dutoit*, *Per Guldborg* og *Henrik Hager*.

*Cand.scient.soc. Thorbjørn H. Mikkelsen:*

### Cancer rehabilitation in Denmark – with particular focus on the present and future role of general practice

Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Dallerup Kirkevej 30, DK-8641 Sorring.

E-mail: thm@alm.au.dk

Forsvaret fandt sted den 20. januar 2009.

Bedømmere: *Knut Holtedahl*, Norge, *Dorte Gilså Hansen* og *Claus Vinther Nielsen*.

Vejledere: *Jens Søndergaard*, *Anders Bonde Jensen* og *Frede Olesen*.

Find referater af denne uges akademiske afhandlinger på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk) under

>Seneste nummer >Akademiske afhandlinger