

undersøgelserne SDS-PAGE og ektacytometri, der kun foretages få steder i forskningsmæssig sammenhæng. Dette har således ikke været muligt i denne undersøgelse. Vores undersøgelser illustrerer ikke en sammenligning af de to metoder, EMA-binding og osmotisk resistens. EMA-metodens styrke ved subkliniske tilfælde med normal osmotisk resistens kan derfor ikke afgøres i dette studium.

Sammenfattende har vi fundet, at den flowcytometriske metode med EMA-mærkede erythrocytter er en teknisk let tilgængelig metode med både høj sensitivitet og specificitet for diagnosen HS. Det anbefales derfor, at flowcytometrisk undersøgelse for HS erstatter den osmotiske resistensundersøgelse, hvor disse undersøgelser findes indiceret i udredningen af den hæmolytiske patient.

KORRESPONDANCE: Henrik Birgens, Hæmatologisk Afdeling I, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: hebi@heh.regionh.dk

ANTAGET: 6. april 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 2008;141:367-75.
2. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;126:455-74.
3. Dacie JV, Lewis SM, Luzatto L. Investigation of the hereditary hemolytic anaemias: Membrane enzymatic abnormalities. Practical Haematology 1991; 195-225.
4. King MJ, Behrens J, Rogers CA et al. Rapid flowcytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. Br J Haematol 2000;111:924-33.
5. Kedar PS, Colah RB, Kulkarni S et al. Experience with eosin-5'-maleimide as a diagnostic tool for red cell membrane cytoskeleton disorders. Clin Lab Haematol 2003;25:373-6.
6. King MJ, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5'-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;124:106-13.
7. Girodan F, Garçon L, Largier M et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. Haematologica 2007;92(s1): 343.
8. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. J Lab Clin Medicine 1996;128:259-69.
9. Bruce LJ. Red cell membrane transport abnormalities. Curr Opin Hematol 2008;15:184-90.
10. King MJ, Telfer P, MacKinnon H et al. Using the eosin-5'-maleimide binding test in the differential diagnosis of hereditary spherocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. Cytometry B Clin Cytom 2008;74:244-50.
11. Delaunay J. Genetic disorders of the red cell membrane. Crit Rev Oncol Hematol 1995;19:79-110.
12. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. Blood Reviews 2006; 21:1-20.
13. Coetzer T, Lawler J, Prchal JT et al. Molecular determinants of clinical expression of hereditary elliptocytosis and pyropoikilocytosis. Blood 1987;70:766-72.
14. Gottfried EL, Robertson NA. Glycerol lysis time of incubated erythrocytes in the diagnosis of hereditary spherocytosis. J Lab Clin Med 1974;84:746-51.
15. Hassoun H, Vassiladis JN, Murray J et al. Characterization of the underlying molecular defect in hereditary spherocytosis associated with spectrin deficiency. Blood 1997;90:398-406.

De trombotiske mikroangiopatier

Læge Ove Juul Nielsen & afdelingslæge Lennart Friis-Hansen

OVERSIGTSARTIKEL

Rigshospitalet,
Hæmatologisk Afdeling
L4042 og Klinisk
Biokemisk Afdeling
KB3011

RESUME

De trombotiske mikroangiopatier, der omfatter erhvervet og kongenit trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom, er sjældne, oftest akut opståede sygdomme, som ubehandlet er forbundet med stor mortalitet. Relativ eller absolut mangel på det von Willebrand-faktor-kløvende enzym, *a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif* (ADAMTS13) er en central patofysiologisk defekt ved langt de fleste trombotiske mikroangiopatier. Viden om disse sygdomme er derfor vigtig for tidlig diagnostik af trombotiske mikroangiopatier og sikker adskillelse fra en række andre sygdomme med beslægtede symptomer. I det følgende gennemgås sygdommenes patofysiologi og behandling.

De trombotiske mikroangiopatier (TMA) er en gruppe klinisk patologiske syndromer, der er karakteriseret ved tromboser i organernes mikrovaskulatur,

forbrugsbetinget trombopeni og mekanisk betinget ødelæggelse af erythrocytterne og som følge heraf skistocytose i det perifere blod [1]. Hovedgrupperne udgøres af trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS). Centralt for udviklingen af TMA er beskadigelse af endotelcellerne, der efterfølgende aktiveres og bliver en del af det inflammatoriske respons [1]. Den prokoagulante tilstand induceres på flere forskellige måder: De beskadigede endotelceller frigør *ultra-large* (UL) von Willebrand-faktor (vWF)-multimerer, hvilket inducerer en omfattende hyperaggregation af trombocytterne og dermed en udbredt mikrotrombose i cirkulationen. Skaden fører også til tab af endotelets fysiologiske beskyttelse mod trombose. Ydermere ses også øget adhærens af leukocytter til de beskadigede områder, aktivering af komplement og øget *shear stress* ved passage af kapilærbetaget.

Mikrotromberne udløser en iskæmiske proces, der forstærkes af biologiske aktive substanser, f.eks. endotelin, der frigives fra de beskadigede endotelceller [2].

METODE

Vi foretog en litteratursøgning i Pubmeddatabasen med følgende nøgleord: *thrombotic thrombocytopenic purpura* (dette gav 3.426 originale artikler og 715 oversigtsartikler ved søgning 01-04-2008). Dernæst skimmede vi resumeerne fra originalartiklerne (ca. 600) og oversigtsartikler (ca. 150) fra 2005 eller senere. Heraf er de artikler udvalgt, som vi mener, bidrager til at belyse feltet.

TROMBOCYTOPENISK PURPURA

Primær TTP er en sjælden sygdom (5-10 tilfælde/mio.) og opstår 2-3 gange hyppigere hos kvinder end hos mænd [3]. Sygdommen opstår hos tidligere raske, der pludselig får vekslende grad af centralnervesystemspåvirkning lige fra let hovedpine til koma. Derudover ses hyppigt betydelig anæmi og svær trombocytopeni. Feber forekommer hos de fleste. Derimod er nyrefunktionen og blodtrykket som regel kun let påvirket ved primær TTP.

Sekundær TTP ses bl.a. hos patienter med dissemineret cancersygdom. Det kan udløses af visse lægemidler og ses som komplikation efter tidligere høj-dosis (HD)-kemoterapibehandling. Cancerinduceret TTP ses hyppigere hos mænd end hos kvinder, symptomerne har været i længere tid, og der ses oftere respiratoriske symptomer (hoste og dyspnø) end ved primær TTP [4]. Medikamentelt udløst TTP opstår ved behandling med bl.a. kinin, clopidogrel og ticlodipin [5]. Ved allogen stamcelletransplantation forekommer en variant af TTP, som i visse tilfælde er associeret med cyclosporin. Modsat primær TTP responderer de sekundære TTP'er ofte ikke adækvat på plasmaferese [6]. Ved malign hypertension ses TMA i varierende grader.

HÆMOLYTISK URÆMISK SYNDROM

Hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) er karakteriseret ved triaden trombocytopeni, hæmolyseanæmi og akut nyresvigt. HUS deles i *HUS opstået efter diarre* (D+HUS) og *atypisk HUS* (aHUS, tidligere kaldet D-HUS), der ikke forudgås af diarre [7]. Mere end 90% af D+HUS ses hos børn. Efter en inkubationstid på 1-7 dage får patienten mavesmerter, der følges af ikkeblodig diarre, som i løbet af 1-3 dage bliver blodig. HUS debuterer 2-14 dage efter den første diarre-episode og benævnes derfor D+HUS. aHUS er HUS, der opstår uden forudgående diarre. aHUS kan både være arvelig eller erhvervet og har en høj mortalitet – op til 25% i den akutte fase [8]. Omkring 40% af aHUS-tilfælde er associeret med infektion af *Streptococcus pneumoniae* og ses især hos børn < 2 år [9].

aHUS ses også flere måneder efter påbegyndelse af HD-kemoterapibehandling med f.eks. mitomycin C [10] eller gemcitabin [11]. Her synes aHUS-graden at være relateret til den kumulerede dosis [5]. Immunmodulerende lægemidler, især cyclosporin og tacrolimus, menes også at kunne udløses aHUS [5]. Det har dog været svært at fastslå betydningen af disse lægemidler, da de især anvendes hos patienter, hvor der ofte er flere andre risikofaktorer. Patogenesen til de transplantationsassocierede aHUS-tilfælde er derfor endnu dårligt forstået [12].

PATOGENESE

– TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA

Plasmaproteinet von Willebrand-faktor (vWF) har to funktioner: Det er nødvendigt for trombocytternes adhæsion til den beskadigede karvæg, og det er et bindingsprotein for koagulationsfaktor VIII. vWF dannes i endotelcellerne, hvor dets syntese både er afhængig af genetiske og miljømæssige forhold. vWF secernerer fra endotelcellerne som store, multimer UL-former af vWF (UL-vWF), der er bundet sammen med disulfidbroer. Under normale forhold spaltes UL-vWF af enzymet ADAMTS13 (*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 mo-*



FORKORTELSER

ADAMTS13 = *a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif*

aHUS = atypisk HUS

APTT = aktiveret partiel tromboplastintid

cblC = cobalamin C

CFH = komplementfaktor H

DAT = direkte antiglobulintest

D+HUS = HUS hvor der også er blodig diarre

DIC = dissemineret intravaskulær koagulation

EHEC = enterohæmorrhagisk *Escherichia coli*

G3b = globotriaosylceramid

HD = høj-dosis

HELLP-syndromet = *haemolytic anaemia, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome*

HIT = heparininduceret trombocytopeni

HUS = hæmolytisk uræmisk syndrom

IF = faktor I

ITP = idiopatisk trombocytopenisk purpura

KMT = knoglemarvstransplantation

LDH = laktatdehydrogenase

MAHA = mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi

MCP = *membrane cofactor protein*

Stx = shigalignende toksiner

TMA = trombotiske mikroangiopatier

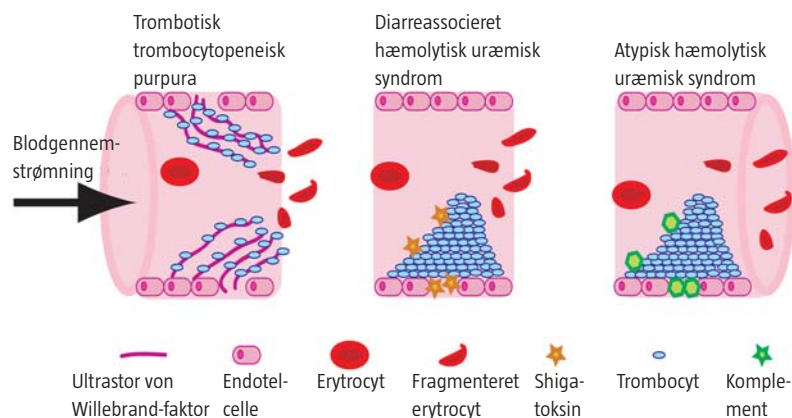
TTP = trombotisk trombocytopenisk purpura

UL = *ultra-large*

vWF = von Willebrand-faktor

FIGUR 1

Skematisk fremstilling af de patogenetiske mekanismer, som fører til trombocytopeni og hæmolyse ved trombotisk trombocytopenisk purpura, diarre-associeret hæmolytisk uræmisk syndrom og atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom. Kilde: Modificeret fra [14].



tif) [13]. TTP skyldes enten absolut eller relativ mangel på ADAMTS13. Mangel på ADAMTS13 fører til dannelse af meget store UL-vWF-multimerer, der kraftigt accelererer aggregationen af trombocytterne, hvilket giver en udtalt forbrugstrombocytopeni. Dette fører også til en omfattende mikroangiopatisk fragmentering (guillotiner) af erythrocyterne, når de passerer tromberne (Figur 1). Absolut mangel på ADAMTS13 er enten medfødt (incidens 1:1.000.000) eller erhvervet. Erhvervet mangel på ADAMTS13 skyldes antistoffer mod ADAMTS13 [15], der enten medfører en *clearing* af ADAMTS13 eller hæmning af enzymets katalytiske egenskaber [16]. Dannelsen af autoantistoffer mod ADAMTS13 kan f.eks. udløses af det trombocyt-funktionshæmmende lægemiddel clopidogrel [15]. Relativ mangel på ADAMTS13 opstår i de situationer, hvor der er nedsat (25-75%) ADAMTS13-aktivitet, samtidig med at der frisættes mere UL-vWF-multimer, hvorved systemets evne til at klare UL-vWF overvældes. Øget frisættelse af UL-vWF ses bl.a. ved cancer, von Willebrands sygdom 2B ($2-15 \times$ øget), *haemolytic anaemia, elevated liver enzymes and low platelet count* (HELLP)-syndromet ($3 \times$ øget), malaria ($5-7 \times$ øget), hypertension ($2-3 \times$ øget) og antifosfolipid-syndrom ($2 \times$ øget) [17, 18]. Let til moderat nedsatte niveauer af ADAMTS13 ses ved dissemineret cancer, leversygdom, graviditet, kronisk inflammatoriske sygdomme og hos nyfødte [19, 20]. ADAMTS13's evne til at nedbryde UL-vWF øges efter eksogen tilførsel af $MgSO_4$ [20], mens sekretionen af UL-vWF, der er øget ved hypomagnesiæmi, mindskes [21]. Dette formodes at være en af årsagerne til den gunstige effekt af $MgSO_4$ -indgift ved TTP [22].

PATOGENESE – HÆMOLYTISK URÆMISK SYNDROM

HUS involverer i varierende grad skade på karrene i nyrenes glomeruli, hvilket fører til dannelsen af trombocyt-aggregater, som dels forårsager mekanisk hæmolyse, dels leder til uræmi (Figur 1). D+HUS udløses af bakterielle shigalignende toksiner, som især produceres af enterohæmoragisk *Escherichia coli* (EHEC), hyppigt *E. coli* O157:H7 [23]. Shigalignende toksiner (Stx) findes i to klasser: Stx-1 og Stx-2 [1]. Stx-1 er på nær en aminosyre identisk med Stx-toksinet fra *Shigella dysenteriae*-type 1 og har mere end 50% homologi med Stx-2. Stx bindes via globotriaol-sylceramid (G3b) til endotelcellerne, og det er formentlig mængden af Gb3 i de forskellige organers kar, der er afgørende for graden af påvirkning ved HUS. Gb3 findes bl.a. i store mængder i nyrene, hvilket er en af årsagerne til, at især nyrene bliver berørt ved HUS.

Stx fører dels til nekrose af endotelcellerne, dels til aktivering af et inflammatorisk respons. Samlet resulterer det i, at karrenes normale antikoagulative egenskaber tabes, hvilket fremmer dannelsen af mikrotromber (Figur 1).

aHUS skyldes ikke Stx, men oftest en dysregulering af komplementsystemet. I halvdelen af aHUS-tilfældene findes mangel på en af regulatorerne af komplementsystemet (komplementfaktor H (CFH), *membrane cofactor protein* (MCP) eller faktor I (IF)) som følge af mutationer i disse gener (se referencer i [8, 24]). De *S. pneumoniae*-associerede aHUS-tilfælde skyldes, at neuraminidase fra disse bakterier blotlægger Thomsen-Freidenreich-antigenet i bl.a. glomeruli, som herefter bindes af immunglobulin M og komplement, hvorefter den trombotiske proces begynder (Figur 1) [25].

Sluttelig findes en mere heterogen gruppe af aHUS. Mange af disse forårsages af lægemiddel-induceret endotelskade i nyrene, som dermed forårsager aHUS: Nogle lægemidler, f.eks. kinin, udløser aHUS ved at inducere dannelse af autoantistoffer mod bl.a. trombocytter. I disse tilfælde recidiverer aHUS ved fornyet administration af lægemidlet. Andre lægemidler, f.eks. mitomycin C, menes at disponere til aHUS via en dosisafhængig endotelskade. aHUS ved allogene knoglemarvstransplantationer skyldes en beskadigelse af nyreendotelceller, der er forårsaget af kombinationen af ioniserende stråling, højdosis kemoterapi, den immunsuppressive behandlingen (f.eks. cyclosporin og tacrolimus) og evt. infektioner (f.eks. aspergillose). Endelig synes forstyrrelser i cobalamin C (cblC)-stofskiftet i sjældne tilfælde at lede til aHUS [26].

Som det fremgår af ovenstående, er der mange forskellige udløsende faktorer og mekanismer bag

udviklingen af aHUS, mens D+HUS som tidligere nævnt udløses af shigatoksiner. Alligevel ligner aHUS og D+HUS hinanden mht. til nyrepåvirkning og hæmolyse. Yderligere ses som regel normale/let nedsatte koncentrationer af ADAMTS13 ved både D+HUS og aHUS, hvilket adskiller HUS fra TTP, hvor der som regel enten er absolut eller relativ mangel på ADAMTS13.

TTP og HUS ligner hinanden mht. hæmolysen og trombocytopenien, men adskilles ved graden af nyrepåvirkning og neurologiske symptomer (Tabel 1). Hos nogle patienter udløses TMA primært af en enkelt faktor (f.eks. arvelig ADAMTS13-mangel, *E. coli* O157:H7, eller behandling med mitomycin), men hos mange patienter udløses TMA formentlig af en kombination af flere af de oven for beskrevne faktorer. Dette resulterer i klinisk overgangsformer mellem de forskellige syndromer. Derfor kan det i praksis

være svært/umuligt at skelne TTP og D+HUS/aHUS, hvilket også er årsagen til, at der ikke er en entydig klassifikation af sygdommene.

SYMPTOMER VED

TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA

Patienterne præsenterer sig ofte med varierende og evt. intermitterende almensymptomer (Tabel 2). Det er især neurologiske symptomer, som ofte er intermitterende og multifokale, men også kan være hurtigt progredierende. De varierer fra hovedpine, paræstesier, parese, dysfasi/afasi, kramper, konfusion og stupor til koma. Kraftsløshed, hoste/dyspnø og feber forekommer også hos de fleste af patienterne. De hyppigst forekommende blødningssymptomer er purpura, petekkier og retinale blødninger. Hæmolysen giver ofte ikterus og nogle gange også hæmoglobinuri, som kan mistolkes som hæmaturi, da



TABEL 1

Differentialdiagnoser ved trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom.

	TTP	Sekundær TTP	D+HUS	aHUS	DIC	HELLP	Malign hypertension	HIT	ITP	Evans syndrom
Udløsende faktor	ADAMTS13-mangel	Cancer	Shigatoksin	Cancer	Infektion	Graviditet	Hypertension	Trombocyt-antistoffer	Trombocyt-antistoffer	Trombocyt- + erythrocyt-antistoffer
Kønsfordeling	♀ > ♂	♀ < ♂				♀	♀ < ♂			
Feber	Var	Ja	Ja	Var	Var	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
Symptomer	Neurologisk	Dyspnø	Diarre							
Abdominale smerter	Ingen diarre	Multiorgan-påvirkning	Abdominale smerter Præeklampi	Hypertension	Tromboser	Blødninger	Blødninger			
Hypertension	Nej	Var	Ja	Var	Nej	Ja	Ja	Nej	Nej	Nej
Varighed af symptomer	8 dage ^a	21 dage ^a	Dage	Dage	Dage	Dage	Dage	Dage	Dage	Dage
Hæmolyse ^b	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑(↑)	↑↑↑	↑↑↑	Nej	Nej	↑↑(↑)
Nyrepåvirkning ^b	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	Var	↑	↑	Nej	Nej	Nej
Leverpåvirkning ^b	↑	↑	↑	↑	Var	↑↑(↑)	↑	Nej	Nej	Nej
Trombocyter ^b	Før MAHA ↓↓ ↓	Før MAHA ↓ ↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Før MAHA ↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Koagulations-faktor II + VII + X ^b	↓	↓	↓	↓	↓↓↓	↓(↓)	↓	Normal	Normal	Normal
APTT ^b	↑	↑	↑	↑	↑↑↑	↑	↑	Normal	Normal	Normal
Fibrinogen ^b	Normal	Normal	Normal	Normal	↓↓↓	↓(↓)	Normal	Normal	Normal	Normal
D-dimer ^b	↑	↑	↑	↑	↑↑↑	↑	↑	↑	↑	↑
Antitrombin ^b	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	↓↓↓	(↓)	(↓)	Normal	Normal	Normal
ADAMTS13 ^b	↓↓↓	↓↓(↓)	↓(↓)	↓(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	Normal	Normal	Normal
Dødelighed ^b	↑	↑↑↑	↑	↑(↑)	↑↑↑	↑	↑	↑	↑	↑

ADAMTS13 = *a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif*; aHUS = atypisk HUS; APTT = aktiveret partiel tromboplastin-tid; D+HUS = HUS hvor der også er blodig diarre; DIC = dissemineret intravaskulær koagulation; HELLP-syndromet = *haemolytic anaemia, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome*; HIT = heparininduceret trombocytopeni; HUS = hæmolytisk uræmisk syndrom; ITP = idiopatisk trombocytopenisk purpura; MAHA = mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi; TTP = trombotisk trombocytopenisk purpura.

a) Medianværdi.

b) Graden af påvirkning: ↑ = øget niveau, ↓ = nedsat niveau, var = varierende.



TABEL 2

Symptomer og laboratoriefund ved trombotisk trombocytopenisk purpura.

	Hyppig- hed, %	Grad af påvirkning
<i>Symptomer</i>		
Kraftsløshed	50-70	
Hoste/dyspnø	25-70	
Feber	30-50	
Abdominalia	35-40	
Brystmerter	10-35	
Kvalme/opkastninger	20-50	
Diarre	10-25	
Blødning/purpura	10-30	
<i>Neurologisk symptomer</i>		
Svære	20-50	
Lette	30-60	
Ingen	20-25	
<i>Klinisk-biokemiske fund</i>		
Direkte antiglobulintest negativ hæmolyse		
P-laktatdehydrogenase		↑↑↑↑
P-hæmoglobin		↑↑
P-haptoglobin		↓↓↓
P-schistocytter i udstryg af perifert blod		
<i>Retikulocytose</i>		
U-protein, TTP/HUS		(↑)/↑↑↑
P-kreatinin, TTP/HUS		(↑)/↑↑↑
P-ADAMTS13, TTP/HUS		↓↓↓(↓)/↓(↓)
P-APTT		(↑)
P-koagulationsfaktor II+VII+X		(↓)
P-antitrombin		(↓)

APTT = aktiveret partiel tromboplastin-tid; HUS = hæmolytisk uræmisk syndrom; TTP = trombotisk trombocytopenisk purpura; ↑ = øget niveau; ↓ = nedsat niveau. vWF = von Willebrand-faktor. Kilde: Modificeret fra [4].

de hyppigt anvendte urinstiks ikke skelner mellem hæmaturi og hæmoglobinuri.

SYMPTOMER VED HÆMOLYTISK URÆMISK SYNDROM

Ved D+HUS har patienten ofte mavesmerter, som følges af ikkeblodig diarre, der i løbet af 1-3 dage bliver blodig. D+HUS kan dog også ses ved urinvejsinfektioner udløst af EHEC [27]. De ofte varierende og intermitterende diffuse symptomer gør det svært at diagnosticere TTP, og en del patienter diagnosticeres derfor også i forbindelse med udredning af »uforklarlig« trombocytopeni.

KLINISK-BIOKEMISKE OG PATOLOGISKE FUND

TMA bør mistænkes ved fundet af hæmolyse, trombo-

cytopeni og evt. anæmi. Ved TTP ses en svær direkte antiglobulintest (DAT) negativ hæmolyse med talrige schistocytter (sønderrevne erythrocytter) i udstryg af perifert blod. Hæmolysen er intravaskulær, hvorfor der er frit hæmoglobin i plasma, evt. hæmoglobinuri, mens haptoglobin er lavt/under detektionsgrænsen. Laktatdehydrogenase (LDH) er massivt forhøjet (ofte firecifret) og stammer især fra erythrocytterne, men en mindre del kommer fra det nekrotiske væv [28]. P-bilirubin er kun let forhøjet eller normal. Ved TTP foreligger en meget udtalt forbrugst trombocytopeni (encifrede tal). Derimod er der et ringe forbrug af koagulationsfaktorer, hvorfor koagulationsfaktor II + VII + X og antitrombin kun er let nedsatte, mens aktiveret partiel tromboplastin-tid (APTT) kan være let forlænget. Fibrinogen er let nedsat/evt. forhøjet, og følgelig er koncentrationen af fibrin D-dimer (splitprodukter) oftest kun let forhøjet. Koncentrationen af ADAMTS13 vil være lav ved TTP, mens den varierer ved HUS. Ved TTP findes der UL-vWF-multimer i cirkulationen (blodprøver og parakliniske fund er anført i Tabel 2). Måling af ADAMTS13, udføres kun få steder og ikke akut.

Ved mikroskopi af væv (f.eks. hud og nyrevæv) fra patienter med TMA ses trombosier i arterioler og kapillærer og deraf følgende fortykket intima og fibrinoid nekrose [29]. Ved TTP består tromberne mest af vWF og trombocytter, mens de ved HUS mest består af fibrin [30].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

De hyppigste differentialdiagnoser er anført i Tabel 1 og gennemgås kort nedenfor.

Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) er den vigtigste differentialdiagnose. I modsætning til TTP er der ved DIC karakteristisk en meget udtalt forbrugskoagulopati og derfor nedsat koagulationsfaktor II + VII + X, forhøjet fibrin D-dimer samt nedsat fibrinogen i plasma.

Malign hypertensionskrise adskilles fra de andre sygdomme ved den massive hypertension og kun let reducerede ADAMTS13-niveauer [18].

Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) adskilles fra TMA ved den isolerede trombocytopeni og fraværet af andre symptomer evt. med påvisning af trombocytantistoffer, som dog ved ITP har både lav specificitet og sensitivitet [31].

Evans syndrom er en sjælden autoimmun sygdom, hvor der både dannes antistoffer mod erythrocytter og trombocytter, hvilket giver en kombineret ITP- og DAT-postiv hæmolyse, men igen er der fravær af andre symptomer [32].

Heparininduceret trombocytopeni (HIT) debuterer som regel akut 5-10 dage efter påbegyndelse af

heparinbehandling med et trombocytald inden for 1-2 dage på omkring 50% eller mere til 20-150 mia./l. HIT adskilles fra TMA ved påvisning af tilstedeværelse af HIT-antistoffer og fravær af hæmolyse.

HELLP-syndromet ses i sagens natur kun i tilslutning til graviditeter og forekommer ofte samtidig med smerte i epigastriet (øvre højre kvadrant). Biokemisk findes foruden trombocytopeni og hæmolyse også forbrugskoagulopati (lav koagulationsfaktor II + VII + X, forlænget APTT, mens lav fibrinogen først ses senere i forløbet). Desuden findes der ofte proteinuri og hypertension [33]. Initialt adskilles HELLP fra TTP, D+HUS og aHUS ved de svært forhøjede leverenzzymer. Dog kan TTP, D+HUS og aHUS også forekomme hos gravide, hvilket komplicerer diagnosen. Hvis HELLP-syndromet ikke svinder efter forløsning, må TTP/HUS mistænkes.

FORLØB, BEHANDLING OG PROGNOSE

– TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA

Plasmaferese med daglig udskiftning af plasma med ~ 3 l friskfrosset plasma er den vigtigste behandling, og denne opretholdes, indtil der er normalisering af trombocytal, LDH og ADAMTS13. Ved plasmaferese opnås to ting: For det første fjernes ADAMTS13-antistofferne, UL-vWF og muligvis andre proteiner. For det andet erstattes de manglende faktorer, især ADAMTS13. Det er uvist, om kryopræcipiteret plasma (hvor UL-vWF-multimerer er fjernet) giver en terapeutisk gevinst [34]. Medfødt ADAMTS13-mangel kan evt. behandles alene med plasmainfusion, hvis ikke der bliver volumenproblemer. Effekten af behandling med trombocyttaggregations-hæmmer for

at mindske dannelsen af tromber er ikke afklaret.

Ved erhvervet TTP indgår immunsuppression i form af højdosis steroid. Ved recidiverende TTP kan patienten behandles med rituximab [35] eller splenektomi. Virkningen sætter dog først ind efter måneder. Behandlingen ved cancerassocieret TTP skal primært rettes mod den grundlæggende sygdom [36], og netop derfor er prognosen ofte meget dårlig [4].

FORLØB, BEHANDLING OG PROGNOSE

VED HÆMOLYTISK URÆMISK SYNDROM

Behandlingen af D+HUS er primært understøttende og er især rettet mod nyresvigt og infektion, mens plasmaferese er mindre virksom. Dog er plasmaferese (evt. plasmainfusion) stadig den primære behandling af aHUS, selv om evidensen herfor er mangelfuld, og rationalet for plasmaferese ved aHUS uklart [8]. Alligevel har brugen af plasmaferese og dialyse reduceret mortaliteten ved aHUS fra 50% til 25% [8]. HUS-udløste pneumokokker eller mutationer i CFH har høj mortalitet [8, 37], mens HUS-udløste mutationer i MCP har et relativt mildt forløb og medfører sjældent dialysekrævende nyrepåvirkning. Ved transplantation og medicamentel induceret aHUS er prævention det vigtigste.

KONKLUSION

Det er nu ti år siden, *Tsai et al* påviste sammenhængen mellem TTP og ADAMTS13 [14]. Siden da er vores forståelse af patogenesen bag udviklingen af TMA vokset voldsomt. Det er nu muligt ved anvendelse af bl.a. nye laboratorieanalyser med rimelig sikkerhed at adskille TTP fra henholdsvis D+HUS og aHUS og at monitorere behandlingseffekten ved gentagne målinger af ADAMTS13-niveau ved TTP. Desværre hæmmes dette noget af den yderst begrænsede adgang til måling af især ADAMTS13, men også CFH, MCP og IF. Vores viden om patogenesen gør det nu også muligt at give videnskabelige funderede råd om behandling og prævention af tilbagefald. Forståelsen af patogenesen ved TTP og aHUS er dog fortsat ufuldstændig. Denne viden vil være nødvendig for i fremtiden at kunne udvikle mere specifikke terapier f.eks. enkeltkomponent-substitutionsprodukter eller terapier rettet mod f.eks. komplementsystemet [38].

KORRESPONDANCE: Lennart Friis-Hansen, Klinisk Biokemisk Afdeling KB3011, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: lfh@dadlnet.dk

ANTAGET: 24. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Nangaku M, Nishi H, Fujita T. Pathogenesis and prognosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:107-14.
2. Yamamoto T, Nagayama K, Satomura K et al. Increased serum IL-10 and endothelin levels in hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O157. *Nephron* 2000;84:326-32.
3. Mannucci PM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: another example of immunomediated thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:89-97.



FAKTABOKS

Trombotisk mikroangiopatisk anæmi (TMA) udgøres primært af trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS). TMA kendetegnes ved endotelskade i de mindste kar med aflejring af trombocytter, okklusion af af karrene, fragmentering af erythrocytter og nedsat blodgennemstrømning samt sekundært organsvigt.

TTP kendetegnes ved mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, feber, evt. centralnervesystems- og nyrepåvirkning. Centralt i patogenesen er permanent eller midlertidig, absolut eller relativ mangel på det von Willebrand-faktor-kløvende enzym, ADAMTS13.

HUS karakteriseres af mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, trombocytopeni og akut nyresvigt 1-2 uger efter en forudgående tarminfektion med shigatoksinproducerende bakterier (enterohæmorrhagiske *Escherichia coli* eller *Shigella dysenteriae*).

Atypisk HUS (aHUS) skyldes som regel en erhvervet eller medfødt dysregulation af den alternative komplementvej. Desuden ses aHUS ved en række andre tilstande, der er associeret med endotelskade i nyrenes kar.

4. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 2007;12:11-9.
5. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:681-90.
6. Fuge R, Bird JM, Fraser A et al. The clinical features, risk factors and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2001;113:58-64.
7. Amirlak I, Amirlak B. Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:213-8.
8. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 2006;77-78:5-22.
9. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS et al. Non-enteropathic hemolytic uraemic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004;43:976-82.
10. Valavaara R, Nordman E. Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. *Cancer* 1985;55:47-50.
11. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004;100:2664-70.
12. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007;40:709-19.
13. Gøtze JP, Hillarp A, Lindblom A et al. ADAMTS-13: Aktør og markør ved trombotisk trombocytopenisk purpura. *Ugeskr Læger* 2008;170:2446-9.
14. Karpman D. [Hemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. New discoveries about EHEC, complement mutation and ADAMTS13]. *Lakartidningen* 2008;105:1096-101.
15. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94.
16. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-7.
17. Groot E, de Groot PG, Fijnheer R et al. The presence of active von Willebrand factor under various pathological conditions. *Curr Opin Hematol* 2007;14:284-9.
18. van den Born BJ, van der Hoeven NV, Groot E et al. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension* 2008;51:862-6.
19. Jubinsky PT, Moraille R, Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a newborn. *J Perinatol* 2003;23:85-7.
20. Franchini M, Montagnana M, Targher G et al. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:787-97.
21. Dong JF, Cruz MA, Aboulfatova K et al. Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions. *Thromb Haemost* 2008;99:586-93.
22. Allanby KD, Huntsman RG, Sacker LS. Thrombotic microangiopathy. Recovery of a case after heparin and magnesium therapy. *Lancet* 1966;1:237-9.
23. Goldwater PN. Treatment and prevention of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection and hemolytic uraemic syndrome. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:653-63.
24. Kavanagh D, Richards A, Fremeaux-Bacchi V et al. Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uraemic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:591-6.
25. Klein PJ, Bulla M, Newman RA et al. Thomsen-Friedenreich antigen in haemolytic-uraemic syndrome. *Lancet* 1977;2:1024-5.
26. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN et al. Hemolytic uraemic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2097-103.
27. Starr M, Bennett-Wood V, Bigham AK et al. Hemolytic-uraemic syndrome following urinary tract infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1998;27:310-5.
28. Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 1998;13:16-9.
29. Manea M, Kristoffersson A, Schneppenheim R et al. Podocytes express ADAMTS13 in normal renal cortex and in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007;138:651-62.
30. Manea M. ADAMTS13 in health and disease, with special reference to thrombotic thrombocytopenic purpura. Lund: Lund University, 2007.
31. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007;14:520-5.
32. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006;132:125-37.
33. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006;95:401-13.
34. Brunsell SJ, Tusold A, Benjamin S et al. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007;17:17-35.
35. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932-7.
36. Werner TL, Agarwal N, Carney HM et al. Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am J Hematol* 2007;82:295-8.
37. Waters AM, Kerecuk L, Luk D et al. Hemolytic uraemic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007;151:140-4.
38. Ricklin D, Lambris JD. Complement-targeted therapeutics. *Nat Biotechnol* 2007;25:1265-75.

Livstruende abscedering af halsglandeltuberkulose

Reservelæge Jens Geelmuyden Fleischer & overlæge Anette Drøhse Kjeldsen

KASUISTIK

Odense Universitets-hospital, Øre-næse-halskirurgisk Afdeling F

SYGEHISTORIE

En yngre nepalesisk mand blev indlagt akut via egen speciallæge på Øre-næse-halskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, på mistanke om ond-artet sygdom i skjoldbruskkirtlen, idet man fandt, at patienten havde en 7 × 7 × 5 cm stor rødlig hævelse på halsens forside (**Figur 1**). Ultralydsundersøgelse viste en mediant placeret halsabsces, som blev bekræftet af en computertomografi (CT) samme dag. CT viste en 8 × 9 × 5 cm stor median halsabscess, der strakte sig ned bag sternum til 2 cm over carina og således udfyldte det meste af mediastinum superius. Patienten havde på indlæggelsestidspunktet befundet sig i Danmark i fem måneder og havde igennem et

par måneder inden indlæggelsen bemærket en tiltagende hævelse på forsiden af sin hals. Hastigheden på væksten var inden for de sidste par uger accelereret yderligere, og der var ligeledes tilkommet ømhed i området. Patienten havde inden indlæggelsen forsøgt at behandle sig selv med perorale antibiotika, som han havde fået af en ven. Der var følgesymptomer i form af periodevis svimmelhed, feberfølelse samt tør hoste, men ingen klager over vægttab eller nattesved. Patienten havde indtil da stort set været sygdomsfri i sit hjemland. Ved den akutte operation blev abscessen incideret, og der blev initielt fjernet 50 ml pus. Med anvendelse af mediastinoskop kunne abscessen i mediastinum superior tømmes for pus. Man fandt