

Alvorlig blødning ved systemisk lupus erythematosus kompliceret med lupusantikoagulans-hypoprotrombinæmisyndromet

Konstitueret overlæge Jytte Engelsen,
afdelingslæge Susan M. Nielsen & overlæge Sixtus Thorsen

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling KB,
Diagnostisk Center og Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik II

Antifosfolipidantistoffer (APA) er en heterogen population af autoantistoffer, der reagerer med neoepitoper på plasma-proteiner (hyppigst β_2 -glykoprotein I og protrombin) bundet til fosfolipid [1]. Nogle reagerer med β_2 -glykoprotein I bundet til kardioprotein (kardioproteinantistoffer, CA) og påvises med *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), mens andre hæmmer den fosfolipidbetingede stimulation af koagulationskaskaden (lupusantikoagulans, LA) og påvises med

fosfolipidafhængige koagulationsanalyser. Antifosfolipid-syndromet (APS) er karakteriseret ved længerevarende tilstedeværelse af APA ledsaget af mindst en tromboembolisk episode og forekommer i en primær uden tilgrundliggende sygdom og i en sekundær form, som relativt hyppigt er en komplikation i forbindelse med systemisk lupus erythematosus (SLE). Sjældent er APS domineret af øget blødnings-tendens pga. autoantistof rettet mod frit protrombin [2]. Her omtales et sådant tilfælde.

Sygehistorie

En 15-årig pige med fem måneder varende symptomer på SLE blev indlagt på et sygehus med svær anæmi, svært forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), nedsat faktor II + VII + X-aktivitet, trombocytopeni og påvirket nyrefunktion

Tabel 1. Resultater af analyse af koagulationsparametre og kardioproteinantistof, immunglobulin G og immunglobulin M. Første og anden værdi i rubrikker med data for Faktor VIII, IX, XI og XII er bestemt på prøver i henholdsvis standardfortynding og yderligere fortyndet fire gange inden analyse. I tilfælde, hvor kun en værdi er anført, er aktiviteten af koagulationsfaktorer bestemt i standardprøvefortynding.

Systemkomponent	Dato					Referenceinterval enhed
	12. april	15. april	17. april	22. april	06. maj	
B-hæmoglobin (Fe)	4,6	5,3	5,3	5,2	4,9	7,0-10,0 mmol/l
B-trombocytter	98	143	227		176	150-400 mia./l
P-aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) P-APTT efter tilsætning af lige dele normal plasma	105	58 63	41	29	27	23-35 s
P-faktor II + VII + X (koagulation)	0,35	0,49	0,44	0,89	1,21	>0,70 arb.enh./l
P-faktor II (koagulation)	0,08	0,12	0,10	0,44	0,96	0,70-1,46 kIU/l
P-faktor II antigen ^a	0,09		0,09			0,70-1,46 kIU/l
P-faktor II-antistof	0		0			0 kBet.U/l
P-faktor VII (koagulation)		0,83				0,67-1,49 kIU/l
P-faktor X (koagulation)		1,03				0,70-1,52 kIU/l
P-faktor V (koagulation)		0,99				0,52-1,50 kIU/l
P-faktor VIII (koagulation) Prøve fortyndet 1:4	0,10	0,19 0,64				0,50-1,49 kIU/l
P-faktor IX (koagulation) Prøve fortyndet 1:4	0,05	<0,05 0,08		0,30 1,36		0,55-1,63 kIU/l
P-faktor XI (koagulation) Prøve fortyndet 1:4		0,05 0,12	0,09 0,24			0,67-1,27 kIU/l
P-faktor XII (koagulation) Prøve fortyndet 1:4		0,05 0,12	0,28 0,44			0,52-1,64 kIU/l
S-kardioproteinantistoffer (CA), immunglobulin G ^b		>100			50	<15 U/ml
S-CA, immunglobulin M ^b		55			28	<15 U/ml

a) Målt med Laurells elektroimmunanalyse. b) Udført på Statens Serum Institut med ELISA.
kIU = kilo International Units; kBet.U = kilo Bethesda Units.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

med proteinuri. Hun havde forinden haft kraftig menstruationsblødning i to uger og intermitterende næseblødning i en uge. Hun fik to portioner erythrocytsuspension (SAGM) og blev derefter overflyttet til H:S Rigshospitalet. Her var B-hæmoglobin, trombocytal, APTT og faktor II + VII + X fortsat abnorme (**Tabel 1**, 12. april). Direkte antihumanglobulintest (DAT) viste svagt positivt resultat, men reticulocytal og laktatdehydrogenase (LD) var normale. Baseret på klassifikationskriterier fra American College of Rheumatology blev diagnosen SLE og lupusnephrit (WHO-grad IV) verificeret. Supplerende undersøgelser viste, at de abnorme værdier for APTT og faktor II + VII + X skyldtes LA og autoantistof mod frit protrombin (Tabel 1, Diskussion). Desuden var værdierne for CA forhøjede. Kortikosteroid (CS)-behandling blev straks påbegyndt (først peroralt og siden kombineret med intermitterende højdosis intravenøs (i.v.) pulsbehandling) og blev suppleret med 310 g SAGM, rekombinant faktor VIIa (eptacog alfa (activated)) 180 µg/kg i.v., gentaget efter toenhalf time samt tre dages behandling med tranexamsyre. Blødningen ophørte det første døgn, og koagulationsparametrene normaliseredes inden for få uger med svind af LA og hypoprotrombinæmien. CS-behandlingen blev efter toenhalf uge suppleret med intermitterende i.v. cyclofosfamidbehandling. Patienten var stadig anæmisk, hvorfor man to, fire og otte uger efter indlæggelsen gav henholdsvis 286, 599 og 540 g SAGM, hvilket øgede B-hæmoglobin med 1,8-2,3 mmol/l fra 4,4-4,9 mmol/l. Efter to måneder var B-hæmoglobintallet normalt eller kun let nedsat.

Diskussion

LA kompliceret med hypoprotrombinæmi kan ses ved SLE, men også efter infektioner [3]. Forlænget APTT og nedsat faktor II + VII + X-aktivitet bør give mistanke om diagnosen. I henhold til internationale kriterier (4) var påvisning af LA hos vores patient baseret på: 1) manglende korrektion af forlænget APTT efter blanding med lige dele normalplasma, 2) korrektion af forlænget Russells slangegiftinduceret plasma-koagulationstid (IL-test LAC screen) efter tilsætning af overskud af fosfolipid (IL test LAC Confirm) (undersøgt den 12. april og den 17. april; jf. Tabel 1) og 3) aktivitetsstigning af koagulationsfaktorer (VIII, IX, XI og XII), når prøverne blev fortyndet inden analyse. De lave værdier før fortynding skyldtes ikke mangel på de respektive faktorer, men at LA hæmmede den stimulerende effekt af fosfolipid på koagulationskaskaden. Værdistigningerne efter fortynding skyldtes øget fosfolipid/LA-ratio i testsystemerne og heraf følgende reduktion af LA's hæmmende effekt. Evidens for faktor II-antistof var baseret på påvisning af dels ligelig nedsættelse af antigenkoncentration og aktivitet af faktor II, dels at den nedsatte faktor II + VII + X-aktivitet var forårsaget af selektiv nedsættelse af faktor II-aktivitet. Faktor II-antistof kunne ikke påvises med analyse baseret på måling af antistoffets hæmning af faktor II's aktivitet (Bethesda-analysen), formentlig

fordi antistoffet dels elimineredes i kompleks med faktor II, og dels ikke påvirkede faktor II's aktivitet [2].

Behandlingens hovedformål var blokering af antistofdannelsen [2, 3]. Som i det aktuelle tilfælde opnås der ofte god effekt af CS i løbet af få uger. I resistente tilfælde kan man supplere med cyclofosfamid, andre cytostatika eller med humant immunglobulin. Ved alvorlig blødning er det vigtigt, at man ud over SAGM giver frisk frosset plasma eller protrombin-komplekskoncentrat for at korrigere hypoprotrombinæmien. Behandling med eptacog alfa (activated) kan overvejes ved svigtende virkning af substitutionsterapi. Der er rapporteret om hæmostase efter indgift af eptacog alfa (activated) hos en enkelt patient [5]. I det aktuelle tilfælde varede anæmien i over to måneder, selv om blødningen ophørte i første indlæggelsesdøgn, og koagulationsparametrene blev normaliseret inden for få uger. Den vedvarende anæmi skyldtes formentlig knoglemarvspåvirkning. Hæmolyse var næppe en væsentlig faktor, da reticulocytal og LD var normale, og da DAT kun var svagt positiv.

Korrespondance: Jytte Engelsen, Københavns Amts Trombosecenter, Klinisk Biokemisk Afdeling, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: jyen@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 29. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Galli M, Luciani D, Bertolini G et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibody in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
2. Galli M, Barbui T. Antiprotrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 1999;93: 2149-57.
3. Baca V, Montiel G, Meillon L et al. Diagnosis of lupus anticoagulant in the lupus anticoagulant-hypoprotrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002;71:200-7.
4. Brandt JT, Triplett DA, Alving B et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90.
5. Holm M, Andreasen R, Ingerslev J. Management of bleeding using recombinant factor VIIa in a patient suffering from bleeding tendency due to a lupus anticoagulant-hypoprotrombinemia syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82: 1776-8.