



DEN INTEGRATIVE ANALYSESTRATEGI

En hypotese opstilles med udgangspunkt i en velfunderet biologisk og klinisk antagelse.

Et antal patienter med relevante karakteristika i forhold til hypotesen identificeres i databasen med henblik på at besvare spørgsmålene.

Disse patienters retrospektive kliniske forløbsdata udtrækkes sammen med de rå datafiler for hver enkelt global profil og dertilhørende laboratorie- og biobankinformationer.

Det sikres, at alle data er genereret og håndteret under de samme forudsætninger i laboratoriet og biobanken, så de er sammenlignelige og ikke risikerer at afspejle tekniske variationer frem for reelle biologiske forskelle.

Data analyseres ved hjælp af bioinformatiske og biostatistiske analyseteknikker, og resultaterne giver dernæst anledning til en klinisk fortolkning.

Konklusionerne fra den integrative analyse omsættes til en automatiseret algoritme, som objektivt kan bestemme den enkelte patients diagnose, prognose eller behandlingseffekt ud fra en vævsprøve.

Algoritmens brugbarhed afprøves prospektivt i klinikken via et fase I-IV-studium.

for molekylær medicin, datalogi, bioinformatik og statistik. Prioriteres disse kompetencer, er der på længere sigt potentiale for udvikling af nye alortime-baserede, diagnostiske, prognostiske og prædiktive metoder.

Vi forventer i løbet af 2-3 år at have indsamlet detaljeret information omkring subgrupper af patienter med maligne lymfomer, leukæmier og myelomatose, som vil tillade etablering af nye algoritmer. Disse algoritmer vil blive valideret gennem kliniske fase I-IV studier [20] og implementeret i klinisk praksis. Lykkes dette, vil vi komme til at opleve et sundhedsfagligt paradigme skift.

KORRESPONDANCE: Hans E. Johnsen, Hæmatologisk Afdeling, Forskningshus, Sdr. Skovvej 15, 9000 Aalborg. E-mail: haej@rn.dk.

ANTAGET: 29. januar 2010.

FØRST PÅ NETTET: 5. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Turing AM. Computing machinery and intelligence. *Mind* 1950;59:433-60.
2. Margalit O, Somech R, Amariglio N et al. Microarray-based gene expression profiling of hematologic malignancies: basic concepts and clinical applications. *Blood Rev* 2005;19:223-34.
3. Orfao A, Ruiz-Arguelles A, Lacombe F et al. Flow cytometry: its applications in hematology. *Haematologica* 1995;80:69-81.
4. Unwin RD, Whetton AD. How will haematologists use proteomics? *Blood Rev* 2007;21:315-26.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.
6. Wright G, Tan B, Rosenwald A et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9991-6.
7. Potti A, Dressman HK, Bild A et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med* 2006;12:1294-300.
8. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:6333-8.
9. Marcucci G, Radmacher MD, Mahary K et al. MicroRNA expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1919-28.
10. Coombes KR, Wang J, Baggerly KA. Microarrays: retracing steps. *Nat Med* 2007;13:1276-7.
11. Ambrosone CB, Nesline MK, Davis W. Establishing a cancer center data bank and biorepository for multidisciplinary research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1575-7.
12. Ennis DP, Pidgeon GP, Millar N et al. Building a bioresource for esophageal research: lessons from the early experience of an academic medical center. *Dis Esophagus* 2009, 15. april (Epub ahead of print).
13. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326:41-4.
14. Magid E, Jørgensen PE, Jørgensen LG et al. Klaringsrapporterne 1996-2001. *Ugeskr Læger* 2004;166:1664-6.
15. Rud B, Matzen P, Hilden J. Mål for diagnostiske tests ydeevne. *Ugeskr Læger* 2005;167:3018-22.
16. Minimum Information about a flow cytometry experiment. *MIFlowCyt* 1.0. <http://flowcyt.sourceforge.net/miflowcyt/> (1. marts 2010).
17. MIAPE: The Minimum Information About a Proteomics Experiment. <http://www.psdev.info/index.php?q=node/91> (1. marts 2010).
18. Brazma A, Hingamp P, Quackenbush J et al. Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data. *Nat Genet* 2001;29:365-71.
19. Steen Loiborg, Karen Brøndum-Nielsen, Camilla Daasnes et al. Redegørelse om biobanker – Forslag til retlig regulering af biobanker inden for sundhedsområdet, Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Betænkning 1414, 2002.
20. Johnsen HE, Lanza F. Clinical validation – the final step in translational medicine! From CD34 enumeration to probability estimation of autograft quality. *J Biol Regul Homeost Agents* 2002;16:270-1.

Purpura fulminans

Reservelæge Karina Jordan & afdelingslæge Kim Kristensen

KASUISTIK

Rigshospitalet,
Pædiatrisk Klinik

Purpura fulminans (PF) er en tilstand med hastigt progredierende hæmoragisk hudnekrose grundet småkarstrombose, der er udløst af dissemineret intravaskulær koagulation [1]. Tilstanden involverer oftest ekstremiteterne symmetrisk, og kun sjældent ses trombosering, der involverer viscera og centralnervesystemet [1, 2]. PF kan ses ved medfødt mangel på protein S eller C, men hyppigere er den udløsende årsag sepsis forårsaget af meningokokker eller gruppe

A-streptokokker. Medvirkende faktorer kan være faktor V Leiden-mutation [2], protrombin G 20210A-polymorfisme, antitrombin III-mangel og antikardiolipinantistoffer.

SYGEHISTORIE

En tidligere rask femårig dreng, som debuterede med variceller otte dage forinden, overflyttedes fra et lokalt sygehus på grund af hastigt progredierende pur-

pura (**Figur 1**). Ved indlæggelsen var patienten dyspnøisk, takykardisk og bevidsthedspåvirket. Han havde smerter, og der var store blåsorte ekkymoser fra lænden og distalt til og med tærne samt en enkelt håndfladestor ekkymose på venstre overarm. Fødderne var kolde og cyanotiske, men ved duplexskanning fandtes åbne og kompressible vener samt pulsation i arterierne. Der var på dette tidspunkt ingen mistanke om kompartmentsyndrom.

Paraklinisk fandtes svær anæmi med hæmoglobin på 2,6 mmol/l, neutrofil granulocytose og forhøjet C-reaktivt protein. Han havde moderat trombocytopeni og let forlænget aktiveret partiel trombotoplastintid, mens antitrombin-3, *international normalized ratio* og fibrinogen alle var normale. D-dimer var forhøjet, og protein C og protein S var umålelige. Desuden fandtes forhøjet carbamid, urat, laktatdehydrogenase og myoglobin.

Han blev behandlet med ilttilskud, transfusion af blod, friskfrosset plasma, forceret diurese, lavmolekylært heparin, immunoglobulin 1 g/kg intravenøst administreret gennem to på hinanden følgende dage, methylprednisolonsuccinat 2 mg/kg/døgn samt meropenem. Halvandet døgn efter overflyttelsen udvikledes kompartmentsyndrom, hvilket nødvendiggjorde bilateral fasciotomi af crus. Desuden suppleredes behandlingen med metronidazol.

Tilstanden stabiliseredes, og efterfølgende blev patienten behandlet med lavmolekylært heparin, methylprednisolon og antibiotika, men trods dette udvikledes nekrose af begge fødder, hvilket førte til bilateral crusamputation godt to måneder efter sygdomsdebut. Protein C normaliseredes inden for to døgn, mens frit protein S først var inden for normalområdet efter to måneder.

DISKUSSION

PF er en sjælden komplikation til variceller. Tilstanden skyldes udvikling af autoantistoffer mod protein S, som er en kofaktor til aktiveret protein C [3]. Komplekset af protein C og protein S degraderer aktiveret faktor VIIIa og Va. Derved svækkes den prokoagulerende aktivering af faktor X og protrombin. Ved mangel på protein S fungerer det antikoagulerende kompleksprotein S+C ikke. Dette fører til en situation med markant øget tromboetendens [1]. Hudblødningerne optræder i forbindelse med karskader.

Ved indlæggelsen var patienten såvel kredsløbs- som bevidsthedspåvirket formentlig som følge af hyperakut udviklet svær anæmi pga. udbredt intravaskulær trombedannelse. Han var således i akut livsfare.

Behandlingsstrategien tog sigte på at sikre sufficient oxygenering af vævene, rette kredsløbet op,



FIGUR 1

Purpura fulminans hos femårig.



bremse antistofproduktionen mod protein S, forhindre yderligere trombedannelse samt at substituere de manglende antikoagulanter. Desuden sigtede behandlingen på at forhindre sekundær bakteriel infektion samt at forebygge renale komplikationer som følge af den udbredte vævsskade. Sygdommens progression stoppede på behandlingen, men da patienten endte med bilateral crusamputation, kan det diskuteres, om vi burde have forsøgt trombolyse for at opløse de udbredte tromber eller plasmaferese for at fjerne autoantistofferne. Højere dosis af steroid var også en mulighed, hvilket er gjort i andre tilfælde f.eks. 30 mg/kg/dag i en uge, som blev nedtrappet med ti mg/kg/dag hver efterfølgende uge for at ende med to mg/kg/dag [3]. Der er i litteraturen ikke beskrevet anvendelse af trombolyse ved variceludløst PF, og kun få har udført plasmaferese. Behandlingen baserer sig på empiri, da der på grund af sygdommens sjældne forekomst ikke foreligger egentlige studier, men der synes at være en generel enighed om at bruge ovennævnte behandlingsmodaliteter [1, 4-5]. Dog er der ikke konsensus om hverken doseringer eller varighed af brugen af de enkelte farmakologiske grupper. Dette kan være medvirkende til de varierede behandlingsresultater. Selv om variceludløst PF er sjælden, er det vigtigt at kende tilstanden, da hurtigt iværksat behandling er livreddende, og patienten herved måske kan undgå amputation.

KORRESPONDANCE: Karina Jordan, Pædiatrisk Klinik, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: jordan.karina@gmail.com

ANTAGET: 18. november 2009

FØRST PÅ NETTET: 29. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans: Diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 1999;104:202-7.
2. Woods CR, Johnson CA. Varicella purpura fulminans associated with heterozygosity for faktor V Leiden and transient protein S deficiency. *Pediatrics* 1998;102:1208-10.
3. Josephson C, Nuss R, Jacobsen L et al. The varicella-autoantibody syndrome. *Pediatr Res* 2001;50:345-52.
4. Dogan M, Acikgoz M, Bora A et al. Varicella-associated purpura fulminans and multiple deep vein thromboses: A case report. *J Nippon Med Sch* 2009;76:165-8.
5. Campanelli A, Kaya G, Ozsahin AH et al. Purpura fulminans in a child as a complication of chickenpox infection. *Dermatology* 2004;208:262-4.