

Fatal hæmofagocytisk lymfocytose og mononukleose hos en patient med colitis ulcerosa

Charlotte Juul Ingvardsen¹, Vibe Cecilie Ballegaard² & Preben Homøe¹

Hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) er en sjælden, formentlig underdiagnosticeret sygdom, der er karakteriseret ved immunologisk hyperinflammation [1]. Kardinalsymptomerne er feber, leverpåvirkning, cytopeni og hæmofagocytose. Andre manifestationer er lymfadenitis, ødemer, symptomer fra centralnervesystemet (CNS) og i svære tilfælde multiorgansvigt [2]. Den årlige incidens er angivet til at være 1/800.000 [3]. HLH inddeles i en primær genetisk form og en sekundær form, som udløses af infektion, autoimmun sygdom, immunsuppression eller malignitet. Sekundær HLH udløses hyppigst af Epstein-Barr-virus (EBV).

SYGEHISTORIE

En 22-årig mand med colitis ulcerosa og i behandling med azathioprin blev indlagt på et lokalt sygehus på mistanke om mononukleose. Sygdommen var begyndt to uger forinden i form af feber og halssmerter, og patienten var gennem en uge blevet behandlet med penicillin og metronidazol uden effekt. Ved indlæggelsen var der knoglemarvssuppression (hæmoglobin 7,9 mmol/l, leukocytter $2,3 \times 10^9/l$ og trombocytter $89 \times 10^9/l$). Fire måneder før indlæggelsen var knoglemarvsfunktionen normal. Patienten blev udskrevet efter en dags indlæggelse med pausering af azathioprin, men blev tre dage senere genindlagt med forværret almentilstand. Der blev konstateret mononukleose med svært hypertrofiske tonsiller, og patienten blev henvist til Øre-næse- og halskirurgisk Klinik, Rigshospitalet, med henblik på akut tonsillektomi. På grund af stridor blev han intuberet og overflyttet til Intensiv Afdeling, Rigshospitalet, (dag et). Han var cerebralt påvirket, højfebril, med universel glandelsvulst og svær knoglemarvssuppression (hæmoglobin 5,9 mmol/l, leukocytter $1,1 \times 10^9/l$ og trombocytter $29 \times 10^9/l$). Tilstanden blev tolket som sekundær bakteriel infektion til mononukleose hos en immunsupprimeret patient, og behandling med bredspektrede antibiotika (meronem, ciproxin og metronidazol) samt granulocytokolonistimulerende faktor (knoglemarvsstimulation) blev påbegyndt. Dag to fik patienten akut respiratorisk distressyndrom og dissemineret intravaskulær koagulation. Han havde biokemisk svært forhøjet ferritinniveau (12.300 mikrogram/l) og forhøjet triglyceridniveau (2,31 mmol/l), hvilket sammen med knoglemarvssuppression og he-

patosplenomegali udløste diagnosen HLH (Tabel 1). Der blev påbegyndt behandling med immunkemoterapi i overensstemmelse med de terapeutiske retningslinjer for HLH. En knoglemarvsbiopsi taget på dag fire understøttede diagnosen. Under indlæggelsen var patienten i kontinuerlig behandling med bredspektret antibiotika og i systemisk svampebehandling. Der var talrige tilsyn fra hhv. Hæmatologisk, Øre-næse-halskirurgisk, Gastrokirurgisk og Mikrobiologisk Afdeling. Patienten fik undervejs pneumomediastinum/pericardium, ascites, begyndende nyresvigt og gastrointestinal blødning. Under indlæggelsen blev der udført tonsillektomi og trakeotomi. På trods af intensiv behandling døde patienten på 17.-dagen efter fund af nekrotisk henflydende øsofagus. Antallet af kopier ved EBV-PCR (virus-load), som afspejler prognosen ved EBV-HLH, var 840.000 kopier/ml på dag to, 33 mio. kopier/ml på dag fire og 57 mio. kopier/ml på dag ti. Immundefektudredning udelukkede primær/genetisk årsag til HLH.

DISKUSSION

Sygehistorien understreger vigtigheden af tidlig diagnostik og behandling af patienter med HLH, da overlevelsen derved øges signifikant [4]. Dødsfald på

KASUISTIK

1) Øre-næse- og halskirurgisk Klinik, Rigshospitalet
2) Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet



TABEL 1

Diagnostiske *guidelines* for hæmofagocytisk lymfocytose [2].

Diagnosen HLH stilles, såfremt et eller to af følgende kriterier er opfyldt:

1. Molekylær diagnose forenelig med HLH (PRF-mutationer, SAP-mutationer, MUNC13-4-mutationer)
2. Fem ud af otte af følgende kriterier:

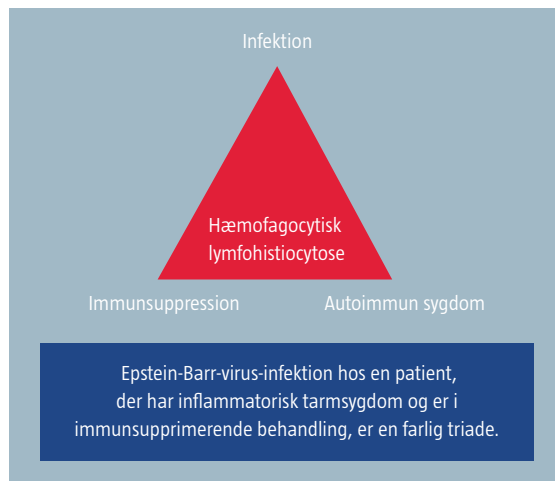
Klinisk	Feber Splenomegali
Biokemisk	Cytopeni (involverende minimum to cellelinjer, hæmoglobin ≤ 9 g/dl, trombocytter $< 100 \times 10^9/l$, neutrofile granulocytter $< 1 \times 10^9/l$) Forhøjet triglyceridniveau (≥ 265 mg/dl) og/eller lavt fibrinogenniveau (≤ 150 mg/dl) Forhøjet ferritinniveau (≥ 500 mikrogram/l)
Histopatologi	HLH uden evidens for malignitet
Biologiske markører	Lav eller fraværende NK-celle/cytotoksicitet Forhøjet CD25-niveau (IL-2R α -kæde (≥ 2.400 U/ml))

CD25 = cluster of differentiation; HLH = hæmofagocytisk lymfocytose; IL = interleukin; NK = natural killer.



FIGUR 1

Risikofaktorer for udvikling af sekundær hæmfagocytisk lymfocytose.



grund af HLH hos patienter, der er i immunsupprimerende behandling, er tidligere beskrevet [5]. Tidlig diagnostik er vanskelig på grund af sygdommens sjældenhed og varierende kliniske manifestationer. Symptomerne ved HLH kan forveksles med andre tilstande, der er karakteriseret ved immunaktivering. De kan initialt ligne symptomerne ved mononukleose, hvilket yderligere vanskeliggøres af, at netop

EBV-infektion kan udløse HLH som i denne sygehistorie. Diagnostiske kriterier kan ikke altid opfyldes i den tidlige fase, hvorfor relevante undersøgelser må gentages. De vigtigste biokemiske markører er cytopeni, svært forhøjet ferritin-, forhøjede triglycerid- og lavt fibrinogenniveau. Behandlingen er en hæmatologisk specialisopgave, og de diagnostiske- og terapeutiske retningslinjer er beskrevet af The Histiocyte Society i HLH-2004 protokollen. Allogen stamcelletransplantation anbefales ved genetisk HLH, recidiverende eller refraktær sygdom trods intensiv immunkemoterapi samt ved CNS-involvering. Sygehistorien illustrerer endvidere, at man hos patienter med risikofaktorer som immunsupprimerende behandling, autoimmun sygdom, EBV/cytomegalovirusinfektion eller malignitet bør overveje HLH ved feber og påvirket almentilstand (**Figur 1**).

KORRESPONDANCE: Charlotte Juul Ingvardsen, Øre- næse- og halskirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: ci@dadlnet.dk

ANTAGET: 11. oktober 2011

FØRST PÅ NETTET: 16. januar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-53.
2. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT et al. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 2010;29:93-105.
3. Ishii E, Ohga S, Imashuku S et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007;86:58-65.
4. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:35-9.
5. Guyen YN, Andreoletti L, Patey M et al. Fatal Epstein-Barr virus primo infection in a 25-year-old man treated with azathioprine for Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2009;47:1252-4.

Ny genteknologisk diagnostik af familiær gastrointestinal stromal tumor

Karin Wadt¹, Mette Klarskov Andersen¹, Thomas v.O. Hansen² & Anne-Marie Gerdes¹

KASUISTIK

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
2) Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet

Gastrointestinale stromale tumorer (GIST) udgør ca. 1% af de gastrointestinale cancers og udvikles fra mesenkymale celler i gastrointestinalkanalen. GIST er primært lokaliseret i ventriklen (60%) og tyndtarmen (20-30%), men kan også forekomme i colon, rectum og sjældent øsofagus. GIST forekommer oftest hos personer i 50-70-årsalderen [1]. Majoriteten af sporadiske GIST har somatisk (erhvervet) mutation i c-kit (85-90%) eller *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFR- α) (3-5%). c-kit er et protoonkogen, og både c-kit og PDGFR- α koder for transmem-

brane tyrosinkinaser. Behandling af patienterne med tyrosinkinaseinhibitorer har forbedret prognosen betydeligt [2]. Tumorer med c-kit-protein-ekspression er CD117-positive, og mutationsanalyse af tumornæv er en rutineanalyse. Tidligere blev GIST ofte forvekslet med leiomyomer.

Man ser sjældent familiær GIST med autosomal dominant arvegang, hvor der findes *germ line* (medfødt) mutation i c-kit eller PDGFR- α . Der er beskrevet 20 familier med mutation i c-kit og tre med mutation i PDGFR- α [3] (**Tabel 1**).