

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

**Summary**

Bente Bækholm Poulsen:

**A case of primary peritoneal carcinoma.**

Ugeskr Læger 2003;165:2000-1.

A case of a 62-year-old woman with perforation of the colon caused by primary peritoneal cancer is described. The diagnosis and its relation with c. ovarii is discussed.

Reprints not available. Correspondence: Bente Bækholm Poulsen, Apoteker-vænget 10, DK-6000 Kolding.

Antaget den 20. februar 2003.

Sygehus Fyn Svendborg, Gynækologisk-Obstetriske Afdeling D.

**Litteratur**

1. Chu CS, Menzin AW, Leonard DG et al. Primary peritoneal carcinoma: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:323-35.
2. Ordonez NG. Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1203-14.
3. Eltabbakh GH, Werness BA, Piver S et al. Prognostic factors in extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:230-9.
4. Nishimura M, Wakabayashi M, Hashimoto T et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum: analysis of clonality of peritoneal tumors. *J Gastroenterol* 2000;35:540-7.

# Pure red cell-aplasi udviklet under erythropoietinbehandling

## Komplet remission under immunosupprimerende terapi

Thomas Høj-Hansen, Anne M. Falensteen Lauritzen & Per Boye Hansen

For nylig er der beskrevet flere tilfælde med svær transfusionskrævende anæmi under behandling med rekombinant humant erythropoietin (EPO) til patienter med kronisk nyreinsufficiens [1-3]. Hos mange af disse patienter er der fundet EPO-antistoffer, og knoglemarvsundersøgelser har vist udvikling af *pure red cell*-aplasi. Antistofferne menes dannet som følge af selve behandlingen med EPO. Efter seponering af EPO er anæmien bedret hos de fleste patienter trods den terminale nyresygdom. I det følgende beskrives et tilfælde af *pure red cell*-aplasi, der opstod under EPO-behandling, hvor patienten igen fik normal knoglemarvsfunktion under immunosuppressiv behandling. Denne komplikation til EPO er ikke tidligere beskrevet i Danmark.

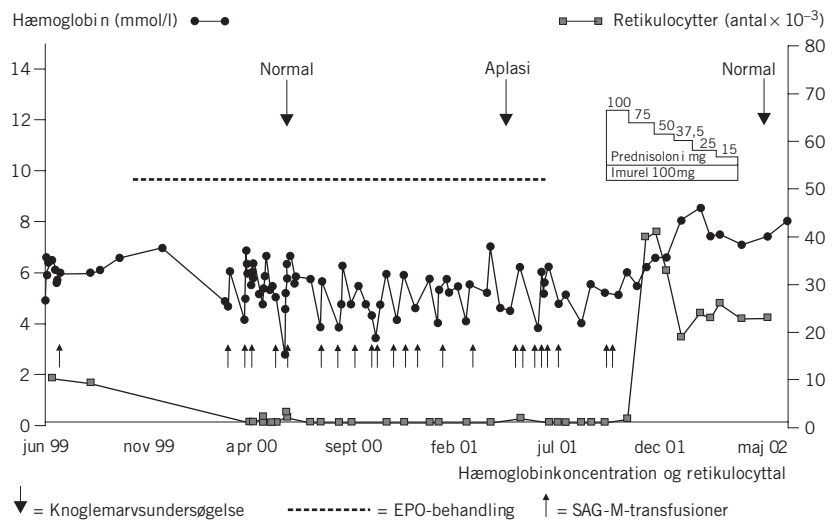
**Sygehistorie**

En 62-årig mand blev indlagt i juni 1999 med diagnoserne anæmi og diabetisk nefropati. Patienten havde haft type 1-diabetes mellitus siden 1977. Hb var på 6,5 mmol/l, middelcellevolumen på 86, retikulocytal på  $10 \times 10^{-3}/l$ , leukocytal på  $6,9 \times 10^9/l$ , trombocytal på  $302 \times 10^9/l$ , kreatinin på 397  $\mu\text{mol/l}$  og carbamid på 33,7 mmol/l. Patienten blev i juli 1999 henvist til nefrologisk afdeling mhp. dialyse. I september 1999 påbegyndtes behandling med EPO (epoetin alfa), 2.000 IE  $\times$  1/uge, hvilket initialt medførte en stigning i Hb

fra 6,1 til 7,0 mmol/l (**Fig. 1**). Efterfølgende faldt Hb, og patienten var i marts og april 2000 indlagt til optransfundering pga. svær anæmi med Hb på henholdsvis 4,9 og 4,2 mmol/l. Pga. stigende nyreparametre påbegyndtes der peritonealdialyse i april 2000, og EPO-behandlingen blev øget til 4.000 IE  $\times$  2/uge. En knoglemarvsundersøgelse på dette tidspunkt viste normale forhold. EPO-dosissen blev yderligere øget til 10.000 IE  $\times$  3/uge, og der var alligevel behov for blodtransfusion i gennemsnit hver 3.-4. uge. Efter oprettelse af dialyseafsnit blev patienten hjemtaget til videre kontrol på lokalt sygehus i september 2000. Der var vedvarende retikulocytopeni på  $0-1 \times 10^{-3}$ , og en ny knoglemarvsundersøgelse efter 20 måneders EPO-behandling viste *pure red cell*-aplasi, idet der var manglende erythropoiese i en jernrig knoglemarv med livlig myelopoiese. Antistofundersøgelse for Hepatitis B- og C-virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus samt parvovirus B19 var alle negative. Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri blev udelukket ved flowcytometrisk undersøgelse. Ved CT af thorax blev der ikke påvist tymom. EPO-behandlingen blev herefter seponeret, og i oktober 2001 påbegyndtes immunosupprimerende behandling med tbl. azathioprin 100 mg daglig og tbl. prednisolon 100 mg daglig. Under denne behandling blev der hurtigt registreret retikulocytose, og Hb steg over fire måneder fra 5,2 mmol/l til 8,6 mmol/l under pred-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Fig. 1. Hb- og retikulocytetal hos en patient, som fik *pure red cell-aplasi* under EPO-behandling.



nisolonaftapning til 15 mg daglig (Fig. 1). I forbindelse med pneumoni har der forbigående været Hb-fald til 7,2 mmol/l, men der er fortsat retikulocytose på  $23-26 \times 10^{-3}$ . En knoglemarvsundersøgelse efter knap syv måneders immunosupprimerende behandling viste normoblastær erythropoiese, hvor den erytroide cellepopulation udgjorde 50% af det hæmatopoietiske væv. Der er ikke undersøgt for EPO-antistoffer i aplasiperioden, og efterfølgende er der ikke påvist EPO-antistoffer.

### Diskussion

I litteraturen er der siden 1997 rapporteret om ca. 100 patienter med *pure red cell-aplasi*, som opstod under behandling med EPO [1-3]. Der har i alle tilfælde været tale om patienter med nefrogen anæmi, hvor de fleste er behandlet med EPO af typen epoetin alfa. Hos mange af disse patienter har det været muligt at påvise neutraliserende EPO-antistoffer. I lighed med vores sygehistorie var det karakteristisk, at der efter et initialt godt respons på behandlingen indtrådte svær, transfusionskrævende anæmi trods store EPO-doser. I en opgørelse, hvor 13 patienter havde EPO-antistoffer, responderede seks på immunosupprimerende behandling og blev uafhængige af blodtransfusioner med Hb på 5,3-8,1 mmol/l [1]. I undersøgelsen blev der ikke udført knoglemarvsundersøgelse til dokumentation af partiel eller komplet retablering af erythropoiesen under behandlingen.

Selv om der hos vores patient ikke blev undersøgt for EPO-antistoffer i aplasiperioden, er den mest sandsynlige forklaring, at aplasi af erythropoiesen blev induceret af EPO-behandlingen. Dette understøttes også af det gunstige behandlingsresultat med azathioprin og prednisolon efter seponering af EPO. Trods den sjældne forekomst af *pure red cell-aplasi* under EPO-behandling må man fremover være opmærksom på denne alvorlige komplikation ved et uforklarligt fald i Hb. Dette bør også gælde den voksende gruppe patienter med ikkenefrogen anæmi, som behandles med EPO, og atleter,

som »bloddoper« sig med dette medikament, selv om tilstanden endnu ikke er beskrevet hos disse grupper. Hvis der påvises EPO-antistoffer, tyder foreløbige resultater på, at der er indikation for behandlingsforsøg med immunosuppressiva. Behandling med andre EPO-præparater kan indtil videre ikke anbefales pga. risiko for krydsreaktion [1].

### Summary

Thomas Høi-Hansen, Anne M. Falensteen Lauritzen & Per Boye Hansen:

#### Pure red cell aplasia developed during treatment with erythropoietin. Complete remission during immunosuppressive therapy.

Ugeskr Læger 2003;165;2001-2.

In a patient with chronic renal failure due to diabetes mellitus pure red-cell aplasia developed during treatment with erythropoietin (epoetin alfa). The treatment with erythropoietin was stopped and immunosuppressive therapy resulted in normalisation of the bone marrow function and increase of the Hb level to normal values. Pure red cell aplasia which develops during treatment with erythropoietin has recently been reported in a few other patients with anaemia due to chronic renal failure. Hitherto our patient is the first case reported in Denmark.

Reprints not available. Correspondence to: Per Boye Hansen, Medicinsk Afdeling F, Hillerød Sygehus, DK-3400 Hillerød. E-mail: peboha@fa.dk

Antaget den 12. februar 2003.

Hillerød Sygehus, Medicinsk Afdeling F og Patologisk-Anatomisk Afdeling.

### Litteratur

- Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.
- Prabhakar S, Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol* 1997;47:331-5.
- Gershon SK, Luksenburg H, Coté TR et al. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:1584-6.