

# Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri – en sjelden sykdom med mange ansikter

Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri er en sjelden, ervervet klonal sykdom som rammer hematopoetiske stamceller. Sykdommen er karakterisert ved kronisk intravaskulær hemolyse med hemoglobinuri, og den er ofte assosiert med alvorlige trombotiske komplikasjoner og aplastisk anemi.

Vi presenterer en systematisk gjennomgang av ni pasienter henvist til og fulgt over en periode på mer enn 20 år ved Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet.

Alle pasientene lever, med en foreløpig median observasjonstid på 46 måneder (7–258 måneder). En pasient er nærmest sykdomsfri seks år etter diagnosetidspunktet, og en annen er sykdomsfri ni og et halvt år etter allogen beinmargstransplantasjon med HLA-identisk søskendonor. Tre pasienter har hatt alvorlige trombotiske episoder, og to har utviklet Budd-Chiaris syndrom, til tross for antikoagulasjonsbehandling. Fem pasienter inkludert disse to får antikoagulasjonsbehandling. To pasienter har gjennomført fire graviditeter med normale fødsler av friske barn.

De ni pasientene illustrerer de mange forskjellige kliniske aspektene ved denne sjeldne sykdommen, og viser at prognosen er relativt god med hensyn til overlevelse.

Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri ble første gang beskrevet i 1882 av Strübing (1). Sykdommen er ervervet, og forekommer litt hyppigere hos kvinner enn hos menn. Det er ingen tendens til familiær opphopning. Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri er hyppigst hos yngre og middelaldrende voksne, men kan også sees hos barn og eldre (2, 3). Den klassiske presentasjonsformen er periodevis mørk morgenuri, som skyldes nattlig intravaskulær hemolyse med hemoglobinuri (4).

Sykdommen skyldes en ervervet somatisk mutasjon på hematopoetisk stamcellenivå i genet fosfatidylinositolglykan A (PIG-A). PIG-A-genet er lokalisert på X-kromosomet. Genproduktet er ansvarlig for sammenkoblingen av uridindifosfat-N-acetylglukosamin (UDP) og fosfatidylinositol (PI), som er første trinn i syntesen av glykosylfosfati-

---

**Jakob Dalgaard**

*jakob.dalgaard@rikshospitalet.no*

**Lorentz Brinch**

**Geir E. Tjønnfjord**

Seksjon for blodsykdommer

Medisinsk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

---

Dalgaard J, Brinch L, Tjønnfjord GE.

## Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria – a rare disease with many faces.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 374–8.*

**Background.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal disorder of haematopoietic stem cells causing intravascular haemolysis, haemoglobinuria and occasionally severe venous thrombotic complications. PNH is associated with severe aplastic anaemia.

**Material and methods.** A total of nine patients referred to and followed at Rikshospitalet University Hospital over a period of more than 20 years were evaluated and compared with other patient materials.

**Results.** All patients are alive with a median observation time of 46 months (7–258 months). One patient has only limited clinical signs of PNH six years after diagnosis, one patient underwent allogenic bone marrow transplantation with an HLA-identical sibling and is healthy and free of disease nine and a half years posttransplant. Three patients have experienced severe thrombotic episodes, two with development of Budd-Chiari's syndrome despite anticoagulant treatment. Five patients including these two patients are being treated with anticoagulant therapy. Two patients probably having PNH have gone through pregnancies with normal delivery of healthy children.

**Interpretation.** These nine cases illustrate the many different aspects of this rare disease, including a relatively favorable prognosis with respect to survival.

---

dylinositol (GPI)-ankeret. Det oppstår dermed en feil i syntesen av GPI-ankeret (5). Mange forskjellige mutasjoner er påvist spredt over hele PIG-A-genet (6). De fleste mutasjonene fører til en inaktivering av ekspressjonen av PIG-A-genet og gir dermed komplett mangel på GPI-anker. Noen mutasjoner medfører en partiell inaktivering av PIG-A-genet og kun en delvis mangel på GPI-anker. Man kan ha flere mutasjoner samtidig (7).

Transmembrane cellulære proteiner består av en ekstracellulær del, en transmembrandel og en cytoplasmatiske del. Noen pro-

teiner mangler den cytoplasmatiske og transmembrane del og forankres i stedet til cellemembranen ved hjelp av et GPI-anker. GPI-ankeret fester ca. 20 forskjellige proteiner til cellemembranen. Manglende syntese av GPI-ankeret i hematopoetiske progenitorceller fører til at det dannes kloner av blodceller som helt eller delvis mangler disse proteiner (8, 9). Erytrocytter, leukocyter og trombocytter som tilhører disse klonene mangler blant annet de komplementregulerende proteinene Decay Accelerating Factor (DAF/CD55) og Membrane Inhibitor of Reactive Lysis (MIRL/CD59), som forklarer patogenesen for hemolysen ved paroksyttisk nattlig hemoglobinuri. Når erytrocytter fra disse klonene binder aktivert komplementfaktor C3, inaktiveres komplementfaktor C3 ikke på grunn av mangelen på CD55 og CD59. Komplementkaskaden fortsetter derfor uhindret med danning av det terminale komplementkompleks C5b-9 slik at erytrocyttmembranen blir permeabel og intravaskulær hemolyse er et faktum.

I mange tilfeller dominerer den muterte klonen eller de muterte klonene hematopoesen, men paroksyttisk nattlig hemoglobinuri er ikke en monoklonal sykdom med malignt potensial, snarere er den oligoklonal (10). Det synes dog som de muterte stamcellene enten har en proliferativ fordel og/eller forlenget overlevelse i forhold til normale stamceller (11, 12). Med tiden kan de muterte stamcellene hos noen pasienter miste den proliferative fordel/forlengede overlevelse (brenne ut), og dette kan føre til en remisjon.

Det kan også påvises mangel på GPI-forankrede proteiner på overflaten av granulocytter, monocytter, trombocytter og i noen tilfeller lymfocytter, hvilket bekrefter at den somatiske mutasjonen rammer på hematopoetisk stamcellenivå (13). Mangelen på GPI-forankrede proteiner har ikke like mye å si for overlevelsen av granulocytene og trombocytene som av erytrocyttene (14). Det er beskrevet flere funksjonelle defekter hos granulocytter på grunn av mangel på GPI-anker (15).

## Materiale og metoder

Tabell 1 og 2 viser kort samtlige pasienter som har vært innlagt og behandlet for paroksyttisk nattlig hemoglobinuri ved Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet, over en periode på over 20 år. Disse pasientene illustrerer at paroksyttisk nattlig hemoglobinuri er en sykdom med stor variasjon hva gjelder kliniske ma-

nifestasjoner og alvorlighetsgrad. Sykdommen er sjelden. Det anslås i alt å være 20–30 personer med sykdommen i Norge.

## Diskusjon

### Symptomer, infeksjonstendens og funn i blod og urin

Det er bare omkring en firedel av pasientene som debuterer med klassisk hemoglobinuri om morgenen (16). Årsaken til de nattlige eksaserbasjoner er ikke kjent, men det har vært spekulert på om en lett reduksjon av blodets pH-nivå om natten fører til økt komplementaktivitet og hemolyse. I de fleste tilfeller begynner sykdommen snikende, og pasienten kan ha symptomer og tegn på kronisk hemolyse i form av tretthet og icterus. Når den intravaskulære hemolysen øker og metningskapasiteten for hemoglobinbinding til haptoglobin overskrides, oppstår hemoglobinuri. En del av hemoglobinen reabsorberes i celler i proksimale nyretubuli og utskilles senere som hemosideringranula i urinen, som lett lar seg påvise ved jernfarging av urinsediment (pasient 1, 3, 4, 5 og 6).

De fleste pasienter med paroksyttisk nattlig hemoglobinuri har en direkte antiglobulintest-negativ hemolytisk anemi med retikulocytose. Ofte vil det også være leukopeni og trombocytopeni (3). I tillegg til de klassiske nattlige eksaserbasjoner kan pasientene ha lengrevarende, kraftige hemolytiske kriser, som kan være assosiert med abdominalsmerter (3). Episodene kan vare fra en til flere dager og har en tendens til å komme i serier (pasient 3 og 6). Det er ikke uvanlig at pasientene har feber og forhøyet nivå av C-reaktivt protein. Infeksjoner, transfusjoner og jernsubstitusjonsbehandling har vært hevdet å kunne være utløsende årsak (17, 18).

Enkelte pasienter kan ha en økt infeksjonstendens på grunn av leuko- og nøytropeni, behandling med steroider eller funksjonelle defekter i leukocytene (3). Re-

**Tabell 1** Pasienter med paroksyttisk nattlig hemoglobinuri ved Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet. Data ved diagnostidspunkt

Pasient	Kjønn	Alder ved diagnose (år)	Grunnlag for diagnose Hams test/ væskestrømscytometri	Aplastisk anemi	Hemosiderinuri	Tidligere gjennomgått graviditet(er)
1	♂	28	Hams test <sup>1</sup>	Nei	Ja	–
2	♂	30	Hams test	Ja, senere	Nei	–
3	♂	21	Hams test <sup>1</sup>	Ja, først	Ja	–
4	♂	25	Hams test <sup>1,2</sup>	Ja, først	Ja	–
5	♀	30	Hams test <sup>1</sup>	Nei	Ja	Ja, en gang
6	♂	18	Hams test <sup>1</sup>	Nei	Ja	–
7	♀	25	Hams test <sup>1</sup>	Nei	Nei	Nei
8	♀	34	Væskestrømscytometri <sup>3</sup>	Nei	Nei	Ja, tre ganger
9	♂	53	Væskestrømscytometri	Ja, senere	Nei	–

<sup>1</sup>For disse pasienter er det senere utført væskestrømscytometri, som har bekreftet diagnosen

<sup>2</sup>Hams test er senere blitt negativ som uttrykk for en form for «remisjon»

<sup>3</sup>Hams test var initialt negativ, men er senere blitt positiv

septoren for bakterielt lipopolysakkarid (LPS-R/CD14) er forankret ved hjelp av GPI-anker og mangler derfor på monocytter hos pasienter med paroksyttisk nattlig hemoglobinuri. Det er vist at CD14-negative monocytter etter stimulering med lipopolysakkarid secererer signifikant mindre tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ ) sammenliknet med CD14-positive monocytter, og dette kan iallfall delvis forklare en økt tendens til bakterielle infeksjoner (19). Spesielt skal man være oppmerksom på utvikling av spontan bakteriell peritonitt hos pasienter med Budd-Chiari syndrom og raskt iverksette antibiotisk behandling etter at materiale til nødvendig diagnostikk er sikret (pasient 6).

### Trombose

Paroksyttisk nattlig hemoglobinuri er sterkt assosiert med venøs tromboembolisme (pasient 3, 6 og 9). Omkring halvdel av alle pasienter får før eller siden venetrombose (3,

20). Det er en særlig predileksjon for lever- og nyrerarter, med risiko for utvikling av Budd-Chiari syndrom (pasient 3 og 6), som forårsaker høy morbiditet og mortalitet. Det anslås at 15–30% får klinisk eller subklinisk lever- og nyrerartertrombose (21). Fatale trombotiser sees også i hjernen (2, 3). Lever- og nyrerartertrombose/mesenterialvenetrombose sees særlig hos pasienter med residerende hemolytiske kriser, og det antas at smertene er relatert til små venetrombotiser. Tegn til forbrukskoagulopati i forbindelse med anfallet slik som vi har sett det hos pasient 3 og 6, passer med dette.

Årsaken til den økte trombotetendensen er ikke kjent, og det er heller ikke klart hvorfor ikke alle pasientene rammes. Det er ikke påvist noen økt forekomst av faktor V Leiden-mutasjon (APC-resistens), antitrombin III-, protein C- eller protein S-mangel (22, 23). Det har vært overveid om trombotetendensen kunne være forårsaket av mangel på proteiner som festes ved hjelp av GPI-anker.

**Tabell 2** Pasienter med paroksyttisk nattlig hemoglobinuri ved Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet. Klinisk forløp og behandling

Pasient	Observasjonstid (md.)	Hemolytiske kriser med koagulopati	Tromboembolisk sykdom	Anti-koagulasjon	Jernsubstitusjon	Folatsubstitusjon	Allogen beinmargstransplantasjon
1	258	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Nei
2	154	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja, mai 1991
3	180	Ja	Ja, Budd-Chiari syndrom	Ja, dalteparin	Ja	Ja	Nei
4	83	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei
5	46	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Nei
6	42	Ja	Ja, Budd-Chiari syndrom	Ja, dalteparin	Ja	Nei	Nei
7	34	Nei	Nei	Ja, warfarin	Nei	Nei	Nei
8	10	Nei	Nei	Ja, warfarin	Nei	Ja	Nei
9	7	Nei	Ja, dyp venetrombose to ganger <sup>1</sup>	Ja, warfarin	Nei	Ja	Nei

<sup>1</sup>Diagnostisert for diagnosen paroksyttisk nattlig hemoglobinuri ble stilt

Teoretisk kan mangel på CD55 og CD59 på overflaten av trombocytter medføre økt aktivering av terminalt komplementkompleks og dermed forsterke trombinmediert plateaktivering (20). Mangel på urokinasereseptoren (UPAR) som festes på overflaten av leukocytter ved hjelp av GPI-anker, kan in vitro medføre en hemming av det fibrinolytiske system (24). Det er dog ingen sammenheng mellom graden av urokinaseresep-tormangel og trombocytetendens. Andre faktorer må derfor spille en rolle. Hos anfallsfrie pasienter er det ikke påvist noen fibrinolysedefekter eller tegn til aktivering av koagulasjonssystemet. Derimot fikk de påvist varierende grader av plateaktivering (22). I en annen studie er det påvist økt nivå av prokoagulante mikropartikler i blodet som stammer fra blodplater (25). Man antar per i dag at årsaken til trombocytetendensen på en eller annen måte er knyttet til blodplatene (26).

### Sammenheng med aplastisk anemi

Aplastisk anemi er nær knyttet til paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri. Aplastisk anemi forutgår paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri hos omkring 30% av pasientene, som illustrert ved pasient 3 og 4. Tiden fra aplastisk anemi til utvikling av paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri kan være fra få måneder til flere år. Pasienter med paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri uten aplastisk anemi har ikke særskilte kjennetegn sammenliknet med pasienter med aplastisk anemi og paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri (27, 28). Det er ikke noe som tyder på at den immunsuppressive behandlingen som pasienter med alvorlig aplastisk anemi får, er årsak til utvikling av paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri. Ca. 10% av pasientene med paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri utvikler før eller siden aplastisk anemi (pasient 2 og 9) (3). I et japansk materiale med 73 pasienter med aplastisk anemi fant man CD59-negative erytrocytter og/eller granulocytter hos 21 (29%). 11 av 21 ble undersøkt for PIG-A-mutasjon. Ti av 11 pasienter hadde mutasjon i PIG-A-genet (29).

Det er fremsatt flere teorier som forsøker å forklare sammenhengen mellom aplastisk anemi og paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri (8, 26). De fleste hevder, at paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri sameksisterer med beinmargssvikt. Det oppstår tilfeldige mutasjoner i PIG-A-genet. I en normal beinmarg har klonen med muterte celler ingen proliferativ fordel/forlenget overlevelse. Ved tilstander med beinmargssvikt får klonen av muterte celler en proliferativ fordel/forlenget overlevelse og paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri blir manifest. Er klonen stor, blir hemolysen det mest fremtredende fenomen (pasient 3 og 6). Er klonen liten, blir beinmargssvikten mest fremtredende (pasient 2, 4 og 9). Dersom klonen «brenner ut» og det fortsatt foreligger beinmargssvikt, diagnostiseres aplastisk anemi. Er beinmargssvikten borte og det ikke lenger kan

påvises CD55- og/eller CD59-negative celler, foreligger det remisjon (7, 26, 30).

### Diagnostikk

I mange år har diagnosen paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri blitt stilt på basis av anamnese, klinisk undersøkelse, klinisk-kjemiske prøver tydende på intravaskulær hemolyse, negativ direkte antiglobulin-test, positiv Hams test og/eller positiv sukrosetest samt hemosiderinuri.

Ved Hams test hemolyserer erytrocyttene når de tilsettes surgjort serum som følge av komplementaktivering og redusert komplementinaktivering (31). Klonen av muterte erytrocytter må være relativt stor for at Hams test skal bli positiv. Væskestrømscytometri, hvor man også undersøker granulocytter og monocytter, er en både mer sensitiv og spesifikk metode, og er i dag førstevalg i diagnostikken av paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri (32–34). Siden denne teknikken er mer sensitiv enn Hams test, vil dagens pasientpopulasjon antakelig skille seg fra tidligere beskrevne materialer der diagnosen er basert på Hams test. Hams test kan brukes som supplement. Ved aplastisk anemi, hvor klonen av muterte celler kan være liten og vanskelig å påvise med Hams test, er væskestrømscytometri nyttig. Kraftig hemolyse kan også medføre at klonen av muterte erytrocytter minker såpass at Hams test blir negativ (pasient 8). Metoden er beskrevet i Tidsskriftet, og det vises til denne artikkelen for detaljer (34). I få tilfeller har man påvist små kloner av CD55- og/eller CD59-negative celler hos ellers friske individer uten beinmargssvikt. Dette er antakelig uten betydning, men det understøtter teorien om tilfeldige mutasjoner i PIG-A-genet, som kan videreutvikle seg til paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri ved beinmargssvikt (7, 26, 30).

Man bør være spesielt oppmerksom på muligheten for paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri ved direkte antiglobulintest-negative hemolytiske anemier, aplastisk anemi og uforklart Budd-Chiaris syndrom.

### Behandling

Hemolytiske kriser er den hyppigste årsaken til sykehusinnleggelse. God hydrering og smertestillende medikamenter er viktige elementer i behandlingen. Selv hos transfusjonskrevende pasienter kan det oppstå jernmangel på grunn av hemosiderinuri (pasient 1, 3, 5 og 6). De fleste tåler jernsubstitusjonsbehandling bra, men jerntilførsel synes hos noen pasienter å gi økt hemolyse (18). Mange pasienter vil iallfall i perioder være transfusjonskrevende, og selv om sykdommen er varig, er det vår erfaring, at transfusjoner oftest kan gis uten frykt for transfusjonsbetinget hemosiderose. Pasient 6 har hatt et meget stort transfusjonsbehov og har utviklet transfusjonsbetinget hemosiderose. Det er viktig å være oppmerksom på mulig-

heten for folatmangel på grunn av den livlige erytropoesen og man bør gi folattilskudd på liberal indikasjon (pasient 3, 8 og 9).

Immunsuppressiv behandling i form av antitymocyttglobulin (ATG) og ciklosporin bør forsøkes ved alvorlig aplastisk anemi (pasient 3 og 4), hvis ikke pasienten er kandidat for allogene stamcelletransplantasjon med familiegiver (pasient 2) (26). Immunsuppressiv behandling fjerner ikke klonen av muterte celler, men påvirker i stedet antakelig immunkompetente celler som virker inhibitoriske på normale hematopoetiske progenitorceller, og korrigerer dermed beinmargssvikten mer eller mindre (35, 36).

Det foreligger meddelelser om bruk av rekombinant erythropoietin hos i alt tre pasienter med hemolytisk anemi og stort transfusjonsbehov. Alle pasientene hadde respons på tross av forhøyet endogent serum-erythropoietinnivå og ble transfusjonsuavhengige med en erythropoietindose på 150 IE/kg le-gemsvekt daglig (37, 38). Vår pasient 6, som ikke hadde beinmargshypoplasi, hadde ikke effekt av erythropoietin. Kortikosteroider har vært forsøkt hos pasienter med betydelig hemolyse og stort transfusjonsbehov, men har ikke noen sikker plass i behandlingen. Ved manglende effekt av steroider og erythropoietin hos pasienter med kraftig hemolyse kan antitymocyttglobulin forsøkes (26).

Vi har startet antikoagulasjonsbehandling med K-vitaminantagonist i forebyggende øyemed hos pasienter med dokumenterte tromboser (pasient 6 og 9) og/eller hyppige hemolytiske kriser (pasient 3, 7 og 8). Det foreligger dog ingen studier som viser eller sannsynliggjør at antikoagulasjonsbehandling har betydning for prognosen, og på tross av slik behandling utvikler noen pasienter likevel alvorlige tromboemboliske komplikasjoner (pasient 3 og 6). Vi har erfaring for at antikoagulasjonsbehandlingen blir vanskelig å styre i forbindelse med hemolytiske kriser. Nyere antitrombotiske medikamenter er ikke prøvd systematisk. På grunn av den sjeldne forekomsten er det dessverre umulig å gjennomføre randomiserte studier.

Ultralydundersøkelse er en enkel ikke-invasiv metode til å påvise levervenetrombose (21), men vår erfaring er at CT-undersøkelse med intravenøs kontrast er mer sensitiv. Dersom diagnosen stilles raskt, dvs. innen få uker, er det dokumentert at fibrinolytisk behandling med rekombinant human vevs-plasminogenaktivator (r-tPA) kan resultere i trombolyse (20). Hos våre to pasienter synes Budd-Chiaris syndrom å være et resultat av gjentatte mindre tromboser og ikke én omfattende trombotisk episode. En pasient med paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri er levertransplantert på indikasjonen alvorlig lever-svikt med bakgrunn i Budd-Chiaris syndrom. Pasienten var i live tre år etter transplantasjonen, men ble retransplantert etter et år på grunn av trombose i v. portae og arteria hepatica communis (39).

Det forhold at sykdommen er kronisk og kan gå i klinisk remisjon (pasient 4) er viktig, spesielt når man skal vurdere den enkelte pasient med tanke på en så risikabel behandling som allogen stamcelletransplantasjon. Samtidig er transplantasjon den eneste muligheten for helbredelse. Hovedindikasjonen for transplantasjon er alvorlig beinmargssvikt (pasient 2) (26). Resultatene ved allo-transplantasjon med HLA-identisk søsken-donor er relativt gode, med en toårsoverlevelse på 56% i et materiale fra en international registerstudie og en femårs-overlevelse på 58% i et annet materiale fra et stort enkeltcenter (40, 41). Resultatene av transplantasjon med HLA-identisk ubeslektet giver eller ikke-HLA-identisk familie-giver er dårlige. Kun en av sju pasienter var i live fem år etter transplantasjonen (40). Det foreligger en kasuistisk meddelelse om tilbakegang av levervenetrombose etter syn-gen beinmargstransplantasjon på grunn av Budd-Chiaris syndrom (42). Denne pasien-ten hadde ikke beinmargssvikt.

### Graviditet

Graviditet er forbundet med risiko for økt hemolyse, blødning og trombose hos mor (43). Men det er mulig å gjennomføre rela-tivt ukompliserte graviditeter. Pasient 5 og 8 er eksempler på dette. Etter vår mening er det ikke grunn til kategorisk å fraråde gravi-ditet hos kvinnelige pasienter med paroksys-tisk nattlig hemoglobinuri, men den gravide bør informeres nøye om risikoen for svan-gerskapskomplikasjoner, og bør være forber-rett på at det kan bli aktuelt å tilråde svan-gerskapsavbrudd av hensyn til den gravides helse.

### Forløp og prognose

Våre pasienter illustrerer sykdommens va-riierende manifestasjoner og kliniske forløp. Paroksysisk nattlig hemoglobinuri er en kronisk sykdom, men i mange tilfeller kan den ha et fredelig forløp (pasient 1, 4 og 5) og gå i klinisk remisjon (pasient 4). I to store utenlandske materialer er medianoverlevel- sen henholdsvis ti og 15 år (2, 3). Hos 12 av 80 pasienter i det ene materialet gikk syk- dommen i klinisk remisjon (2). I vårt mate-riale, med en median observasjonstid på fo- reløpig 46 måneder (7–258 måneder), er in- gen pasienter døde. En pasient er frisk etter allogen stamcelletransplantasjon, og en pa- sient er i bedring. Følgende parametere er forbundet med dårlig prognose: trombocyto- peni ved diagnose, utvikling av pancytopeni, alder over 55 år ved diagnose eller trombose som komplikasjon. Pasienter hvor paroksys- tisk nattlig hemoglobinuri forutgås av alvor- lig aplastisk anemi synes å ha en bedre pro- gnose (3). Noen få pasienter utvikler før eller siden myelodysplastisk syndrom eller akutt myelogen leukemi. Som for andre se- kundære leukemier er prognosen da dårlig (3, 44, 45).

### Litteratur

1. Strübing P. Paroxysmale haemoglobinuria. Dtsch Med Wochenschr 1882; 8: 17.
2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995; 333: 1253–8.
3. Socie G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. Lancet 1996; 348: 573–7.
4. Rotoli B, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Semin Hematol 1989; 26: 201–7.
5. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 1993; 73: 703–11.
6. Bessler M, Mason PJ, Hillmen P, Miyata T, Yamada N, Takeda J et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. EMBO J 1994; 13: 110–7.
7. Hillmen P, Richards SJ. Implications of recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2000; 108: 470–9.
8. Parker CJ. Molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Stem Cells 1996; 14: 396–411.
9. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1995; 86: 3277–86.
10. Josten KM, Tooze JA, Borthwich-Clarke C. Acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: studies on clonality. Blood 1991; 78: 162–7.
11. Bessler M, Mason P, Hillmen P, Luzzatto L. Somatic mutations and cellular selection in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Lancet 1994; 343: 951–3.
12. Endo M, Ware RE, Vreeke TM, Singh SP, Howard TA, Tomita A et al. Molecular basis of the heterogeneity of expression of glycosyl phosphatidylinositol anchored proteins in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1996; 87: 2546–57.
13. Nicholson-Weller A, Spicer DB, Austen KF. Deficiency of the complement regulatory protein, «decay-accelerating factor», on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1985; 312: 1091–7.
14. Brubaker LH. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1977; 50: 657–62.
15. Craddock PR, Fehr J, Jacob HS. Complement-mediated granulocyte dysfunction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1976; 47: 931–9.
16. Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. Semin Hematol 1972; 5: 3–23.
17. Dacie JV. Transfusion of saline-washed red cells in nocturnal hemoglobinuria. Clin Sci 1948; 7: 65–75.
18. Rosse WF, Gutterman L.A. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1970; 36: 559–65.
19. Sundan A, Ryan L, Brinch L, Espevik T, Waage A. The involvement of CD14 in stimulation of tnf production from peripheral mononuclear cells isolated from PNH patients. Scand J Immunol 1995; 41: 603–8.
20. McMullin MF, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. J Intern Med 1994; 235: 85–9.
21. Birgens HS, Hancke S, Rosenklint A, Hansen NE. Ultrasonic demonstration of clinical and sub-clinical hepatic venous thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 1986; 64: 737–43.

22. Gralnick HR, Vail M, McKeown LP, Merryman P, Wilson O, Chu I et al. Activated platelets in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 1995; 91: 697–702.
23. Nafa K, Bessler M, Mason P, Vulliamy T, Hillmen P, Castro M et al. Factor V Leiden mutation investigated by amplification created restriction enzyme site (ACRES) in PNH patients with and without thrombosis. Haematologica 1996; 81: 540–2.
24. Plesner T, Behrendt N, Ploug M. Structure, function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR. Stem Cells 1997; 15: 398–408.
25. Hugel B, Socie G, Vu T, Toti F, Gluckman E, Freyssinet JM et al. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. Blood 1999; 93: 3451–6.
26. Luzatto L. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. I: Schechter GP, red. Hematology 2000. American society of hematology. Education program book. Washington D.C.: American Society of Hematology, 2000: 28–34, 37–8.
27. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobahaci ML, Jonveaux P, Vu T, Bazarbachi A et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. Blood 1995; 85: 1354–63.
28. Nagarajan S, Brodsky RA, Young NS, Medof ME. Genetic defects underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria that arises out of aplastic anemia. Blood 1995; 86: 4656–61.
29. Azenishi Y, Ueda E, Machii T, Nishimura J, Hirota T, Shibano M et al. CD59 deficient blood cells and PIG-A gene abnormalities in Japanese patients with aplastic anaemia. Br J Haematol 1999; 104: 523–9.
30. Rosse WF. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Curr Opin Hematol 2001; 8, nr. 2: 61–7.
31. Ham TH, Dingle JH. Studies on destruction of red blood cells. II. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. J Clin Invest 1939; 18: 657–72.
32. Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of flowcytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cytometry 2000; 42: 223–33.
33. Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flowcytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1996; 87: 5332–40.
34. Vetlesen A, Kjeldsen-Kragh J, Tjønnfjord GE. Paroksysisk nattlig hemoglobinuri – diagnostikk ved hjelp av væskestrømscytometri. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 3909–13.
35. Paquette RL, Yoshimura R, Veisich C, Kunkel L, Gajewski J, Rosen PJ. Clinical characteristics predict response to antithymocyte globulin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 1997; 96: 92–7.
36. Stoppa AM, Vey N, Sainy D, Arnoulet C, Camerlo J, Cappiello MA et al. Correction of aplastic anaemia complicating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: absence of eradication of the PNH clone and dependence of response on cyclosporin A administration. Br J Haematol 1996; 93: 42–4.
37. Balleari E, Gatti AM, Mareni C, Massa G, Marmont AM, Ghio R. Recombinant human erythropoietin for long-term treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 1996; 81: 143–7.
38. Astori C, Bonfichi M, Pagnucco G, Bernasconi P, Lazzarino M, Orlandi E et al. Treatment with recombinant human erythropoietin (rHu-Epo) in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: evaluation of membrane proteins CD55 and CD59 with cytofluorometric assay. Br J Haematol 1997; 97: 586–8.

→

39. Schattenfroh N, Bechstein WO, Blumhardt G, Langer R, Lobeck H, Langrehr JM et al. Liver transplantation for PNH with Budd-Chiari syndrome. A case report. *Transpl Int* 1993; 6: 354–8.
40. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1999; 104: 392–6.
41. Bemba M, Guardiola P, Garderet L, Devergie A, Ribaud P, Esperou H et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1999; 105: 366–8.
42. Graham ML, Rosse WF, Halperin EC, Miller CR, Ware RE. Resolution of Budd-Chiari syndrome following bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1996; 92: 707–10.
43. Bais J, Pel M, von dem Borne A, van der Lelie H. Pregnancy and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53: 211–4.
44. Harris JW, Koscick R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leuk Lymphoma* 1999; 32: 401–26.
45. Cornelis F, Montfort L, Osselaer JC, Sonet A, Doyen C, Chatelain C et al. Acute leukaemia in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Case report and review of the literature. *Hematol Cell Ther* 1996; 38: 285–8.

○

## Annons

### Bokomtaler



- 400 Lyimo BA  
**From smallpox to AIDS**
- 414 Joner TB, Joner PE  
**Det store bedraget**
- 418 Schroedel JR  
**Is the fetus a person?**
- 418 Bastian HL, Marker P  
**Oral medicin**
- 430 Brune D, Hellborg R,  
Persson BRR, Pääkkönen R,  
red  
**Radiation**
- 430 Walter JL, Peller JE  
**Recreating brief therapy**
- 431 Olsson H, Sørensen S  
**Forskningsprocessen**
- 431 Fasting U, Lundorff L, red  
**Smertor og smertebehandling  
i klinisk praksis**