

# En ung stuporøs, afebril mann med icterus og neseblødning

En pasient som ble innlagt i Sentralsykehuset i Akershus (nå Akershus universitetssykehus) i januar 1998 representerte et betydelig diagnostisk og terapeutisk problem. Pasientens sykehistorie ble senere presentert på et kasuistikkemøte ved Johns Hopkins University Hospital. Vi presenterer her sykehistorien og diskusjonen omkring sykdomsbildet.

EAS (E. Astrup Strand): En 35 år gammel aleneboende mann ble innlagt med mistanke om meningitt, etter å ha blitt funnet bevisstløs i sitt hjem med oppkast og diaré. Ved inntak var han dypt stuporøs, men reagerte på sterke smertestimuli. Han var ikke nakkestiv. Blodtrykket var 135/70, pulsen 106, respirasjonsfrekvensen 40/min og temperaturen 37,6°C. Pasienten var ikterisk med lett neseblødning, men hadde ikke petekier eller annet hudutslett. Han var alvorlig dehydrert med stående hudfolder, for øvrig var organstatus upåfallende. Hvilke tanker vil man som kliniker gjøre seg om denne pasienten?

*Dr. R:* Pasienten er takykard, men holder foreløpig et adekvat blodtrykk. Han har klinisk en septisk hyperdynamisk sirkulasjon med høyt hjerteminuttvolum, og han er presjokkert. Han hyperventilerer, enten pga. patologiske forhold i luftveiene, eller pga. svær metabolsk acidose med respiratorisk kompensasjon. Han har også symptomer fra flere organsystemer; fra lever/galleveier i form av icterus, men kan icterus også skyldes hemolyse? Han har affeksjon av sentralnervesystemet i form av betydelig redusert bevissthet, og gastrointestinal affeksjon i form av oppkast og diaré. Diabetisk ketoacidose må alltid være med i vurderingen når man har en dehydrert, hyperventilerende, uklar pasient. For å komme nærmere diagnosen trenger vi et bredt utvalg av laboratorieundersøkelser, som inkluderer arteriell syre-base-status og røntgen thorax. Dette er en pasient som må flyttes direkte til intensivavdelingen for væskebehandling og overvåking.

EAS: Arteriell blodgass undersøkt i mottakelsen med 3 l oksygen/min på nesekateter viste følgende verdier (normalområder i parentes).

pH	7,19	(7,35–7,45)
pCO <sub>2</sub>	2,1	(4,7–6,0 kPa)
pO <sub>2</sub>	10,2	(11,0–14,0 kPa)
HCO <sub>3</sub>	5,2	(22,0–26,0 mmol/l)
BE	-21,1	(-3,0–+3,0 mmol/l)

**Elisabeth Astrup Strand**

**Øystein Anders Strand**

*ostrand@hotmail.com*

**Kjell Block Hellum**

Medisinsk avdeling

**Nils Smith-Erichsen**

Anestesiavdelingen

Akershus universitetssykehus

1474 Nordbyhagen

**Bjørn Myrvang**

Kompetansesenter for import- og tropesykdommer

Infeksjonsmedisinsk avdeling

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

*Dr. R:* Han har en uttalt metabolsk acidose som han forsøker å kompensere respiratorisk.

EAS: Resultatene fra andre blodprøver tatt i mottakelsen er fremstilt i denne tabellen (tab 1). Er det noen som vil kommentere funnene?

*Dr. B:* Nesten alle prøveresultatene er grovt patologiske. Han har hyperdynamisk sirkulasjon og multiorgansvikt: Det foreligger affeksjon av lunger, nyrer, lever, koagulasjons- og sentralnervesystemet. Sykdomsbildet et ganske typisk for alvorlig sepsis. Utgangspunktet kan vi foreløpig ikke identifisere.

*Dr. C:* I intensivmedisinen finnes det skåringsystemer som avspeiler hvor syk pasienten er og som sier noe om prognosen. Ble denne pasienten skåret etter noen av disse systemene?

EAS: Simplified Acute Physiology Score II (1) hos vår pasient var 86, svarende til en beregnet forventet dødelighet på 96% ved maksimal intensiv behandling.

*Dr. B:* Foreløpig har vi ingen klar formening om hva som feiler denne pasienten. Med utfallene i leverprøvene kan han ha gallesepsis, men han kan også ha en hvilken som helst sepsis. Innleggelsesdiagnosen meningitt virker mindre sannsynlig.

*Dr. T:* Det kan være leptospirose! Jeg tenker alltid på det, men til dags dato har jeg bare

sett én leptospirosepasient. Han kan også ha en fulminant hepatitt, på viralt, autoimmunt eller toksisk grunnlag, for eksempel utløst av alkohol eller medikamenter.

EAS: Etter å ha fått laboratorieresultatene overveide vi ikke egentlig fulminant hepatitt, og pasienten ble flyttet til intensivavdelingen med diagnosen sepsis med ukjent utgangspunkt. Like før han ble flyttet fra mottakelsen ble han imidlertid kateterisert for 250 ml brunsvart urin, og fra hans husvert fikk vi overraskende opplyst at han hadde vært i Afrika for noen uker siden!

*Dr. C:* Listen over mulige differensialdiagnoser blir nå plutselig mye lengre, men øverst på listen seiler cerebral malaria med «blackwater fever» og multiorgansvikt opp som en sannsynlig diagnose. Vi vet ikke hvor i Afrika han har vært, og heller ikke om han har brukt medikamentell malariaproylaks. Sør for Sahara finnes det malariaparasitter som er resistente mot klorokin og en rekke andre medikamenter. Han kan således godt bli syk selv om han har fulgt alle råd og spist sin profylakse som foreskrevet.

*Dr. T:* Det kan også dreie seg om tyfoidfeber, viral encefalitt, eller kanskje afrikansk sovesyke, trypanosomiasis. Alle disse kan gi akutte febrile sykdomsbilder med påvirkning av sentralnervesystemet.

*Dr. C:* Han kan også ha en hemoragisk feber! Både Lassafeber, Rift Valley-feber og Ebola-feber kan gi et slikt bilde selv om icterus ikke er typisk. Han har neseblødning ved inntak, riktignok har han ikke hatt noen store blødninger, men blodprøvene forteller at han har disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). Trombocytverdiene er svært lave, og D-dimer, som er et fibrinolyseprodukt, er over null; dette indikerer fibrinolyse. At INR (International Normalized Ratio)-verdiene er innenfor normalområdet er ikke et argument mot at han har koagulopati. Det kan være at hans DIC er ganske nyoppstått og at INR ved neste prøvesett vil være patologisk lav.

EAS: Vi overveide selvsagt en rekke diagnostiske muligheter, deriblant hemoragisk feber. Det hastet imidlertid svært med å finne frem til riktig diagnose og eventuelt starte behandling. Hva må være neste skritt?

*Dr. T:* Jeg ville prioritere å undersøke en tykk og tynn dråpe for å se etter malariapa-

**Tabell 1** Laboratorieverdier ved innkomst

Test	Verdi ved innkomst	Normalverdier
Hemoglobin	11,2	12,5–16,5 g/100 ml
Trombocytter	5	150–450 × 10 <sup>9</sup> /l
INR <sup>1</sup>	1,2	0,8–1,2
D-dimer	8	< 0,3 mg/l
Bilirubin	115	3–25 µmol/l
Kreatinin	692	70–125 µmol/l
Urinstoff	51,5	2–8 mmol/l
Na	133	136–146 mmol/l
K	5,3	3,5–5,0 mmol/l
ASAT/ALAT	135/66	< 50 U/l
LDH	2 479	150–450 U/l
Amylase	481	70–350 U/l
Laktat	13,2	< 1,5 mmol/l
CRP	193	< 10 mg/l
Glukose	2,0	3,0–5,5 mmol/l

<sup>1</sup> International Normalized Ratio

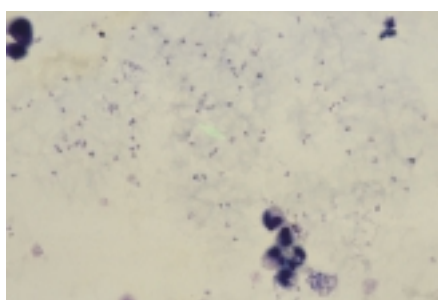
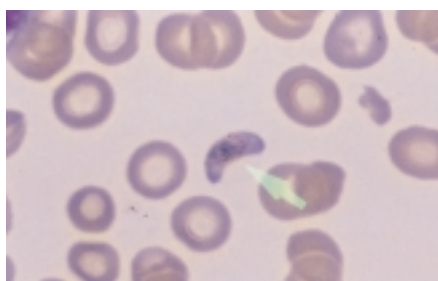
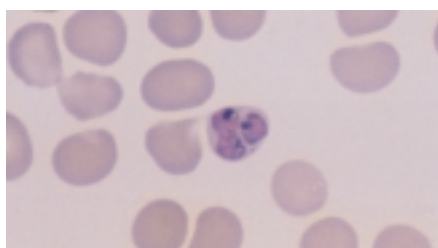
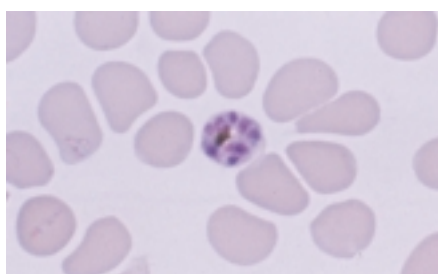
rasitter. Blodkulturer er allerede tatt i mot-takelsen, og skulle gi oppvekst av bakterier ved sepsis og tyfoidfieber. De virale hemo-ragiske febre og encefalitt er kliniske eks-klusjonsdiagnoser, som kun kan behandles symptomatisk. Trypanosomer kan vi finne i malariautstrykene og selvfølgelig i cerebro-spinalvæsken hvis pasienten har sovesyke. Malaria er definitivt den mest sannsynlige diagnosen. Ubehandlet vil denne pasienten være død i løpet av meget kort tid.

EAS: Som foreslått ble det umiddelbart gjort malariadiagnostikk med undersøkelse av tykk og tynn dråpe. Vi fant at 12 % av erytro-cyttene var infisert. Figur 1 viser tykk dråpe med mange typiske falciparum«ringer». I fi-gur 2 sees også en bananformet parasitt dvs. en gametocyt av Plasmodium falciparum. Sier dette noe om hvor lenge pasienten har vært syk?

Dr. T: Bananformene opptrer aldri i begyn-nelsen av sykdomsforløpet. De trenger minst fem dager og oftest vel en uke på å utvikle seg. Pasienten har således mest sannsynlig vært syk i minst en uke forut for innleggelsen.

EAS: Vi fant opptil 5–6 ringformer av para-sitten i enkelte røde blodceller. I figur 3 og 4 sees noen underlige parasittformer, som in-gen av oss tidligere hadde sett ved falcipa-rummalaria.

Dr. C: Disse strukturene er nødt til å være sene trofozoitter (ringer) og schizonter av *P falciparum* i perifert blod. Schizonten er et resultat av at trofozoittene har formert seg aseksuelt, og opptrer helt i slutten av 48-timers syklus, like før erytrocyttene sprekker. Slike former som vi her ser, finnes ytterst sjelden i perifert blod ved falciparummalaria, da erytrocytter med parasitter som er kommet mer enn 24 timer ut i syklus, vanligvis er adherente til karendotelet i mikrosirkulasjonen. Funnet er prognostisk dårlig (2, 3).

**Figur 1****Figur 2****Figur 3****Figur 4**

Dr. R: Jeg er veldig nysgjerrig. Denne pa-sienten har jo en meget alvorlig komplisert malaria etter WHO's kriterier (4). Hva ble gjort med denne pasienten etter at han ble flyttet til intensivavdelingen?

EAS: Han fikk umiddelbart intravenøs be-handling med kinin og doksyklyn, men ble raskt dårligere respiratorisk og sirkulatorisk. Han måtte få respiratorbehandling og trengte blodtrykkstøttende behandling i løpet av et par timer. Blodutskifting ble gjennom-ført som revers aferese med åtte enheter ery-trocyttkonsentrat over to timer ved hjelp av utstyr for plasmaferese. Revers aferese er en slags «omvendt» plasmaferese, hvor pasien-tens erytrocytter fjernes og erstattes med friske erytrocytter, samtidig som plasma, blodplater og leukocytter føres tilbake til pa-sienten. Viktige data fra de første 12 timene i intensivavdelingen er skjematisk fremstilt i denne oversikten (fig 5). Er det noen kom-mentarer?

Dr. R: Etter initial forverring kommer det en betydelig bedring av hemodynamikk og aci-dose. Terapitiltakene er typiske for mange intensivpasienter hvor, som det fremgår av figuren, mye må gjøres samtidig. Det er vanskelig å trekke frem en enkel behand-lingskomponent som spesielt vesentlig for den bedringen som inntre i løpet av første behandlingsdøgn. Bedringen kan skyldes den intensive volumbehandlingen med nesten 10 l væske intravenøst det første halve døgnet, bruk av vasoaktive medikamenter og/eller behandlingen med respirator.

Dr. T: Men tilstanden forverres betydelig frem til start av blodutskiftingen, og ut fra figur 5 faller den hemodynamiske bedring tidsmessig sammen med aferesen. Det hadde kanskje vært en fordel om pCO<sub>2</sub> hadde vært holdt litt lavere. En viss grad av hyperventi-

**Figur 1** Tykk dråpe som viser stort antall *P falciparum*-ringer (trofozoitter)

**Figur 2** Tynn dråpe som viser bananformet gametocyt, som er diagnostisk for in-feksjon med *P falciparum*

**Figur 3** Tynn dråpe som viser erytrocytt infisert med tre trofozoitter. Slik trippelin-feksjon sees meget sjelden ved andre former for malaria. Bildet viser sene trofozoittsta-dier. Dette sees bare hos alvorlig syke pa-sienter, fordi erytrocytter med sene trofo-zoittstadier og schizonten vanligvis er ad-herente til endotelkapillarer og venuler

**Figur 4** Schizont (eller preschizont) av *P falciparum*. Ved falciparummalaria ser man sjelden schizonter i perifert blod, og funn av schizonter er assosiert med alvorlig sykdom og dårlig prognose

# Revers aferese – halvautomatisk erythrocyttutskiftningsstransfusjon

Aferese brukes i pasientbehandling og ved blodgivning. Ved aferese kobles pasient eller blodgiver til en maskin som separerer blodet i dets bestanddeler. Den eller de delene man ønsker å ta ut, samles i en pose og resten returneres. Minst 16 norske blodbanker gjør forskjellige typer aferese. Totalt foretas det ca. 9 000 prosedyrer på blodgivere og noen hundre terapeutiske afereser per år (1). Plasmaferese, plateaferese og erythrocyttaferese er standardprosedyrer. I tillegg høstes perifere stamceller fra pasient eller giver ved aferese, og det gjøres et lite antall andre cytafereser.

Plasmautskiftningsstransfusjon er den vanligste type terapeutisk aferese. En stor mengde plasma fjernes, ofte 2–3 l. Pasientens egne celler returneres, sammen med nytappet og fryst plasma, albumin eller andre substitusjonsløsninger. Plasmautskiftningsstransfusjon gjøres både i blodbanker og dialyseavdelinger. Erythrocyttaferese har vist seg effektivt i behandling av hemokromatose, og er noen steder tilbudt som alternativ til veneseccio (2, 3). Aferese inngår også som del av fotoferebehandling (4). Her høstes mononukleære celler som behandles med psoralen og UVA-lys før cellene reinfunderes. Behandlingen brukes ved kutant T-cellelymfom og kan være effektiv i behandling av akutt reaksjon etter organtransplantasjon, i behandlingen av kronisk transplantat-mot-vert-sykdom og ved noen autoimmune sykdommer.

Aferese gjøres automatisk eller semi-automatisk, i et lukket system, ved hjelp av engangsutstyr og maskiner som muliggjør sentrifugering av blodet mens givere eller pasienten er tilkoblet utstyret (5). Sentrifugeringen muliggjør høsting av den eller de delene av blodet man øns-

ker, samt retur av resten til givere eller pasienten. Prosessen kan være kontinuerlig, der blodet tas ut av givere via en slange, antikoaguleres med sitrat, separeres og gis tilbake via en annen slange. Alternativt kan blodet tas ut via en slange, antikoaguleres, separeres, og returneres via samme slange, etter å ha høstet det man skal. Den siste metoden krever som regel at man gjentar prosessen flere ganger.

Revers aferese er et godt alternativ til fullblodutskiftningsstransfusjon når målet er å fjerne pasientens egne erythrocytter (6). Revers aferese er raskere å utføre enn fullblodutskiftningsstransfusjon, og krever ikke erstatning av plasmaproteiner eller blodplater.

Revers aferese, slik som beskrevet i kasuistikken av Strand og medarbeidere i dette nummer av Tidsskriftet (7), kan gjøres semiautomatisk, diskontinuerlig, på maskin med engangsutstyr og programvare først laget til tapping av inntil fire enheter autologe erythrocytter fra pasienter før planlagte kirurgiske inngrep, men som også har vist seg godt egnet til terapeutisk erythrocyttutskiftningsstransfusjon. Man fjerner en bestemt mengde erythrocytter, f.eks. 200 ml, i hver syklus og kan maksimalt fjerne 1 800 ml erythrocytter før engangsutstyret må byttes. Hver syklus tar ca. 15 minutter. Erythrocyttene man fjerner erstattes med ferske erythrocytter fra blodgivere, via maskinen eller eventuelt som en separat transfusjon. I begge tilfeller er det viktig å ha kontroll med væskebalansen. Programmet tillater retur av inntil 2 500 ml substitusjonsvæske via aferesemaskinen. Tilblendingen av blodgiverblod gjør at effekten av utskiftningsstransfusjon blir dårligere etter hvert. Hvor mye man bør skifte er usikkert. Denne metoden for revers aferese krever en venøs til-

gang, helst med mulighet for å trekke ut 50–80 ml/min. Siden man antikoagulerer med sitrat, og returnerer store plasmavolum raskt, må man være oppmerksom på fare for hypokalsemi og hypotermi. Et praktisk problem er at utstyret har innbygd mange kontroller og sperrer for å sikre blodgivere mot skade. Ved revers aferese hos kritisk syke pasienter kan det bli nødvendig å overstyre programmene, noe som krever erfaring i bruk av utstyret.

Øystein Flesland  
flesland@senswave.com  
Blodbanken  
Sentrallaboratoriet  
Bærum sykehus  
1306 Bærum postterminal

## Litteratur

1. Flesland Ø, Bergan TO, Ørjasæter H. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2000. Oslo: Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin, 2001.
2. Kohan A, Niborski R, Daruich J, Rey J, Bastos F, Amerise G et al. Erythrocytapheresis with recombinant human erythropoietin in hereditary hemochromatosis therapy: a new alternative. *Vox Sang* 2000; 79: 40–5.
3. Kellner H, Zoller WG. Repeated isovolemic large-volume erythrocytapheresis in the treatment of idiopathic hemochromatosis. *Z Gastroenterol* 1992; 30: 779–83.
4. Oliven A, Shechter Y. Extracorporeal photopheresis: a review. *Blood Rev* 2001; 15: 103–8.
5. Rodwig FR. Apheresis. I: Harmening DM, red. *Modern blood banking and transfusion practices*. Philadelphia: F.A. Davis, 1999: 362–78.
6. Valbonesi M, Bruni R. Clinical application of therapeutic erythrocytapheresis (TEA). *Transfus Sci* 2000; 22: 183–94.
7. Strand EA, Strand ØA, Hellum KB, Smith-Erichsen N, Myrvang B. En ung stuporøs mann med icterus og neseblødning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 619–23.

*lasjon ville kanskje begrenset det betydelige pH-fallet (acidosen) de første timene.*

EAS: Jeg er enig i at han burde vært hyperventilert for å senke pCO<sub>2</sub>-nivået. Med hensyn til den øvrige behandlingen, har noen av dere synspunkter på hvilken rolle utskiftningsstransfusjon har ved behandling av alvorlig malaria, og bør man gjøre «full» blodutskiftningsstransfusjon eller bare skifte ut erythrocyttene?

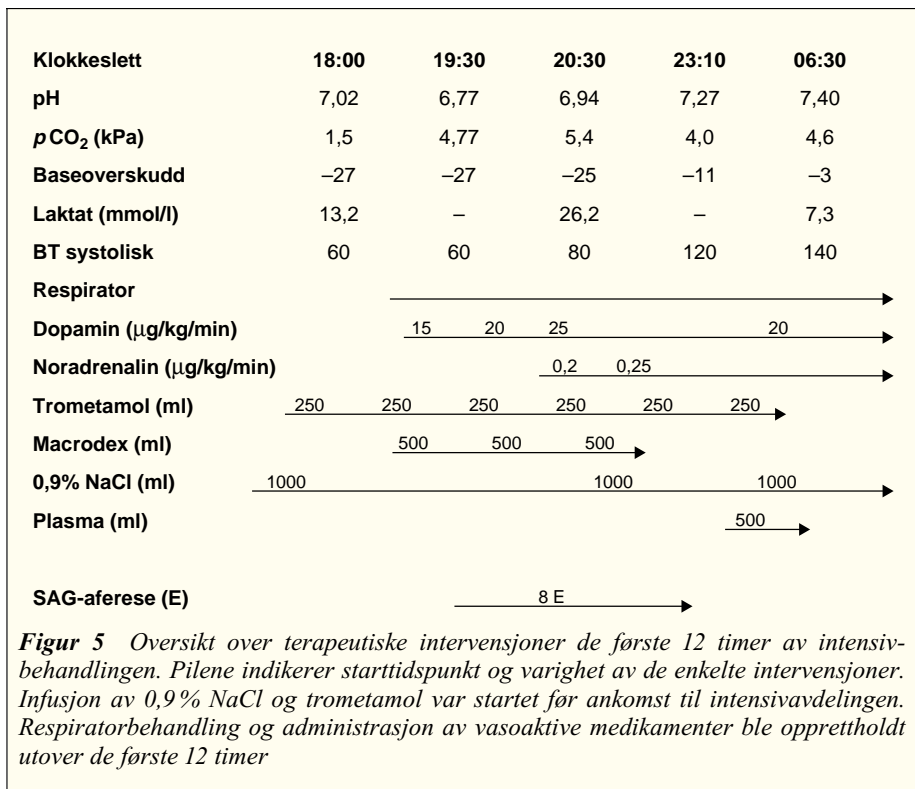
Dr. B: Det finnes mye litteratur som taler for at blodutskiftningsstransfusjon kan være av betydning i behandlingen av alvorlig falciparum malaria (5, 6). Selv om gode kontrollerte kliniske studier mangler, er det umulig å se bort fra

*alle rapporter og ukontrollerte studier som indikerer gunstig effekt av utskiftningsstransfusjon (7–10).*

Dr. T: I høyendemiske områder ser vi at barn tolererer høygradig parasitemi godt pga. immunitet, men man må være forsiktig med å generalisere til andre pasientgrupper. Sammenhengen mellom grad av parasitemi og klinisk forløp har vært dokumentert i ca. 50 år (11). Ved klinisk alvorlig malaria vil derfor de fleste vurdere behovet for utskiftningsstransfusjon i lys av Whites råd fra 1996 (12). Han anbefaler utskiftningsstransfusjon hos pasienter med parasitemi > 15% og kliniske komplikasjoner. I tillegg

*anbefales prosedyren til pasienter med parasitemi 5–15% dersom det foreligger andre dårlige prognostiske tegn (tab 2). Parasitemiens grad kan imidlertid ikke være et kriterium alene, og dersom parasitemien er høy uten tegn til alvorlig organdysfunksjon, hypoglykemi eller acidose, kan man trolig avvende utskiftningsstransfusjon (12).*

Dr. W: Jeg vil gjerne understreke at ved alvorlig falciparuminfeksjon adhererer infiserte erythrocytter til karendotel, og at den patofysiologiske følgen av dette er redusert kapillær gjennomblødning, generell vevshypoksi og kapillærskade (4, 13–15). Dette forklarer mye av multiorgansvikten, den høye



**Figur 5** Oversikt over terapeutiske intervensjoner de første 12 timer av intensivbehandlingen. Pilene indikerer starttidspunkt og varighet av de enkelte intervensjoner. Infusjon av 0,9% NaCl og trometamol var startet før ankomst til intensivavdelingen. Respiratorbehandling og administrasjon av vasoaktive medikamenter ble opprettholdt utover de første 12 timer

dødeligheten og alle «underlige» symptomer som kan opptre ved alvorlig falciparummalaria. Molekylært skjer tilheftingen ved at falciparumantigener i erythrocyttmembranen interagerer med adhesjonsmolekyler på endotelcellene (13–15).

*Dr. B:* Selve grunntanken ved utskifningsreaksjon er å fjerne de infiserte cellene som blokkerer mikrosirkulasjonen, men røde blodceller som allerede er adherente til endotel blir neppe fjernet.

*Dr. C:* Sannsynligvis er det viktig å fjerne både infiserte og uinfiserte røde blodceller ved alvorlig falciparuminfeksjon (12, 16). Også uinfiserte røde blodceller blir mindre deformerbare ved alvorlig falciparummalaria, og får problemer med å presse seg forbi adherente erythrocytter i kapillarer og venuler (16). Ferske erythrocytter vil imidlertid ha større deformbarhet og bidra til å bedre mikrosirkulasjonen (17). Det virker også logisk å fjerne så mye som mulig av de tidlige parasittstadiene før de passerer over i cytoadherent fase.

EAS: Men hva skal man så velge; fullblodutskifning eller kun erythrocyttutskifning? Hos vår pasient oppnådde vi et fall i parasitemi fra 12% til 2% i løpet av et par timer ved å gjøre afereese med åtte enheter erythrocytt-konsentrat.

*Dr. C:* Ingen kan i dag si sikkert hva som er den beste behandlingsmetode. Begge prosedyrer gir oss mulighet for å redusere parasitemien dramatisk i løpet av et par timer,

**Tabell 2** Funn assosiert med dårlig prognose ved P falciparum-malaria (3–5)

<b>Klinisk</b>
Forstyrret bevissthetsnivå
Gjentatte kramper (> 3/24 t)
Hyperventilering
Blødning
Sjokk
Anuri
Icterus
Hypotermi (< 36,5 °C)
Vedvarende hypertermi (> 39 °C)
<b>Biokjemisk</b>
Forhøyet verdi av kreatinin (> 265 µmol/l)
Forhøyet verdi av totalbilirubin (> 50 µmol/l)
Acidose (pH < 7,3)
P-bikarbonat < 15 mmol/l)
Hyperlaktatemi (> 5 mmol/l)
Forhøyede leverenzymverdier (> 3× normal)
Hypoglykemi (< 2,2 mmol/l)
<b>Parasitologisk</b>
> ca. 10% parasitemi – høy dødelighet
> 20% parasitemi – raskt økende dødelighet
> 20% pigmentbærende trofozoitter og schizonter
> 5% av nøytrofile granulocytter har malariapigment

hvilket jo er fantastisk mye raskere enn hva man ser ved medikamentell terapi alene. Ved fullblodutskifning vil man i tillegg kunne fjerne sirkulerende proinflammatoriske substanser uten at vi vet om dette betyr noe for pasienten.

*Dr. T:* De aller fleste sentre ville utført en form for blodutskifning på denne pasienten da han hadde en rekke funn forenlig med dårlig prognose (tab 2). Det er antakelig også viktig at man bruker så ferske blodprodukter som mulig.

*Dr. B:* Hva skjedde videre med denne pasienten? Hva fikk han av behandling for øvrig? Pasienten har vitterlig et septisk bilde ved innkomst. I tillegg til malaria, kan han også ha en kompliserende bakteriell sepsis f.eks. sekundært til aspirasjon. Fikk han antibiotikabehandling?

EAS: Behandlingen han fikk, er fremstilt i denne tabellen (tab 3). Ressursbruken var omfattende med behov for langvarig respiratorbehandling, kontinuerlig nyrestøttende behandling og bruk av vasoaktive medikamenter. Han ble også behandlet med ceftazidim de første tre døgn inntil blodkulturene kom ut negative. Vi antar derfor at hans sepsisstilstand var utløst av endotoksinliknede substanser som for eksempel glykosyl-fosfatidylinositol fra parasittene (18). Disse kan ha samme patofysiologiske effekter som endotoksin fra meningokokker (18).

*Dr. W:* Intravenøs behandling med kinin innebærer fare for hypoglykemi og kardiale arytmier bl.a. relatert til forlengelse av QT-tid og QRS-komplekset. Ved oppstart må metningsdosen reduseres eller unngås dersom pasienten nylig har brukt klorokin eller meflokin, hva valgte dere å gjøre?

EAS: Ved diagnosetidspunktet hadde vi ingen opplysninger om medikamentbruk. På grunn av pasientens kritiske tilstand valgte vi å gi full metningsdose med kinin. EKG var normalt før og under behandling. Vi var usikre på hvordan nyresvikten og hemodialysen/hemofiltrasjonen innvirket på serumkonsentrasjonene av kinin. Vi valgte derfor å gi halve doser fra fjerde døgn. Ut fra fortløpende vurdering av parasitemien var behandlingsresponsen med dette opplegget meget tilfredsstillende. Vi hadde ikke adgang til fortløpende målinger av serumkonsentrasjoner av kinin, men målinger som ble utført i ettertid viste verdier noe over anbefalt terapeutisk nivå.

*Dr. T:* Nå må vi få høre hvordan det til slutt gikk med pasienten.

EAS: Men først litt mer anamnese! Da pasienten etter 21 døgn kom til bevissthet, kunne han etter hvert fortelle følgende: Han hadde vært på landsbygden i Kenya i en

knapp måned. Han hadde brukt klorokin og proguanil som medikamentell malariaproy-lakse, men slapp opp for medisiner ti dager før hjemreise. Dagen etter hjemkomst ble han febril med frysninger. Han mente selv det kunne være malaria, som han hadde hatt flere år tidligere. I løpet av første uken etter hjemkomst oppsøkte han to ulike leger. Han angir selv at han gjorde begge legene oppmerksom på Afrika-reisen, at han selv mente det kunne være malaria, og at profylaksen hadde vært mangelfull. Han ble begge ganger hjemsendt med diagnosen influensa. Pasienten ble så funnet tilfeldig av sin husvert niende døgn etter symptomdebut i tilstanden som beskrevet ved innleggelsen. Til tross for den omfattende og i og for seg vellykkede malariabehandlingen, utviklet han betydelig sekvele i form av redusert mental kapasitet, moderat venstresidig hemiparese, blindhet på venstre øye på grunn av iskemisk atrofi av venstre n. opticus, og smertefulle avaskulære nekroser i begge lårbeinshoder. Han ble i 1999 operert med totalprotese i begge hofteledd og er nå 100 % ufør.

### Diskusjon

Flere forhold gjorde at denne pasienten utviklet et så dramatisk sykdomsbilde. Han hadde vært i et område av Afrika hvor falciparum malaria er høyendemisk, og han burde under oppholdet selv ha vært mer nøye med å beskytte seg mot malaria. Da han fikk feber og andre symptomer, mistenkte han selv malaria, og det er beklagelig at han ikke tidlig i sykdomsforløpet ble henvist til adekvat diagnostikk. I de aller fleste tilfeller blir pasienter med denne problemstillingen umiddelbart henvist til sykehus, og det er derfor sjelden man ved norske sykehus ser kritisk syke malariapasienter. Den aktuelle sykehistorien er en ubehagelig, dramatisk påminnelse om de viktigste aspekter ved malaria.

Vi vet ikke hvorfor vår pasient ikke ble henvist til malariadiagnostikk de første sykdomsdagene, men vi finner grunn til å minne om at det på verdensbasis dør mange pasienter hvert år fordi leger med urette forventer at malaria alltid skal debutere som feberanfallet etterfulgt av feberfrie intervaller av et par døgn varighet. Faktum er imidlertid at mange pasienter med falciparum malaria har helt uregelmessig feber tidlig i forløpet.

Vår pasient hadde ved innkomst et sykdomsbilde preget av sepsis med multiorgan-svikt, og det var opplysningen om et nylig Afrika-opphold som førte til at malariadiagnosen raskt ble stilt mikroskopisk. Behandlingen måtte omgående rettes mot infeksjonen, men i tillegg var et omfattende behandlingsopplegg nødvendig (tab 3), i et utstrakt samarbeid mellom infeksjonsmedisinere, anestesiloger, nefrologer og immunhematologer.

Ved medikamentell behandling av alvorlig malaria kan man initialt velge mellom parenteral behandling med kinin (eventuelt

**Tabell 3** Behandlingsoversikt

Behandling i intensiv-avdeling	30 d
Kinin + doksycylin intravenøst	7 d
Aferese med erytrocytt-konsentrat	8 enheter
Kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon	28 d
Respirator	21 d
Dopamin/noradrenalin-infusjon	11/7 d
Transfusjoner med erytrocyttkonsentrat	28 enheter
Transfusjoner med trombo-cyttkonsentrat	8 enheter
Bredspektrede antibiotika (cefazidime)	3 d
Sykehusopphold	40 d

kinin) eller et artemisininderivat. Kinin til parenteralt bruk bør derfor finnes tilgjengelig ved alle sykehus. Artemisininderivat er ikke foreløpig registrert i Norge, men de mest aktuelle i en slik situasjon vil være artesunate intravenøst eller artemether intramuskulært (4). Selv om artemisininbehandling reduserer parasitemien raskere enn kinin, er dette ikke dokumentert å ha klinisk betydning (4).

Bortsett fra lungeødem og generaliserte krampeanfallet, hadde vår pasient nesten alle akutte komplikasjoner som kan tilstøte pasienter med alvorlig malaria (4). Den omfattende intensivbehandling han fikk var, med unntak av erytrocyttutskiftningen, ikke vesentlig forskjellig fra behandlingen som blir gitt til mange alvorlig syke sepsispasienter med multiorgansvikt. Hvilken betydning erytrocyttutskiftningen hadde, vet vi ikke, men ut fra nåværende kunnskap om patofysiologien ved alvorlig malaria vil vi anbefale at en form for blodutskiftning blir gjort hos slike pasienter i henhold til publiserte retningslinjer (4, 12).

For oppdaterte råd mht. til malariaproy-lakse og andre nyttige råd ved reiser overalt i verden, og spesielt tropene, anbefales bl.a. disse Internett-adresser:

1. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)  
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i Atlanta, USA. Gå til: *Health Information for International travel* og klikk deg videre. Her finnes meget gode råd vedrørende profylakse, vaksinasjon etc. Oppdateres kontinuerlig og anbefales sterkt.
2. [www.who.org](http://www.who.org)  
WHO, Genève. Gå til: *International Travel and Health Information* for råd til reisende.

De alvorlige senfølger pasienten fikk, hemiparese, ensidig blindhet og bilateral caputnekrose, er meget sjeldne komplikasjoner og avspeiler pasientens kritiske tilstand ved innkomsten.



Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Litteratur

1. le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–63.
2. Hoffman SL. Diagnosis, treatment and prevention of malaria. *Med Clin North Am* 1992; 76: 1327–55.
3. White NJ. Malaria. I: Cook GC, red. *Mansons tropical diseases*. 20. utg. London: Saunders, 1996: 1087–51.
4. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (suppl): 1–90.
5. Hoontrakoon S, Suputtamongkol Y. Exchange transfusion as an adjunct to the treatment of severe falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 156–61.
6. Mordmüller B, Kremsner PG. Hyperparasitemia and blood exchange transfusion for treatment of children with falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 850–2.
7. Geoffrey P, Jacobs M. What is the future of exchange transfusions in severe malaria? *J Infect* 1999; 39: 183–5.
8. White NJ. What is the future of exchange transfusions in severe malaria? *J Infect* 1999; 39: 185–7.
9. Mainwaring CJ, Leach MJ, Nayak N, Green ST, Jones DA, Winfield DA. Automated exchange transfusion for life-threatening plasmodium falciparum malaria – lessons relating to prophylaxis and treatment. *J Infect* 1999; 39: 231–3.
10. Macallan DC, Pocock M, Bishop E, Bevan DH, Parker-Williams J, Harrison T et al. Automated erythrocytapheresis in the treatment of severe falciparum malaria. *J Infect* 1999; 39: 233–5.
11. Field JW. Blood examinations and prognosis in acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1949; 43: 33–48.
12. White NJ. Current concepts: the treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996; 335: 800–6.
13. Newbold C, Warn P, Black G, Berendt A, Craig A, Snow B et al. Receptor-specific adhesion and clinical disease in Plasmodium falciparum. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 389–98.
14. Ho M, White NJ. Molecular mechanisms of cytoadherence in malaria. *Am J Physiol* 1999; 276: C1231–42.
15. Perlmann P, Björkman A. Malaria research; host-parasite interactions and new developments in chemotherapy, immunology and vaccinology. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 431–43.
16. Dondorp AM, Angus BJ, Hardeman MR, Chotivanich K, Silamut K, Ruangveerayuth R et al. Prognostic significance of reduced red cell deformability in severe falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 507–11.
17. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269: 3024–9.
18. Schofield L, Novakovic S, Gerold P, Schwarz RT, McConville MJ, Tachado SD. Glycosylphosphatidylinositol toxin of Plasmodium up-regulates intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin expression in vascular endothelial cells and increases leucocyte and parasite cytoadherence via tyrosine kinase-dependent signal transduction. *J Immunol* 1996; 156: 1886–96. ○