

En 40 år gammel kvinne med svimmelhet og oppkast

Svimmelhet, kvalme og flimring for øynene er symptomer som kan indikere tromboembolisk sykdom. Denne kasuistikken understreker betydningen av grundig anamnese og kunnskap om ulike etiologiske mekanismer.

Se kommentar side 1415 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 40 år gammel kvinne oppsøkte fastlegen etter en episode med akutt vertigo, flimring for øynene og etterfølgende oppkast.

Dette er kjente og hyppige problemstillinger, og de diagnostiske overveielser går raskt i retning av vaskulære, nevrologiske og trykksymptomgivende årsaker, som krever rask avklaring.

Kvinnen fikk flere slike anfall samme år. Det ble i utredningen reist spørsmål om demyeliniserende sykdom i form av multippel sklerose eller epilepsi, men dette ble avkrefet.

Fem år senere fikk hun nedsatt førlighet i høyre sides ekstremiteter, sentral facialisparese, nedsatt tempo i høyre arm og patologisk koordinasjon i venstre. Cerebral MR viste multiple lesjoner i begge cerebrale hemisfærer, hovedsakelig lokalisert subkortikalt. Hun fikk et nytt anfall senere samme år, da hun ble paralytisk i høyre arm. Cerebral CT viste da at enkelte av lesjonene var blitt større, at det muligens var tilkommet nye, og at lesjonene bredte seg ut også kortikalt. Det var anført at dette ikke var typiske multippel sklerose-lesjoner, derimot ble vaskulitt overveid som årsak. Man startet på dette tidspunktet behandling med warfarin, og intermitterende vertigo, kvalme og brekninger forsvant. Kvinnen trente seg gradvis opp og fikk muskelkraften og førligheten tilbake. Imidlertid hadde hun sekvele i form av nedsatt koordinasjon i høyre overekstremitet.

Under pågående warfarinbehandling (INR-verdi i terapeutisk område rundt 2,5) ble hun fire år senere hoven og blå i høyre fot. Hun ble da innlagt i revmatologisk avdeling. Der ble det reist spørsmål om systemisk vaskulitt, noe som senere ble avkrefet. To måneder etter det ble imidlertid høyre underekstremitet mer og mer hoven og misfarget. Ultralydundersøkelse viste utbredt trombosering, men åpen lårvene. Det ble i tillegg gjort lungescintigrafi, med funn forenlige med nyoppstått lungeemboli i venstre underlapp. INR-verdien var også på dette tidspunkt i terapeutisk område.

Hos pasienter som får venøse tromboemboliske episoder under pågående warfarinbehandling og har INR-verdier i terapeutisk område, velger man ofte å gå over til å behandle med lavmolekylært heparin. Rasjonale for dette er at hos noen få kan warfarinbehandlingen være vanskelig å styre – den tromboemboliske episoden kan således ha oppstått i et tidsintervall hvor INR-verdien har ligget under det terapeutiske nivå (2,0–3,0). Lavmolekylært heparin har i en rekke randomiserte studier vist seg å være minst like effektivt som warfarin for å hindre nye tromboemboliske episoder og er bedre enn warfarin til pasienter med kreftsykdom (1).

Kvinnen fikk etter dette endret medisineringen til lavmolekylært heparin. Det var ingen nye tromboemboliske episoder.

Ved omfattende utredning ble det ikke funnet indikasjoner på revmatologisk sykdom eller trombofili. CT caput med angiografi viste infarktsekveler uten vaskulittforandringer. Angiografisk CT av halskar og aorta med avgangskar samt MR-angiografi av bekkenkar ga heller ingen indikasjon på vaskulittforandringer. Ved hjerteundersøkelse med ekkodoppler samt MR var det upåfallende forhold.

Pasienten hadde hatt tromboemboliske episoder på både arterie- og venesiden. Det var viktig å få avklart om det forelå hjertesykdom hvor en venøs trombe kunne passere direkte over på arteriesiden på grunn av en anomali.

Undersøkelser av spinalvæske, hudbiopsi og beinmargsbiopsi var normale.

Spesielt tenkte man her på muligheten for eventuell borreliasykdom som årsak til hennes initiale nevrologiske symptomer. Hudbiopsien ble også undersøkt med tanke på vaskulitt. Imidlertid hadde pasienten aldri på noe tidspunkt hatt noen hudforandringer.

Nevrologisk undersøkelse viste temposvikt i høyre hånd, uten sikre nevrologiske funn for øvrig.

På mistanke om trombocytopeni ble det utført blodplateundersøkelser med aggregometri samt væskestrømscytometri. Aggregometri (fig 1) viste at pasienten hadde hyperaggregerbare blodplater, stimulert med subliminale konsentrasjoner av adenosindifosfat (ADP) og adrenalin, sammenliknet med blodplater fra en frisk kontrollperson. Videre fant man tegn til økt aktivering ved bruk av væskestrømscytometri, som viste økt ekspresjon av CD62P på trombocyttoverflaten (fig 2) samt økt mengde mikropartikler etter stimulering med subliminale konsentrasjoner av ADP og adrenalin sammenliknet med kontrollblodplater. Det ble ikke funnet tegn til økt aktivering av ustimulerte blodplater eller økt andel mikropartikler i plasma. For sekresjonsproduktet β -tromboglobulin, tegn på at blodplater har undergått aktivering, var det ingen tendens til økte nivåer i ustimulerte prøver.

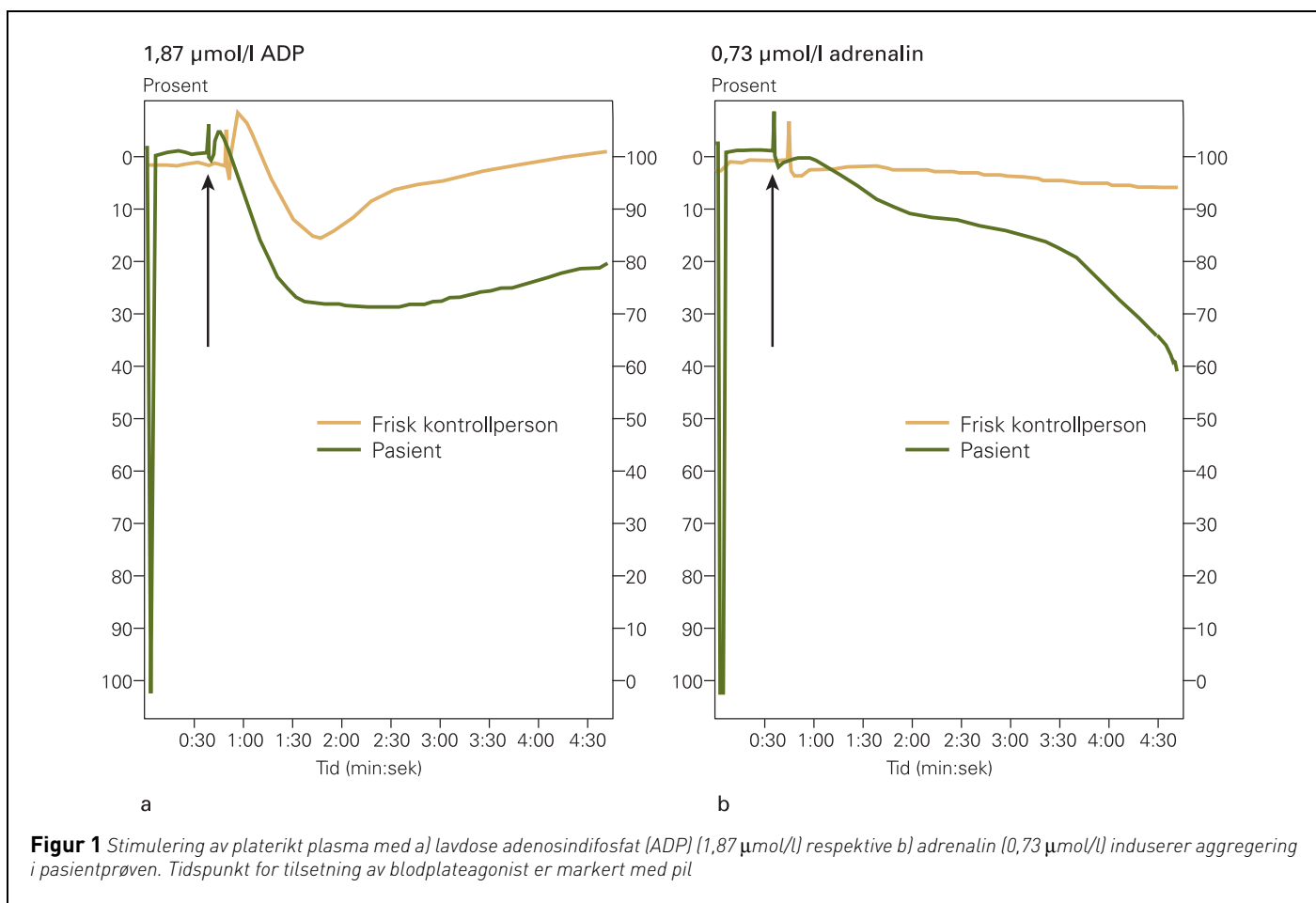
Diskusjon

Blodplatene spiller en vestlig rolle i hemostase, trombose og aterosklerose. Hos denne pasienten var det holddepunkter for å tro at hyperaggregerbare blodplater kunne være en sentral årsaksfaktor bak de tromboemboliske hendelsene. Både ved ervervede og arvelige tilstander finner man hyperaggregerbare blodplater.

Ved ervervede tilstander skyldes dette vaskulær eller endotelial dysfunksjon, noe man ser ved koronar hjertesykdom, diabetes mellitus, nefrotisk syndrom, cystisk fibrose, aterosklerose og vaskulitt. Hos slike pasienter finner man forhøyede verdier i plasma av PF4 (platefaktor 4), β -TG (β -tromboglobulin) og TxA₂ (tromboksan A₂) som tegn på in vivo-aktivering. Dette korrelerer godt med væskestrømscytometri, hvor man finner tilstedeværelse av aktiveringsmarkører på blodplateoverflaten ex vivo.

«Sticky platelet syndrome» (SPS) er en arvelig tilstand med hyperaggregerbare blodplater (2, 3). Den er assosiert med arterielle og venøse tromboemboliske hendelser, og det er funnet autosomalt dominant arvegang. Ved nærmere gjennomgang av pasientens historie fant man at det hadde vært tromboemboliske episoder hos flere førstegradsslektinger, i form av hjerneslag i relativt ung alder.

Blodplatene hos pasienter med syndromet stimuleres in vitro med subliminale konsentrasjoner av ADP og/eller adrenalin. Avhengig av respons på aktiveringsinitiator subklassifiseres tilstanden som type 1 (både



ADP og adrenalin), type 2 (kun adrenalin) og type 3 (kun ADP). Kvinnen viste seg å være en type 1-pasient. Inndelingen kan imidlertid diskuteres, da stimulering via adrenalin sannsynligvis krever en tilleggsgonist, f.eks. ADP, som enten kan foreligge ekstracellulært eller fremkomme som frisett etter at det er tilsatt adrenalin.

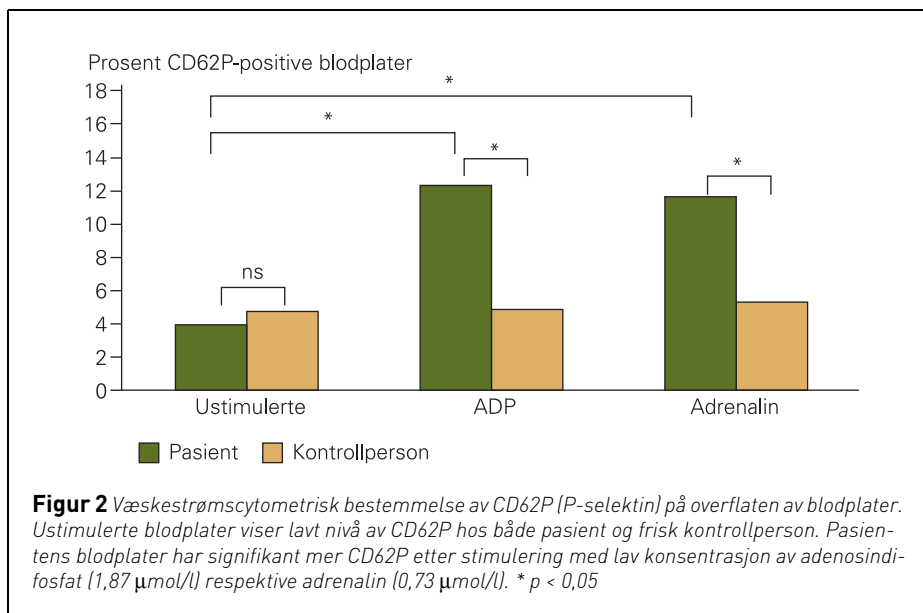
Klinisk presenterer pasientene seg ofte med akutte koronare hendelser, TIA-/slag-

liknende episoder, retinatromboser, perifer arterielle tromboser og venøs trombose/tromboembolisme. Mange er tilsynelatende adekvat behandlet med perorale antikoagulanter, vurdert på bakgrunn av at de har INR-verdier i terapeutisk område. Blodplatene kan aktiveres av fysiologiske agonister som trombin, ADP og adrenalin, samt ved store skjærekrefter (f.eks. i trange aterosklerotiske kar). Ved aggregometri studeres blodpla-

tenes evne til aggregasjon som respons på den tilsatte agonist. Blodplater inneholder α-granula, og ved aktivering fusjonerer deler av α-granulamembranen med blodplattens plasmamembran. Dette resulterer i at granulainnholdet (f.eks. β-TG og PF4) tømmes ut ekstracellulært og at CD62P fra α-granulamembranen blir en del av blodplattens overflate. Måling av CD62P på blodplateoverflaten (væskestrømscytometri) og β-TG (β-tromboglobulin) eller PF4 (platefaktor 4) (ELISA) gir således en indikasjon på aktiveringsgrad.

Normale nivåer av PF4 og β-TG i plasma tyder på at blodplatene ikke er aktiverte in vivo under normale forhold, men blir hyperaggregerbare ved utslipp av ADP eller ved adrenalinpåvirkning. Den eksakte etiologi ved denne tilstanden er til nå ikke helt klarlagt, men mye taler for at den er assosiert til overflatemolekyler i blodplattemembranen og påfølgende aktivering av intracellulære signalveier. Blant annet er det rapportert økt forekomst av hendelser i forbindelse med emosjonelt stress (2). I en studie med 153 pasienter fant man at 21 % av dem med arterielle tromboembolier og 13 % av dem med venøse tromber hadde «sticky platelet syndrome» (4). Av 195 pasienter med både arterielle og venøse tromboser hadde 28 % syndromet. Til sammenlikning fant man i at 15 % hadde aktivert protein C-resistens (APC-resistens) (5).

Diagnostikken av «sticky platelet syn-



drome» baseres i dag på ferskt citratblod med aggregometriundersøkelser og på væskestrømscytometri, hvor man benytter en rekke fortyninger av ADP samt adrenalin. Hos pasienter med hyperaggregerbare blodplater vil man da få aggregasjon med subliminale konsentrasjoner, som også kan påvises ved hjelp av væskestrømscytometri.

Acetylsalisylsyrebehandling – 75 mg daglig – har vist seg å ha meget god effekt ved denne tilstanden. Symptomene forsvinner. Ved aggregasjonsstudier ser man en normalisering av blodplatenes hyperaggregabilitet. Behandlingen er således svært lik den som gis til pasienter med ervervet tilstand av hyperaggregerbare blodplater, der tilstanden skyldes vaskulær eller endotelial dysfunksjon.

Denne kasuistikken viser at vanlige og initiale diffuse symptomer som akutt vertigo, flimring for øynene og oppkast kan forklares ut fra hypersensitive blodplater. Rask utredning og hurtig igangsetting av behand-

ling er svært viktig for å unngå senskader og nye episoder. Acetylsalisylsyre er et veletablert og effektivt medikament mot blodplate-initierte arterielle tromber, også ved tilstander hvor man ikke finner holdepunkter for at det kan skyldes «sticky platelet syndrome». Det er derfor ikke grunnlag for rutinemessig blodplatefunksjonsstudier hos trombosepasienter. Imidlertid kan slike undersøkelser være et viktig diagnostisk supplement hos pasienter med kompleks tromboembolisk sykehistorie. I familier hvor det i anamnesen fremkommer en klar opphopning er det også aktuelt å undersøke førstegradsslektinger, da forebyggende behandling i relativt ung alder kan bli aktuelt.

Pål André Holme

holme@rikskshospitalet.no
Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Annika Elisabet Michelsen

Institutt for indremedisinsk forskning
Universitetet i Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Buller H, Agenelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401–86.
2. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 361–5.
3. Frenkel EP, Mammen EF. Sticky platelet syndrome and thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 63–83.
4. Bick RL. Sticky platelet syndrome: a common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4: 77–81.
5. Andersen JA. Report: bleeding and thrombosis in women. *Biomed Progress* 1999; 12: 40.

Manuskriptet ble mottatt 27.6. 2006 og godkjent 1.9. 2007. Medisinsk redaktør Elisabeth Swensen.

Kommentar

Sofistikerte sykdommer

Alle de alvorlige sykdommene som skyldes mangel på molekyl eller effekt av molekyl i koagulasjons-, plate-, fibrinolyse- og endotelfunksjonen er klarlagt. Med genetikens seiersgang kan nå små endringer i molekylene, enkeltnukleotidvarianter, identifiseres. Disse genvariantene kan påvirke funksjonen eller strukturen til de proteinene som fungerer som reseptorer, som aktivatorer/inhibitorer eller begge deler eller som stasjonære byggesteiner. Funksjonen til de ulike proteinene vil avhenge både av type molekylvariant og av forholdet mellom promiskuøse og normale molekyler. Funksjonsgraden kan derfor lett passere grensen for normal variasjon.

Dette utfordrer legens kunnskap og erfaring. Tverrfaglig samhandling og – ikke minst – et spesialisert laboratorium er ofte nødvendig for å relatere gentestsvar til en spesiell pasients symptomer. Ett eksempel fra egen erfaring er patologisk fibrinogen (skulle ventet blødningstendens) som ga økt plateaggregasjon og trombosetendens (1). Et annet er nedsett adenosindifosfat- og adrenalinaggregasjon (svake agonister), men normal respons på de sterke agonister, som ga en klar, men moderat tendens til nese- og hudblødninger (2). Vanligvis kommer utslagene til syne til ulike tidspunkter, fra ulike organer og i ulik grad, slik som hos den omtalte pasienten. Det indikerer at interkurrente faktorer er medvirkende når symptomer oppstår, noe som bidrar til å øke de diagnostiske problemer.

Plateaggregasjon er en krevende test hvis den skal gi et pålitelig svar. Fravær av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler siste uke er viktig, og streng etterlevelse

er nødvendig. En lang rekke andre krav må tilfredsstilles – både til pasient, reagenser, fremstillingen av platerikt plasma og selve evalueringen i aggregometeret. Det er mulig at nyere fullblodsapparater gir mer reproduserbare resultater, men forberedelsene må være de samme. *Væskestrømscytologi* er et utmerket supplement, men kan ikke helt erstatte aggregasjon. Dessuten er dette heller ikke av de enkle metoder for pålitelige resultater uten i øvet hånd. En trombelastograf-test ville vært av interesse.

At pasientens symptomer ikke kom til syne før i 40-årsalderen, viser at anomalien er mild og at organismens tromboseforsvar måtte utfordres av andre grunner. Det er derfor ikke underlig at kvinnen gikk fire år på warfarin før nye episoder oppsto, og at det under behandling med lavmolekylært heparin ikke kom nye episoder. Men ettersom patogenesen består i økt plateaggregasjon, var acetylsalisylsyre eller andre platefunksjonshemmere mer adekvat som botemiddel. Hva som var utfordrerer, er uvisst – siden alle kjente genetiske årsaker til trombofili er utelukket. Men alderen er i alle fall én. Og siden det ved blodgruppe A, B, AB er tendens til trombose, i motsetning til ved O, ville det vært av interesse å kjenne til pasientens blodtype. Det at to vanlige aktiveringsvariabler for platefunksjon ikke var økt, betyr at forfatterne har mye igjen, også med selve adenosindifosfat-/adrenalinaktiveringsmekanismen, før gåten er løst og «sticky platelet syndrome» akseptert som fullverdig spontan tromboseårsak.

Det er nå tusenvis av mennesker som ansvender acetylsalisylsyre som trombosepro-

fylakse på forskjellige indikasjoner, og frekvensen av magesår og uønskede blødninger er bekymringsfull. Man burde undersøke om lavere doser av acetylsalisylsyre vil innvirke på begge bivirkningene uten å affisere effekten. Hvis «sticky platelet syndrome» forekommer i antydning frekvens, ville slik dosering også kupere denne årsaken.

Det finnes utvilsomt mange andre utfordringer innenfor hemostase-trombose-feltet som venter på forskning og praktisk innsats. Men siden det nå ikke lenger finnes egne enheter med spesialkompetanse på feltet, ser det mørkt ut. For et område som for et par tiår tilbake var i første rekke internasjonalt, er det en beklagelig utvikling. Blodplatenes er involvert i mer enn mange tror.

Helge Stormorken

hestormo@frisurf.no
Konvallveien 4
1338 Sandvika

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Stormorken H, Lyberg T, Hakvaag L et al. Dissociation of the aggregating effect and the inhibitory effect upon cyclic adenosine monophosphate accumulation by adrenaline and adenosine diphosphate in human platelets. *Thromb Res* 1987; 45: 363–70.
2. Thorsen L, Brosstad F, Solum NO et al. Increased binding to ADP-stimulated platelets and aggregation effect of the dysfibrinogen Oslo I as compared with normal fibrinogen. *Scand J Haematol* 1986; 36: 203–10.

Manuskriptet ble mottatt 9.11. 2007 og godkjent 8.2. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.