

# En kvinne med neurofibromatose, infeksjonstegn og blødninger

En kvinne med kjent neurofibromatose ble innlagt for utredning av vedvarende infeksjonstegn. Under oppfølgingen utviklet hun multiple aneurismer, med påfølgende alvorlige og gjentatte blødninger fra flere arterielle kar. Det skulle vise seg at det å finne årsaken til symptomene krevde en omfattende og langvarig utredning.

*En kvinne i begynnelsen av 60-årene med kjent neurofibromatose type 1 ble henvist til lokalsykehuset på grunn av slapphet og lavgradig feber over et par måneder. Pasienten hadde kjent osteoporose, og hun var operert for feokromocytom noen år tidligere. Hun hadde kjente kompresjonsbrudd i columna, ribbensbrudd med dårlig tilheling og hadde nylig hatt et lårhalsbrudd.*

*Hun var mangeårig røyker med emfysemutvikling i lungene, og hun hadde kjent hypotyreose og psoriasis. Det forelå psykiatrisk komorbiditet med anorexia nervosa gjennom 20 år. Hun veide 45 kg før innleggelsen.*

Neurofibromatose type 1 er en genetisk tilstand med autosomalt dominant arvegang. Over 240 mutasjoner er beskrevet i tumorsuppressorgenet *NF1*, hvor resultatet er svært nedsatt eller manglende produksjon av proteinet neurofibromin (1). Klinisk kjenntegnes pasienter med neurofibromatose av café-au-lait-flekker og godartede nerve- og bindevevssvulster, såkalte neurofibromer. Det er ellers stor variasjonsbredde i kliniske uttrykk.

Pasientene har blant annet overhyppighet av maligne tumorer. Som hos vår pasient er både feokromocytom og osteoporose beskrevet i tilknytning til tilstanden (ramme 1) (2).

*Før endelig diagnose ble stilt, var kvinnen innlagt i lokalsykehuset tre ganger over en periode på et halvt år. Under første innleggelse hadde hun en senkning på 101 mm (1–28 mm) og et CRP-nivå på 103 mg/l (0–5 mg/l). Utredningen ble rettet bredt mot infeksjonstilstand, malignitet og revmatisk sykdom. Alle mikrobiologiske prøver var negative. CT thorax/abdomen/bekken avdekket kun en upåfallende ovariecyste. Proteinelektroforese i urin og blod var normal. ANA var negativ og MPO-ANCA viste en grenseverdi på 4,9 IE/ml (0,0–5,0 IE/ml).*

*Under den andre innleggelsen hadde hun vedvarende forhøyede inflammasjonsprøver, med CRP-nivå 84–194 mg/l, senkning 86–104 mm og leukocytose med endring fra lett forhøyede monocytter til nøytrofil. Hun*

*hadde mikrocytær hypokrom anemi med gradvis hemoglobinfall fra 10,5 g/100 ml til 7,7 g/100 ml (11,7–15,3 g/100 ml) i løpet av halvannen måned. Gjentatte hemofec-tester var positive på blod. I løpet av fire måneder gikk hun ned i vekt fra 45 kg til 39 kg.*

Utredningen ble nå rettet spesielt mot inflammatoriske og maligne tilstander i fordøyelsessystemet. Samtidig ble spiseforstyrrelsen vurdert til å være en del av bildet, og hun ble henvist til psykiatrisk vurdering.

*Gastroskopi viste et hiatushernie og tynntarmsbiopsier normale slimhinner. Det ble gjort ny CT thorax/abdomen/bekken, som ikke forklarte sykdomsbildet.*

*Pasienten ble etter ny negativ utredning utskrevet til korttids plass i sykehjem samt til psykiatrisk vurdering med tanke på hennes anorexia nervosa.*

Ved ny gransking av CT thorax i arteriefase i ettertid så man at det allerede ved dette tidspunktet forelå noen ørsmå aneurismer. Det er ikke å forvente at så små forandringer blir oppdaget på en generell screeningundersøkelse.

*Fra sitt hjem ble hun innlagt for tredje gang på et halvt år, nå med abdominale smerter og akutt fall i hemoglobinnivå til 6,1 g/100 ml. CT-arteriografi av abdomen viste blødning fra en gren utgående fra a. mesenterica superior. Videre fant man multiple karaneurismer/pseudoaneurismer i tarmkrøs, rundt ventrikelen, i leveren, i nyrene og i interkostalarterier, tolket av radiolog som polyarteritis nodosa eller aneurismer forårsaket av septiske embolier. Hun var begynnende sirkulatorisk ustabil med takykardi og blodtrykksfall og fikk transfusjoner med både erytrocyttkonsentrat og plasma.*

*Pasienten ble overført til gastrokirurgisk avdeling ved regionsykehus, der hun ble hasteoperert med reseksjon av 40 cm tynntarm. Biopsi fra resektatet viste abscess og hematom. Det var sirkulasjonsforstyrrelser med varierende grad av trombosering med*

**Arne Kildahl-Andersen**

kildahla@yahoo.no  
Lungeavdelingen  
St. Olavs hospital

**Marie Thoresen**

Lungeavdelingen  
St. Olavs hospital

**Ruth Stoklund Thomsen**

Revmatologisk avdeling  
St. Olavs hospital

**Asbjørn Ødegård**

Klinikk for billediagnostikk  
St. Olavs hospital

**RAMME 1**

**Manifestasjoner ved nevrofibromatose type 1 (2). Kjente funn og assosierte tilstander hos pasienten er markert med stjerne**

**Hud**

Café-au-lait-flekker\*  
Fregner\*  
Fibromer\* (nodulære fibromer, dermale/pleksiforme nevrofibromer)  
Glomustumor

**Sentralnervesystem**

Ulike kognitive problemer\*  
Økt tendens til tretthet\*  
Epilepsi

**Øye**

Lisch-knuter  
Opticusgliom

**Skjelett**

Osteoporose\*  
Skoliose\* og pseudartrose

**Andre assosierte tilstander**

Hypertensjon  
Vaskulopati  
Interstitiell og bulløs lungesykdom  
Generelt økt kreftrisiko  
Ondartede bindevevsvulster  
Feokromocytom\*

*sannsynligvis sekundære betennelsesforandringer, men det var ikke mulig å bekrefte eller avkrefte vaskulitt. Det ble beskrevet betydelige reaktive arrforandringer i karveggene. Dyrkningsprøver tatt peroperativt var negative på bakterier og sopp.*

*Hun var stabil, men i fortsatt nedsatt allmenntilstand da hun ble ført tilbake til lokalsykehuset i påvente av overnevnte biopsi- og dyrknings svar, med planer for videre utredning ved revmatolog.*

Det finnes mange differensialdiagnoser til vaskulitt og polyarteritis nodosa (ramme 2) (3). Infeksjoner vil kunne gi forandringer som ved vaskulitt eller forandringer som minner om dette. Her var gjentatte blodkulturer og peroperative dyrkningsprøver negative. Infeksjoner med hepatitt B- eller hepatitt C-virus eller parvovirus vil kunne gi et slikt bilde med polyarteritis nodosa. Tromboemboliske tilstander som antifosfolipid-syndrom med arterielle og venøse tromber vil kunne ligne en vaskulitt (3).

**RAMME 2**

**Differensialdiagnoser til polyarteritis nodosa (3)**

**Infeksjonstilstander**

Endokarditt/andre sykdommer med bakteriemi  
Mykotisk aneurisme med distal embolisering  
Virusinfeksjoner (hepatitt B, hepatitt C, hiv)

**Andre tilstander som kan ligne en vaskulitt (mediumkars-)**

Aterosklerose  
Embolisk sykdom (myksomer, kolesterol-emboli)  
Trombotiske tilstander (antifosfolipid-syndrom)  
Fibromuskulær dysplasi  
Strålefibrose  
Ergotisme  
Nevrofibromatose  
Primær amyloidose  
Andre sjeldne tilstander

**ANCA-assosierte vaskulitter**

Granulomatose med polyangiitt (tidligere Wegeners syndrom)  
Mikroskopisk polyangiitt  
Eosinofil granulomatose med polyangiitt (tidligere Churg-Strauss-syndrom)

**Andre vaskulitter**

Henoch-Schönleins purpura (IgA-vaskulitt)  
Vaskulitt med kryoglobulinemi  
Medikamentindusert vaskulitt  
Vaskulitt sekundært til bindevevssykdom

Vaskulopati hos pasienter med nevrofibromatose er beskrevet i en rekke kasuistikker. Dette innebærer aneurismer, stenoser og arteriovenøse malformasjoner. En retrospektiv studie fra 2007 viste at aorta, nyrearterier og mesenteriale arterier synes å være hyppigst affisert (4). I de publiserte kasuistikene omtales som regel affeksjon av enkelte eller få blodkar. Affeksjon av interkostalarterier står omtalt i flere artikler (5, 6).

*To uker etter operasjonen fikk pasienten en ny blødning, nå fra en interkostalarterie med stor hematomdannning baktill over høyre thoraxhalvdel (fig 1). Kvinnen var takykard, slapp og medtatt. Hun var transfusjonstrengende, men blodtrykkmessig stabil. Pasienten ble på nytt overført til regionsykehus.*

*Angiografi viste aneurismer på 8. og 9. interkostalarterie på høyre side, og disse ble vellykket coilbehandlet (fig 2). Tre dager etter coilbehandlingen og omtrent to uker etter tynntarmsreseksjonen ble pasienten laparotomert på grunn av høyfebrilia og mis-*

*tanke om tarmiskemi. Det var imidlertid ikke tegn til iskemi ved peroperativ inspeksjon.*

Gastrokirurgene ønsket overflytting til revmatologisk avdeling, og pasienten ble overført til lungemedisinsk avdeling i påvente av dette. Valg av lungeavdelingen som oppholdssted var tilfeldig.

Det ble fra revmatologisk hold stilt spørsmål om aneurismedanningene kunne komme av vaskulopati ved nevrofibromatose.

*I rekonvalesensperioden etter den andre tarmoperasjonen fikk kvinnen på nytt en stor blødning, denne gang fra den høyre nyren. På CT-arteriografi fant man blødning subkapsulært, inferiort mot høyre fossa iliaca og høyre flanke. Hun ble tilsett av urolog, som konkluderte med konservativ behandling i form av blodtransfusjon.*

*Dagen før blødningen var pasienten blitt høyfebril, med produktiv hoste og svært nedsatt allmenntilstand, men hun var ikke intensivtrengende. Det var startet med meropenem mot mulig nosokomial pneumoni. Dyrkning på bakterier og sopp var fortsatt negativ. Revmatologiske prøver viste nå MPO-ANCA på 140 IE/ml (0,0–5,0 IE/ml). For øvrig var det negativt resultat av serologisk prøve for hepatitt B og hepatitt C og negativ lupusantikoagulant. I urinen hadde pasienten hyaline sylindre med celleinkludjoner og kornede sylindre. Urinstiks viste 3+ og 4+ på henholdsvis proteiner og erytrocytter.*

Det var klar mistanke om vaskulitt med bildefunn som ved polyarteritis nodosa, men også med urinfunn som kunne tyde på glomerulonefritt og en ANCA-assosiert vaskulitt. Nefrolog foreslo nyrebiopsi, men da pasienten allerede hadde blødd fra høyre nyre, var det ikke tilrådelig med biopsi fra den venstre.

Pasienten var sengeliggende og i svært nedsatt allmenntilstand. CRP-nivået steg under antibiotikabehandling, og det var ikke mulig med ytterligere vaskulittidiagnostikk.

*På vital indikasjon og etter drøfting med revmatolog ble det igangsatt høydosebehandling med steroider (Solu-Medrol 500 mg daglig over tre dager) og videre behandling med prednisolon 20 mg daglig, det tilsvarte 0,5 mg/kg. Senkningen var på det tidspunktet > 140 mm og CRP-nivået var steget til 318 mg/l. Fire dager ut i behandlingen var allmenntilstanden bedre. Pasienten var afebril, senkning og CRP-nivå var henholdsvis 18 mm og 34 mg/l.*

*Etter initial behandling med steroider fikk hun cyklofosamid intravenøst hver tredje uke og prednisolon, der dosen ble trappet ned til 10 mg daglig. Hun utviklet høyt blod-*

trykk (160–175/90–105 mm Hg) i forløpet, og det ble tidlig startet opp med amlodipin 5 mg og kandesartan 8 mg. Blodtrykket lot seg behandle med dette, og proteinurien gikk tilbake.

Pasienten, som hadde vært helt sengeliggende og i dårlig allmenntilstand, ble oppgående på avdelingen i løpet av et par uker. Hun ble utskrevet til videre rehabilitering og oppfølging ved revmatologisk poliklinikk for videre behandling med cyklofosamid. Etter et halvt år hadde hun gått opp 11 kg, og ny CT thorax/abdomen/bekken var uten tegn til aktiv vaskulitt.

### Diskusjon

Pasienten hadde bildefunn forenlig med polyarteritis nodosa. Dette er en sjeldent forekommende tilstand, med estimert årlig insidens på 4,4 til 9,7 per million (7). Sykdommens etiologi er ikke sikkert kjent. Den er kjennetegnet av affeksjon av mellomstore arterier, hvor arterioler, kapillærer og vener spares. Alle organer kan i praksis affiseres. Pasientene kan ved nyreaffeksjon ha moderat hematuri og proteinuri, men tilstanden gir ikke røde cellesylindre og glomerulonefritt. Nodosa henspiller på danningen av aneurismer, som kan palperes som knuter over blodkarene.

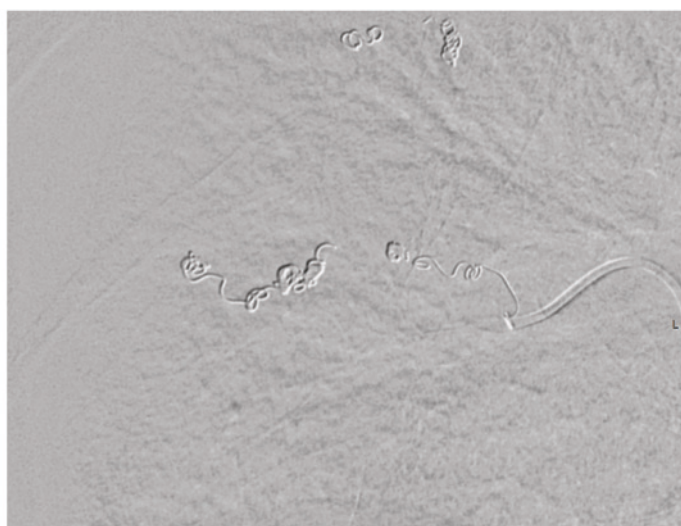
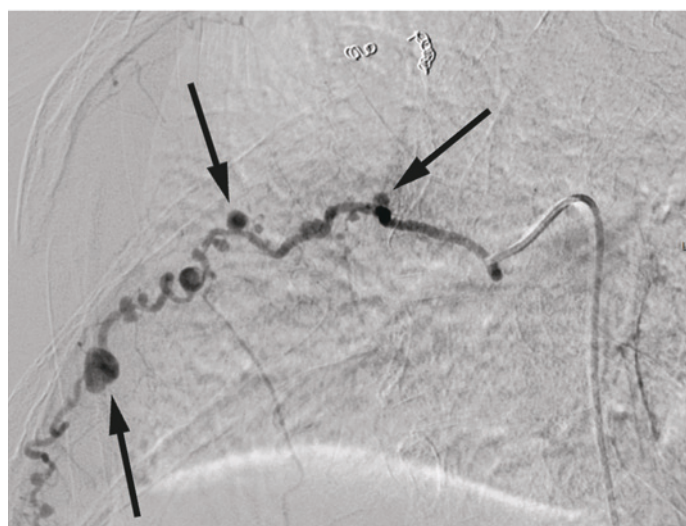
Som regel blir diagnosen stilt ut fra biopsi med funn av transmural nekrotiserende inflammasjon i mellomstore arterier. Alternativet til biopsi er typiske angiografifunn av multiple aneurismer og stenoser. CT- og MR-undersøkelse har i stor grad erstattet konvensjonell angiografi, og CT thorax/abdomen av vår pasient viste multiple karaneurismer og pseudoaneurismer i tarmkrøss, rundt ventrikel, i lever, nyrer og interkostalarterier. Hun fikk standard behandling for tilstanden med steroider og cyklofosamid,



**Figur 1** CT-fremstilling av 9. interkostalarterie på høyre side med flere aneurismer og blødning i thoraxveggen. Aneurismene er markert med hvite piler

Pasienten hadde også funn som kunne tale imot denne diagnosen. Hun hadde positiv MPO-ANCA, noe som ikke passer med polyarteritis nodosa. ANCA-assosierte vaskulitter regnes å omfatte granulomatose med

polyangiitt (tidligere Wegeners granulomatose), Churg-Strauss-vaskulitt, mikroskopisk polyangiitt og nyrebegrensede vaskulitt. MPO-ANCA er imidlertid uspesifikk og har vært beskrevet som positiv ved en rekke



**Figur 2** Endovaskulær intervensjon med coiling. 8. interkostalarterie er alt behandlet. De største aneurismene er markert med svarte piler. a) Med åpen 9. interkostalarterie. b) Etter behandling med coiling

inflammatoriske tilstander. Vår pasient hadde tegn på glomerulonefritt med hematuri, proteinuri og sylindre med celleinkluderinger; funn som kunne trekke mer i retning av mikroskopisk polyangiitt, der MPO-ANCA er positiv hos over halvparten. Samtidig er det beskrevet vaskulittformer der positiv MPO-ANCA er funnet hos pasienter med kliniske funn mest forenlig med polyarteritis nodosa (8, 9).

Klassifiseringen av vaskulitter har vært gjenstand for mye debatt, da kriteriene har vært overlappende og motsigelsesfulle. Kriteriene til American College of Rheumatology (ACR) fra 1990 inkluderte verken mikroskopisk polyangiitt eller diagnostikk med vekt på ANCA, som den gang ikke var i utbredt bruk.

Ved Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) i 1994 ble vaskulittene definert ut fra størrelsene på de affiserte blodkarene. Man anerkjente at histologiske funn ikke alltid foreligger, slik at man vil måtte støtte seg til surrogatmarkører for den enkelte vaskulittsykdom. CHCC-definisjonene ble oppdatert i 2012 (10). Det presiseres at en vaskulitt i mellomstore eller store blodkar også kan affisere små arterier. Motsatt kan en typisk småkarsvaskulitt som mikroskopisk polyangiitt også affisere mellomstore arterier. Nytt fra 2012 er at man implementerer gruppen ANCA-assosierte vaskulitter.

I 2007 kom det forslag på surrogatmarkører og bruk av ANCA i en algoritme – EMA-algoritmen (The European Medicines Agency) – i den hensikt å klassifisere ANCA-assosierte vaskulitter og polyarteritis nodosa (11). Ennå er ikke klassifisering av ANCA-assosierte vaskulitter validert, derfor er dette kontroversielt.

Dessverre lot det seg ikke gjøre å få nyrebiopsi av vår pasient, fordi hun nylig hadde hatt blødning fra høyre nyre. Med utgangspunkt i EMA-algoritmen for klassifisering av ANCA-assosierte vaskulitter står man uten biopsi, men har positiv MPO-ANCA og surrogatmarkører med urinfunn som kornede sylindre, hyaline sylindre med celleinkluderinger, proteinuri og hematuri. Dette skulle tale for en glomerulonefritt og en mikroskopisk polyangiitt. Men selv da hun var på sitt sykeste så vi ingen kreatininstigning, noe man kanskje ville forvente ved en eventuell nekrotiserende glomerulonefritt. Sett i sammenheng med at pasienten blødde fra den ene nyren, var heller ikke urinfunnene så spesifikke. Distribusjonen av affiserte blodkar var klinisk som man kunne forvente ved polyarteritis nodosa, som var diagnosen hun fikk. Behandlingen er i utgangspunktet den samme ved disse to diagnosene, som tidligere ble klassifisert som én.

Selv om det er uvanlig, er affeksjon av interkostalararterier beskrevet tidligere i sammenheng med polyarteritis nodosa (12, 13).

Karskade med aneurismedannning i interkostalararterier er som nevnt tidligere beskrevet hos neurofibromatosepasienter. Hvorfor pasienter med neurofibromatose utvikler forandringer i blodkarene med aneurismedannning, er ikke fullt ut forstått.

Modeller med heterozygote *NF1*-mutasjoner hos mus har vist økt vaskulær inflammasjon i skadede kar sammenlignet med kar hos genetisk normale mus (14). Genproduktet neurofibromin virker hemmende på inflammasjon, intima-proliferasjon og til sist aneurismedannning. Hos pasienter med neurofibromatose kan man tenke seg at enhver skade på blodkar gir en kraftigere inflammasjon og raskere utvikling av aneurismer med eventuelt ruptur sammenlignet med det som skjer hos friske. En vaskulitt vil kunne representere en slik karskade.

### Oppsummering

Utredning av vaskulitter kan være utfordrende – både med tanke på differensialdiagnoser og endelig typebestemmelse av dem. Vi har beskrevet en pasient med kjent neurofibromatose som ble behandlet for vaskulitt. Utredningen tok tid, og pasienten hadde flere alvorlige blødninger, med behov for transfusjon og kirurgiske inngrep, før diagnosen ble satt. Allmenntilstanden ble gradvis svekket inntil hun var helt sengeliggende. CT-undersøkelse avdekket multiple aneurismer, og hun blødde fra tre av disse, beliggende i mesenteriet, interkostalararterier og nyrearterier.

Karaneurismer er beskrevet ved neurofibromatose, men ikke i en slik utstrekning og med så rask utvikling. Det kan likevel ikke utelukkes at pasientens neurofibromatose har hatt noe å si for distribusjonen av affiserte kar og sykdomsprogredieringen. Bildemessig var hennes vaskulitt mest forenlig med polyarteritis nodosa. Hun hadde samtidig tegn på glomerulonefritt, med positiv MPO-ANCA, som man kan se ved mikroskopisk polyangiitt. Kombinasjonen er svært sjelden. Patogenesen for hver tilstand sett hver for seg er ikke fullt ut kartlagt, heller ikke mekanismen for hvordan de påvirker hverandre hos en og samme pasient.

Pasienten ble raskt mye bedre etter behandlingen med Solu-Medrol, og nå, ett år etter, er hun fortsatt oppegående og i god allmenntilstand.

*Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.*

### Arne Kildahl-Andersen (f. 1976)

er lege i spesialisering i lungemedisin. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Marie Thoresen (f. 1979)

er konstituert overlege i lungemedisin. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Ruth Stoklund Thomsen (f. 1967)

er overlege i revmatologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Asbjørn Ødegård (f. 1961)

er overlege i radiologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Litteratur

- Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 33–40.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51–7.
- Staud R, Yancey WB Jr, Williams RC Jr. «Vasculitis look-alike» clinical syndromes. *J Clin Rheumatol* 1996; 2: 203–8.
- Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg* 2007; 46: 475–84.
- Misao T, Yoshikawa T, Aoe M et al. Recurrent rupture of intercostal artery aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 179–82.
- Arai K, Sanada J, Kurozumi A et al. Spontaneous hemothorax in neurofibromatosis treated with percutaneous embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 477–9.
- Watts RA, Lane SE, Scott DG et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1156–7.
- Tanaka M, Matsuo K, Nakamura H et al. Two cases of classical polyarteritis nodosa associated with MPO-ANCA. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2006; 48: 371–6.
- Yokoi Y, Nakamura I, Kaneko T et al. Pancreatic mass as an initial manifestation of polyarteritis nodosa: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1014–9.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11.
- Watts R, Lane S, Hanslik T et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222–7.
- Koçak H, Cakar N, Hekimoğlu B et al. The coexistence of familial Mediterranean fever and polyarteritis nodosa; report of a case. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 631–3.
- Fisher RG, Graham DY, Granmayeh M et al. Polyarteritis nodosa and hepatitis-B surface antigen: role of angiography in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1977; 129: 77–81.
- Lasater EA, Li F, Bessler WK et al. Genetic and cellular evidence of vascular inflammation in neurofibromin-deficient mice and humans. *J Clin Invest* 2010; 120: 859–70.

Mottatt 6.7.2015, første revisjon innsendt 14.4.2016, godkjent 8.7.2016. Redaktør: Liv-Ellen Vangnes.