

"UTREDNING AV ARVELIG BLØDNINGSTENDENS"

5.årsoppgave i Stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet i
Tromsø

Marit Jensen, MK-01

Veileder: Prof. dr.med. John-Bjarne Hansen, UiTø/UNN

Tromsø, september 2006

INNHold

Resyme'	side 3
Forord	side 4
Innledning	side 5
1. Hemostasemekanismen	side 6
1.1 Endotelet	
1.2 Platefunksjon	
1.3 Koagulasjon og det fibrinolytiske system	
2. Strategi for utredning ved økt blødningstendens	side 9
3. Vanlige sykdommer som gir økt blødningstendens	side 11
3.1 Blodplatedefekter	
3.2 Koagulasjonsdefekter	
3.3 Karveggsdefekter	
4. Metoder	side 18
5. Beskrivelse av kasus	side 24
6. Resultater og diskusjon	side 26
7. Tabeller og figurer	side 28
8. Referanser	side 38

RESYME

Formålet med oppgaven har for undertegnede vært å tilegne seg teoretiske ferdigheter om hemostasemekanismen, samt arvelige og ervervede kvantitative og kvalitative forstyrrelser i blodplatefunksjon, koagulasjonssystemet og defekter i karveggen som kan gi opphav til økt blødningstendens. Det har også vært viktig å tilegne seg praktiske ferdigheter for evaluering av blodplatefunksjon og koagulasjonsanalyser.

Med dette som basiskunnskap er det således gjort utredning av en familie med blødningssykeproblematikk, og følgende metoder er brukt:

- Anamneseopptak og klinisk undersøkelse med spesielt fokus på det aktuelle, inklusive bedømming av hypermobilitet ad modum Beighton.
- Globale koagulasjonsanalyser som APTT og PT-INR
- Blødningstid
- Plateaggregering
- Bestemmelse av FVIII, vWF antigen og vWF ristocetin kofaktor-aktivitet
- Multimeranalyser av von Willebrand faktor med elektroforese
- Bedømming av hypermobilitet i ledd

På bakgrunn av resultater fra disse undersøkelsene har man forsøkt å gjøre en konklusjon angående hva denne familiens blødningstendens skyldes.

Denne oppgaven er et klart eksempel på at avvikende von Willebrand-prøver alene ikke er nok til å kunne stille diagnosen von Willebrands sykdom. Det eksisterer i dag ikke klare inklusjonskriterier for å kunne stille diagnosen. Normalområdet for von Willebrand-verdier er bredt. Resultatene må justeres i forhold til ABO-blodtype, noe som det ikke eksisterer standardiserte metoder for per i dag. Personer med blodtype O ligger normalt 25 % under resten av befolkningen hva disse verdiene angår. Videre er man blitt bevisst på at ved gjentatte normale utslag på FVIII-prøver, og verdier av vWf:Ag og vWf ristocetin kofaktor-aktivitet som vipper mellom normalt og nedsatt, kan diagnosen utelukkes.

Det er videre viktig å være oppmerksom på bindevevssykdommer som mulige differensialdiagnoser til primære blødersykdommer.

FORORD

Først vil jeg takke familien som er omtalt i denne teksten for å ha vist interesse, samarbeidsvilje og tålmodighet i forbindelse med utredningen av deres mulige arvelige betingede blødningstendens. Dette i forbindelse med anamneseopptak, kliniske undersøkelser og gjennomføring av prøvetaking.

Så en takk til min veileder John-Bjarne Hanssen ved med.avd. UNN, for godt samarbeid og konstruktiv kritikk i forbindelse med oppgaven.

Laboranten Birgit Svensson; tusen takk for den velviljen du har vist ved gjennomføringen av all plateaggregering.

Likeså vil jeg takke professor Frank Brosstad ved Rikshospitalet, og Stine Bjørnsen ved Institutt for Indremedisinsk Forskning ved Rikshospitalet for å ha svart på spørsmål og lært meg utføring av elektroforese.

Navn i oppgaveteksten er tatt vekk for å bevare personenes anonymitet.

INNLEDNING

Utgangspunktet for oppgaven er en 27 år gammel kvinne som ble henvist til medisinsk avdeling, UNN, for vurdering av mulig von Willebrand's sykdom. Bakgrunnen for denne antakelsen var at hennes mor på et tidligere tidspunkt var diagnostisert med sykdommen. I tillegg hadde hun, spesielt da hun var yngre, lett klinisk blødningstendens i form av forlenget blødningstid og spontant oppstående hematomer. Hun hadde en søster med moderate plager i form av neseblødning og hypermobile ledd. På tidspunktet kvinnen søkte kontakt med lege med ønske om utredning, hadde hun svært få subjektive plager relatert til dette. Hun hadde nettopp gjennomgått en uproblematisk tonsillektomi, og var henvist fra øre-nese-hals-avdelingen på grunn av den uavklarte problemstillingen.

Med bakgrunn i dette ble det startet utredning av denne kvinnen og hennes familie, og denne oppgaven er resultatet av utredningen, som er gjort av undertegnede og prof. dr. med. John-Bjarne Hanssen ved UiTø/UNN.

1. HEMOSTASEMEKANISMEN

Med hemostase menes de mekanismer som trer i kraft for å hindre spontant blødning eller stoppe traumatisk blødning.

De komponentene i blodet som er ansvarlig for hemostasen, er spesielle adhesive proteiner og bindevevsfibre i karveggen, trombocytene, plasmaets koagulasjonsproteiner og det fibrinolytiske system.

1.1 Endotelet

Normalt endotel motarbeider til vanlig hemostase ved at det produserer inhibitorer mot plateaggregering og blodkoagulasjon, det opprettholder en viss permeabilitet, og fungerer som en beskyttende 'hinne' som separerer hemostatisk blodkomponenter fra reaktive subendoteliale strukturer. Endotelcellene produserer og sekreterer adhesive proteiner, kollagen, fibronektin, laminin, vitronektin og von Willebrand faktor.

Fysisk skade på et blodkar trigger en kontraktile respons av den glatte muskulaturen i karet, og derfor en innsnevring av karlumen, og dermed en viss sammentrekning av sårflatene. Denne kontraksjonen skyldes lokale, nervestyrtede reflekser, direkte mekanisk påvirkning av glatte muskelceller, og frigjøring av vasoaktive substanser fra skadet vev og skadde trombocytter. Blodet søkes ledet mot andre kar.

Noe blod kommer likevel i kontakt med skaden og med subendoteliale strukturer som stimulerer dannelsen av en hemostatisk plugg ved å fremme plateadhesjon og plateaggregasjon, og ved å aktivere blodkoagulasjon.

Disse subendoteliale strukturerne er blant andre kollagen, fibrinogen, laminin og von Willebrand faktor, som finnes i den subendoteliale matrix (1). Forskjellige glykoproteiner i membranen til trombocytene bindes til disse subendoteliale strukturerne (GP Ib/IX/V-komplekset til vWf, og integrinreseptorer til fibrinogen og fibronektin), og det skjer en trombocytadhesjon. Særlig von Willebrands faktor er viktig. Den dannes av endotelceller og trombocytter, og sørger for 'broer' mellom reseptorer på trombocyttenes overflate og bindevevets kollagenfibre.

Karkonstriksjon, trombocytadhesjon og trombocyttaggregasjon (se platefunksjon) utgjør til sammen den primære hemostasen. Med den primære hemostase forstår man de prosesser som foregår fra det tidspunkt blodplatene kommer i kontakt med bindevevsfibre i den skadde

årevæggen og til platepluggen har fått karakter av en katalytisk overflate hvor reaksjoner mellom koagulasjonsfaktorer kan utløses.

1.2 Platefunksjon

Etter trombocytadhesjonen til det skadde blodkaret er skjedd, vil trombocytene begynne å svulle ut, og skille ut aktive substanser som er lagret i deres granulae (aktivering og sekresjon). ADP vil gjøre trombocyttenes overflate klebrig. Nye plater vil festes til de som er adherert til kollagenet i karveggen. Også disse utskiller aktive substanser, slik at prosessen fortsetter. Det skjer en plate-plate-interaksjon. Fibrinogen fungerer som bro mellom aktiverte GPIIb-IIIa-reseptorer. I denne situasjonen vil platene danne tromboksan A_2 fra arachidonsyre, som er en av fettsyrene i cellemembranens fosfolipider. Tromboksan A_2 forsterker aggregeringen direkte, og indirekte ved å øke utskillelsen av ADP. Prosessen fortsetter inntil det er dannet en plateplugg.

Grunnen til at denne prosessen ikke fortsetter videre forbi skaden og oppover den uskadde karveggen, er at prostacyclin utskilles fra normale endotelceller i den uskadde delen av karveggen (2).

1.3 Koagulasjon og det fibrinolytiske system

For den totale hemostasen er det vesentlig at oppbygging av platepluggen leder over i koagulasjons-fasen, som ender med at fibrin dannes og felles ut som tettende masse med utgangspunkt i platepluggen.

Koagulasjonssystemet er et kaskade-system av seriekoblede enzymreaksjoner. Disse reaksjonene katalyseres av kofaktorer, kalsiumioner og negativt ladede fosfolipider som finnes i cellemembranene til aktiverte blodplater og subendoteliale celler i skadet karvegg. Faktorene som deltar i koagulasjonssystemet er glykoproteiner som syntetiseres i leveren. Tissue factor er et membranforankret glykoprotein som er avhengig av lipider for fysiologisk aktivitet. Fungerer som en kofaktor, og initierer kaskadereaksjonen (3). Koagulasjonen starter ved at koagulasjonsfaktor VII i blodplasma bindes til tissue factor, og omdannes så til faktor VIIa. Dette komplekset aktiverer så faktor X, enten direkte, eller indirekte ved å aktivere faktor IX. Aktivering av faktor X fører til dannelse av det siste aktivator-komplekset i koagulasjonssystemet som ofte kalles protrombinase. Dette komplekset består av faktor Xa, den aktiverte kofaktoren Va og fosfolipid. Komplekset fører til omdanning av protrombin til enzymet trombin.

Trombin er et nøkkelenzym. Det er ansvarlig for omdannelse av fibrinogen til fibrin. I tillegg aktiverer trombin faktorene V og VIII.

Når trombin spalter fibrinogen, dannes det løselige fibrin-monomerer. Disse polymeriserer spontant og blir så kryssbundet ved kovalente bindinger ved hjelp av faktor XIIIa. Dette fører til dannelse av et meget sterkt kryssbundet fibrinkoagel. Denne stabiliseringen av platepluggen med fibrin, gjennom den interne og eksterne aktiveringen av koagulasjonssystemet, kalles den sekundære hemostase. Se figur 1 for skjematisk oversikt over koagulasjonssystemet.

Når vevstilheling har funnet sted, og det ikke lenger er behov for koagelet, skjer fibrinolyse, ved at plasminogen omdannes til plasmin, som så bryter ned den stabiliserte fibrin-platepluggen. Dette representerer en reparasjonsmekanisme på lik linje med ny tilvekst av endotelceller og rekanalisering av karet. Fibrinolysen er på mange måter også et kaskadesystem, slik hemostasen er det, i det man har å gjøre med zymogener som går over til å virke som enzymer, med feedback inhibering og potensiering, og en fin-innstilt balanse mellom inhibitorer. Her jobber koagulasjons- og plateaggregasjonsmekanismer sammen med koagulasjons*inhibisjon*, profibrinolytiske og antifibrinolytiske reaksjoner skjer samtidig, og cellulære mekanismer jobber både for koagulasjon og løsning av den hemostatiske pluggen, til den gradvis reduseres. Gjennom en slik prosess tillates en effektiv hemostatisk respons til blødning, samtidig som man unngår en 'over-aktiv' tromberespons i den forstand at den skjer på andre plasser enn ved karskaden, og at den ikke vedvarer lenger enn det som er fysiologisk nødvendig.

Se figur 2 for skjematisk oversikt over det fibrinolytiske system.

Hemostasemekanismen er komplisert. Organismen kan ha defekter i karveggen, kvantitative eller kvalitative forstyrrelser i blodplatefunksjon eller i koagulasjonssystemet. Mulighetene for blødersykdommer er således mange. Man har i denne oppgaven konsentrert seg om de mest vanlige, og med spesielt fokus på de av blødningssykdommene som er arvelige.

2. STRATEGI FOR UTREDNING VED ØKT BLØDNINGSTENDENS

En vanlig situasjon er pasienten som henvender seg til lege og presenterer en sykehistorie med spontant/lett oppståtte blåmerker og evt. lang blødningstid ved kuttskade. Utredning må ofte gjøres på grunn av forestående elektiv kirurgi. Noen ganger oppstår det også mer akutte situasjoner, hvor en uventet eller eksessiv blødning oppstår under en invasiv prosedyre.

I alle tilfeller er det særs viktig med en grundig anamnese og klinisk undersøkelse. Følgende momenter søkes avklart anamnestisk (4):

- Foreligger det en blødningstendens?
- Er tilstanden arvelig eller ervervet?
- Skyldes blødningstendensen patologi i den primære eller den sekundære hemostasen?
- Foreligger det annen sykdom som kan være årsak til, eller bidra til, blødningstendensen?
- Kan blødningstendensen være farmakologisk induisert?

Spørsmålet om det foreligger en blødningstendens kan besvares med en stor grad av sikkerhet på bakgrunn av opplysninger omkring årsaken til at pasienten tok kontakt, samt den medisinske, familiære og medikamentmessige anamnesen. De vanligste presentasjonene omfatter ett eller flere av følgende punkter: Spontant/lett oppståtte blåmerker, spontan slimhinneblødning, menorrhagi, økt blødning ved traumer/kirurgi/fødsler. Når flere enn ett av disse punktene presenteres samtidig, øker dette mulighetene for at det foreligger en blødningstendens. Man skal huske på at menorrhagi eller epistaxis alene ofte skyldes lokale årsaker, og ikke en blødningstendens slik begrepet forstås i denne oppgaven.

For å kunne avgjøre om blødningstendensen er arvelig eller ervervet, kan det være nyttig å få klarhet i når symptomene startet (pasientens alder), varighet av symptomene (har de alltid vært tilstede?), hvordan pasienten tidligere har respondert på hemostatiske utfordringer, samt familiens historie med tanke på det aktuelle.

Sykehistorien kan gi pekepinn på om blødningstendensen skyldes patologi i den primære eller sekundære hemostasen (4). For eksempel er spontant oppståtte petekkier i huden et tilnærmet eksklusivt tegn på alvorlig trombocytopeni, mens spontane leddblødninger er ekstremt sjelden

ved defekter i den primære hemostasen, og vanligvis skyldes blødersykdommer som Hemofili A eller B.

Ved kirurgiske inngrep ser man ofte at defekter i den primære hemostasen gir seg utslag i kontinuerlig siving av blod fra det øyeblikket kar kuttet over, mens ved defekter i den sekundære hemostasen kommer blødningen seinere, den restarter etter minutter/timer fordi dannelsen av den initiale hemostasepluggen kun avhenger av karspasmer, plateadhesjon og aggregasjon (primær hemostase), og dette vil initialt kunne demme opp den pågående blødningen, men vil ikke kunne vedvare uten påfølgende koagulasjon.

Underliggende systemisk sykdom kan øke blødningstendensen hos et menneske (4).

Ervervede blødningssykdommer er vanligvis sekundære til systemisk sykdom. For eksempel kan blåmerker eller slimhinneblødning skyldes leversykdom, nyresvikt, hypothyroidisme eller beinmargssvikt. Disseminert intravasal koagulasjon (DIC) kan presenteres som blødning, og DIC kan oppstå sekundært til malign sykdom.

Pågående og forutgående bruk av medikamenter er selvsagt relevant. Bruk av ethvert antitrombotisk medikament innebærer en viss risiko for blødning. Herunder kan nevnes platehemmere som Albyl-E og Plavix, samt antikoagulante medikamenter som Marevan og Heparin. Ved bruk av for eksempel acetylsalisylsyre vil den platehemmende virkningen vedvare i opp til 7 dager etter siste dose.

Etter den initiale utredningen med anamnese og klinisk undersøkelse, bør det tas et sett blodprøver som reflekterer en initiell screening. *Platetelling* er en nøkkelundersøkelse. For eksempel gir petekkier i nærvær av normale trombocytverdier mistanke om kvalitativ platedefekt eller karskjørhet.

Blødningstiden gir opplysninger om trombocyt-/karfunksjoner. Kardefekter med forlenget blødningstid er sjeldne, så i praksis vil forlenget blødningstid i nærvær av et normalt platetall tyde på en kvalitativ platedefekt som kan være medfødt (f.eks von Willebrands sykdom).

Deretter følger globale koagulasjonsanalyser som APTT og INR.

Se figur 3 for oversikt over hvilke koagulasjonsfaktorer disse analysene tester på.

Til sist, om man ikke på bakgrunn av analysene nevnt ovenfor, kan konkludere med hvilken blødningsdefekt man har med å gjøre, bør man gå videre med spesialanalyser som plateaggregering og multimeranalyser med elektroforese.

For nærmere beskrivelse av disse analysene, se kap. 4; *Metoder*.

3. VANLIGE SYKDOMMER SOM GIR ØKT BLØDNINGSTENDENS

Her er valgt ut et knippe av de mest vanlige blødersykdommene, og disse er omtalt kort.

3.1 Blodplatedefekter

Her inndelt i *kvantitative* og *kvalitative* blodplatedefekter. Ved en kvantitativ platedefekt finner man enten minket plateproduksjon eller økt forbruk av blodplater. Ved de kvalitative defektene er platefunksjonen abnormal, men platetallet normalt. Disse lidelsene er sjeldne. Storage Pool disease, Glanzmann trombasteni og Bernard-Soulier er navnene på de mest vanlige trombocyt-defektene (5). Ved Storage Pool disease sees nedsatt plateaggregering grunnet defekt i ADP-lagrene i dense granula. Ved Glanzmann trombasteni mangler platene glykoprotein IIb/IIIa-reseptor, slik at platene vanskeligere bindes til fibrinogen, og således hindres agonist-indusert aggregasjon. Ved Bernard-Soulier mangler glykoprotein Ib/IX-reseptoren, noe som fører til at adhesjonen mellom blodplater og subendotel ikke fungerer optimalt. Pasientene med disse sykdommene har ofte uttalte blødninger fra hud og slimhinner.

Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP): En ervervet kvantitativ primær platedefekt. Usikker prevalens. Det finnes akutte og kroniske former for ITP (6). Akutt ITP tilhører de postinfeksiøse trombocytopeniene, og ses av og til postviralt hos barn. Det essensielle her er at man har et økt forbruk av blodplater grunnet en immunologisk betinget perifer destruksjon (antistoff rettet mot og bundet til pasientens plater), og dermed nedsatt levetid for platene.

Kronisk ITP ses hos voksne, og er karakterisert av persistent trombocytopeni, vanligvis sekundært til et IgG-antistoff mot enkelte glykoproteinkomplekser. Klinisk gir ITP seg utslag i tilbakevendende epistaxis, ekkymoser eller menorrhagi (16). Alvorlig blødning er uvanlig. Diagnosen stilles ved lavt platetall, økt antall megakaryocytter i beinmargen, samt eksklusjon av muligheten for sekundær autoimmun trombocytopeni. Kronisk ITP kan behandles med høydose kortikosteroider for å hemme den fagocytotiske aktiviteten og dermed øke platetallet. Disse pasientene har høye plate-konsentrasjoner av IgG, og steroidene hemmer denne IgG-

produksjonen. I tillegg kan man behandle med RituxiMab, som er monoklonale antistoff mot CD20-positive celler, dvs lymfocytter, og cytostatika. I ytterste fall må splenektomi vurderes.

Andre kvantitative blodplatedefekter:

Posttransfusjonspurpura: Mistenkes dersom man finner purpura (små hudblødninger) og trombocytopeni innen 12 dager etter blod-transfusjon. Diagnosen stilles dersom man kan påvise spesifikke plateantistoff (vanligvis anti-HPA Ia) hos mottaker, og positiv plateforlikhetstest mellom giver og mottaker.

Sekundære trombocytopenier: For eksempel ved leukemi (plassmangel for platene, fasilitering av en spesiell cellerekke på bekostning av de andre), SLE (antifosfolipid-antistoffer gir en forbrukskoagulaopati hvor den økte plateaktiviteten er årsak til økt forbruk av plater), HIV-infeksjon (cytokinmedierte mekanismer besørger nedsatt produksjon av blodplater).

Von Willebrands sykdom: En kombinert kvalitativ platedefekt og koagulasjonsdefekt, arvelig. Prevalens på 1:100-1000. Nedarves autosomalt dominant.

Von Willebrands faktor er et glykoprotein som sirkulerer i plasma som store multimerer (7). Det syntetiseres av megakaryocytter og endotelceller, og sekreses fra endotelceller. Faktoren medierer interaksjonen mellom platene og subendotelet ved vaskulær skade, og er således svært viktig i den primære hemostasen. Dette gjenspeiles i den type blødning man vanligvis ser ved mangel på denne faktoren: Petekkier, sivblødninger fra operasjonssår, kraftige menstruasjonsblødninger og spontane neseblødninger. vW-faktor er også bærer av sirkulerende faktor VIII, og kan således også påvirke selve koagulasjonen, ved at uttalt faktormangel kan føre til mangel på faktor VIII. Mange alvorlighetsgrader av sykdommen finnes (7).

Von Willebrands sykdom type 1 er den vanligste i det ca 70% av vW-pasienter har denne varianten. Disse pasientene har reduserte nivåer av vWf, altså partiell kvantitativ mangel på vWf, men den faktoren som er tilstede, fungerer normalt.

Diagnosen er vanskelig pga redusert penetrans og variabelt klinisk uttrykk.

Pasientene har en samtidig reduksjon av vWf:Ag og FVIII.

vW-sykdom type 2 skyldes en kvalitativ faktordefekt . Pasientene kan altså ha nok vW-faktor, men den fungerer ikke optimalt. Type 2 deles videre inn i 2A, 2B, 2M og 2N.

Hos pasienter med type 2A, er de største multimerene fraværende både i plasma og på platene. Ingen stimuli kan få disse frem. Undersøkelser har vist at det kanskje kan være en defekt i multimer-dannelsen. I tillegg sees en lav ristocetinkofaktor-aktivitet relativt til vWf:Ag.

Ved type 2B har vW-faktor økt affinitet for plate-reseptor Ib. Dette fører til spontan binding mellom store vWf-multimerer og plater, etterfulgt av destruksjon av både platene og vWf. Den gjenværende små multimerene er ikke hemostatisk effektive. Man ser samtidig en øket ristocetinindusert plateaggregasjon, mens ristocetin-kofaktor kan være normal.

Type 2M er en kvalitativ vWf-defekt i A1-domenet assosiert med spesifikke defekter i plate-/vWf-interaksjoner, men med normalt multimermønster. Autosomal dominant arv.

Type 2N er en kvalitativ vWf-defekt som skyldes nedsatt vWf-binding av FVIII og derfor lavt nivå av sirkulerende faktor VIII. Sjelden.

Type 3 er en klinisk alvorlig kvantitativ vWf-mangel. Pasientene har vW-faktor < 5 %. Dette forårsaker også en sekundær mangel på faktor VIII (< 10 %), slik at pasientene har redusert både den primære og sekundære hemostasen. Sykdommen har en autosomal recessiv arvegang, i motsetning til type 1 og 2.

Sykdomsbildet ved von Willebrands sykdom er mer uttalt jo lavere faktornivået er. De senere år er det også kommet frem at det finner en ervervet form for sykdommen. Denne ligner vW type 2 og er assosiert med myeloproliferative sykdommer, diverse maligne tumores, autoimmune sykdommer og infeksjoner.

Von Willebrands sykdom kan ved behov behandles med vW faktor-konsentrater eller desmopressin (DDAVP) (8).

For beskrivelse av utvalgte laboratoriefunn ved de forskjellige typene von Willebrands sykdom, se kap 4; Metoder, og tabell 3.

3.2 Koagulasjonsdefekter

Hemofili A: Koagulasjonsdefekt som nedarves x-bundet recessivt. Nedarves altså gjennom kvinnelige bærere som praktisk talt er uten blødningstendens. Halvparten av bærernes sønner rammes av blødersykdommen. Prevalens på 1/10 000. Både hemofili A og B deles inn i tre grupper etter nivået av den manglende faktor, henholdsvis VIII og IX (9).

Om faktornivået er på 5-25 % har pasienten mild grad av hemofili. Disse pasientene har vanligvis ingen blødningsproblemer annet enn ved svære skader eller operative inngrep.

Et faktornivå på 1-4 % tilsier en moderat grad av hemofili. Pasientene får vanligvis ledd- og muskelblødninger bare etter moderate eller større traumer.

Hvis faktornivået er < 1 %, har pasienten alvorliggrad av hemofili. Disse pasientene har ofte muskel- og leddblødninger. Særlig fryktet er blødninger i CNS. Selv mindre operative inngrep uten dekke av faktorkonsentrat, kan gi livstruende blødning.

Blødninger i ledd er det dominerende problem. Spesielt gjelder dette knær, albuer, ankler og håndledd. Dette kan igjen føre til artrittforandringer. Andre symptomer kan være spontane bløtdelsblødninger, spesielt intramuskulært, samt blødning i GI-tractus eller fra urinveiene. Intracerebrale blødninger kan også oppstå.

Behandlingen avhenger av alvorlighetsgraden. Ved større operasjoner og skader må pasientene behandles med faktorkonsentrater. Ved mindre blødninger og mindre skader gis desmopressin, som er en syntetisk strukturanalog til vasopressin. Dette stoffet frigjør faktor VIII, vWf og plasminogen-aktivator fra lagre i endotelceller.

Hemofili B: Koagulasjonsdefekt som nedarves x-bundet recessivt (se over). Inndeling som beskrevet over. Mindre vanlig enn Hemofili A, prevalens 3/100 000. Karakterisert av mangel på faktor IX (16). Klinisk presentasjon som ved Hemofili A. Faktor IX-konsentrat kan gis som behandling.

Laboratoriemessig vil pasientene med Hemofili ha normalt platetall og ikke forlenget blødningstid. Cephotest vil være forlenget, men INR vil alltid være normal ved Hemofili A, og nesten alltid normal ved Hemofili B.

Andre koagulasjonsdefekter: Sjeldnere faktormangler (II, V, VII, X, XI, XIII), hvorav faktor-VII-mangel er vanligst av disse (10). Det bør her bemerkes at mangel på faktor XI og XIII sjeldent gir blødningstendens. Mangel på faktor XIII kan gi veldig økt APTT, men pasientene har normal blødningstid.

Videre kan man ha akkvirert koagulasjonsdefekt ved antistoff mot faktor VIII. Sekundære defekter ved leversykdommer, warfarin-behandling, lupus antikoagulant, akkvirert hemofili.

3.3 Karveggsdefekter

Morbus Osler (Osler-Rendu-Weber syndrom): Karveggsdefekt som er medfødt og nedarves autosomt dominant. Prevalens 1/40 000. Karakterisert ved nøster av dilaterte kar, teleangiectasi, rundt om i kroppen. Disse er fokale dilatasjoner av post-kapillære venyler i dermis (11). Årsaken til at disse oppstår, er en genetisk mutasjon som fører til defekt i et glykoprotein som skal fremme vevs-reparasjon og angiogenese.

Den kliniske presentasjonen er preget av små røde/lilla teleangiectasier i ansiktet, på leppene, tunga, nese-slimhinnen og under fingerneglene.

Epistaxis er det vanligste kliniske problemet, men blødning i GI-tractus sees også hyppig. I tillegg kan AV-malformasjoner finnes i lunger, lever, hjerne. Disse pasientene har ofte også kronisk jernmangel. Symptomene dukker av og til ikke opp før i voksen alder. De kan ha noe lavt platetall, særlig om blødning pågår. Biokjemisk har de lavt jern-nivå, TIBC er økt, transferrinmetningen er lav og serum ferritin er forhøyet. Behandlingsmessig kan kun jernsubstitusjon og blodtransfusjoner tilbys.

Angiodysplasi: Den hyppigste akkvirerte karveggsdefekten (11). Pasientene har kar-malformasjoner som ligger i mukosa og submukosa i tarmveggen. Disse forekommer hyppigst i den proksimale delen av colon. Pasienten presenteres med uforklart GI-blødning. Ukjent etiologi. Det kan dreie seg om en vaskulær degenerativ prosess som er relatert til aldring.

Ehlers-Danlos' syndrom (EDS):

EDS er den hyppigst forekommende arvelige bindevevssykdommen og en mulig differensialdiagnose til kjente lidelser i muskel- og skjelettsystemet (12). Prevalensen anslås til ca 1:10 000. Arvegangen er oftest autosomal dominant, men autosomt recessive og x-bundne former er også beskrevet. Sykdommen skyldes kollagendefekter og/eller kollagenmangel. Dette kan føre til så vel hyperelastisitet som fragilitet av bindevev, noe som blant annet kan gi leddproblemer, hernier og rupturer av blodkar og andre organer. Pasienter med EDS utviser ofte blødningstendens fordi karene lett rupturerer, og plateaggregasjonen påvirkes av lite/defekt kollagen i karveggen.

EDS er gjennom årene blitt klassifisert til forskjellige subtyper. Diagnostikk er først og fremst en klinisk oppgave. Selv om kunnskapsmengden om den molekylære patogenesen til syndromets subtyper stadig øker, finnes det ingen enkel patognomonisk test. Man er henvist til kliniske kriterier. DNA-diagnostikk av EDS utføres i Norge for tiden bare i familier der den sykdomsfremkallende mutasjonen er kjent. Første gangs identifikasjon av familiens mutasjon er arbeidskrevende, fordi sykdommen kan forårsakes av svært mange ulike mutasjoner i mange gener. Gjeldende diagnostiske kriterier for syndromet og subtyper fremgår av den såkalte Villefranche-nosologien. Her er EDS inndelt i seks ulike subtyper. Oppfyllelse av minst ett hovedkriterie taler sterkt for diagnosen. Oppfylte bikriterier tyder på en spesifikk subtype. Dette er likevel ikke tilstrekkelig for sikkert å kunne stille diagnosen. Dersom kriteriene tyder på at pasienten har EDS, bør supplerende DNA- eller proteinundersøkelser utføres dersom slike er tilgjengelig.

Ved klassisk type står manifestasjoner i huden sentralt. Ved vaskulær type kan det oppstå livstruende blødninger.

Ved hypermobilitetstypen kan leddene beveges ut over det normale, spesielt kan hengselledd overstrekkes. Dette kan føre til gjentatte forstuvninger av ledd, kortvarig leddhevelse eller smerter i ledd, leddbånd, kapsler og muskulatur etter belastning, samt ustabile ledd.

Hematomer skyldes fragilitet av kapillærer. Koagulasjonsstatus er vanligvis normal.

Pasienter med hypermobilitetstypen kan, men må ikke, ha hudsymptomer.

Ved vaskulær type er ikke huden spesielt elastisk, men tynn og med synlig venemønster.

Huden over hele kroppen må inspiseres og palperes. Videre sjekker man for blåmerker, vide/atrofiske arr, andre manifestasjoner av vevselastitet og fragilitet, spør om komplikasjoner etter kirurgi, EDS hos nære slektninger, smerter eller residiverende luksasjoner av ledd etc. Hypermobilitet kan evalueres på flere måter, men i henhold til Villefranche-nosologien skal Beightons skala benyttes. Se kap 4; *Metoder* for beskrivelse av denne.

Ved plager som følge av hypermobilitet bør pasienten henvises til ergoterapeut ved en revmatologisk avdeling for å lære leddvernprinsipper og ergonomi. Fysikalsk behandling er viktig både i forebyggende og behandlende øyemed.

På grunn av risiko for fødselsrelaterte blødninger anbefales utredning av koagulasjonsstatus hos kvinner med EDS. Hos gravide med klassisk eller vaskulær type er det økt risiko for prematur fødsel, men cercglage anbefales ikke.

Kirurgiske inngrep bør begrenses så vidt mulig, især ved vaskulær type.

Pasienter med EDS kan henvises til genetisk veiledning ved en medisinsk-genetisk avdeling. Det er viktig at pasienten får informasjon både om arvegangen og om den kliniske og genetiske heterogeniteten ved EDS, samt om hvilke konsekvenser dette har for deres mulighet for diagnostikk.

Andre karveggsdefekter/bindevevsdefekter:

Marfans syndrom (13): Arvelig bindevevsdefekt (autosomal dominant arvegang), generalisert og med et svært varierende klinisk uttrykk. Prevalens 1/20 000.

Sykdommen skyldes en abnormalitet i fibrillin, som er et protein som finnes i extracellulær matrix i microfibriller. Pasientene har ofte lange ekstremiteter, thorakal deformitet, unormal columnakurvatur, hyperekstensive ledd, stor fare for aneurisme i aorta ascendens, mitralinsuffisiens og sublüksasjon av øyets linse. Disse må årlig til kontroll av hjerte/aorta og øyne.

Osteogenesis imperfecta (13): Abnormalitet i kollagen type 1. Prevalens 1/20-30 000.

Karakterisert av deformiteter i skjelett, øyne og i det kardiovaskulære system.

Pasientene har ekstremt sprø skjelettben som har lett for å bøye seg og knekke.

Øyenes senehinner er ofte påfallende blå.

4. METODER

Om APTT (Cephotest) og PT-INR (4, 14)

APTT – aktivert partiell tromboplastintid, er en prøve på blodets koagulasjonsevne; tiden til koagulasjon måles under standardiserte forhold. En screening på internsystemet og den felles reaksjonsveien.

Man trenger citratblod (blod tilsatt natrium-citrat for å hindre at det leverer seg), og avpipetterer plasma fra dette etter sentrifugering.

Reagensen inneholder fosfolipider, tatt enten fra plante- eller dyrekilder, som fungerer som plate-substitutt under koagulasjonen. Testsystemet inneholder også elag-syre, som fungerer som aktivator. Resultatet avhenger av aktivatorkonsentrasjonen og inkubasjonstiden.

Referanseområdet er 25-36 sek. En forlengelse gjenspeiler redusert koagulasjonsevne i den interne del av koagulasjonssystemet, eller fellesdelen. Blødersykdommene Hemofili A og B gir kraftig forlengelse. Personer med disse sykdommene har som tidligere nevnt partiell mangel på henholdsvis faktor VIII og IX, som er viktige i det interne koagulasjonssystemet. Abnormaliteter i faktorene XI, X og XII gir også forlenget APTT.

Viktigste indikasjoner for prøven er monitorering av heparin-behandling (ikke lavmolekylært heparin), men den brukes også ved blødningsutredning, samt ved DIC (disseminert intravasal koagulasjon), og altså ved bløder-utredning.

PT-INR- en internasjonal standardisert utgave av protrombintidsmålingen. $INR = (\text{pasientens protrombintid} / \text{protrombintid i normalplasma})^{ISI}$. ISI (International Sensitivity Index) gir uttrykk for tromboplastinreagensets styrke.

Protrombintiden er koagulasjonstiden for den eksterne del av koagulasjonssystemet, hvor den vitamin K-vitamin-avhengige koagulasjonsfaktor VII er avgjørende, samt den felles reaksjonsveien.

Dette betyr at faktorene det testes på er I (fibrinogen), II (protrombin), V, VII og X.

Testen er enkel å utføre, og måler tiden til trombedannelse i citratplasma etter tilsetning av Tissue Factor tromboplastin og rekalsifisering. Prinsippet bak testen er aktivering av faktor X ved Tissue Factor i nærvær av faktor VII, slik at man forbigår den interne reaksjonsveien.

Indikasjoner for prøven er monitorering av Marevan-behandling, K-vitaminstatus og blødningsutredning. INR er særlig følsom for vitamin K-antagonister (vanligst: Marevan). Men også generell vitamin K-mangel og dårlig leverfunksjon kan gi høy INR. Det finnes også, meget sjeldent, familiær faktor-VII-mangel. Referanseområdet er < 1,1.

Se figur 3 for oversikt over disse to testenes følsomhet for de forskjellige koagulasjonsfaktorene.

Om von Willebrand faktor (14) (7)

Denne faktoren har to funksjoner. Den binder sammen trombocytene i den primære hemostasepluggen, samt at den fungerer som bærermolekyl i plasma for koagulasjonsfaktor VIII. Redusert mengde von Willebrands faktor gir von Willebrands sykdom, som igjen kan være både arvelig og ervervet (ved cancer, reumatiske sykdommer, medikamenter). For øvrig informasjon om vWf og vW sykdom, se kap 3. Laboratoriene bruker i dag tre forskjellige analyser til diagnostisering: Ristocetin-kofaktoraktivitet (mål på vWf i plasma sin funksjonelle evne til å binde sammen blodplater i nærvær av ristocetin. Vil være økt ved vW's sykdom type 2), vW faktor antigen og kvantitering av koagulasjonsfaktor VIII. Indikasjonen er blødningsutredning.

Referanseområde for alle tre prøvene er 60-130%.

Om måling av blødningstid (manuell modifisert Ivy) (14)

Def: Den tiden det tar fra et snitt legges i huden, og til blødningen stanser.

Ved denne prøven testes trombocytffunksjonen, som kan være nedsatt selv ved et normalt platetall, altså trombopati. Blødningstid er indisert i utredning av økt blødningstendens, eller familiær sykehistorie med tilsvarende.

Utføres ikke på pasienter med trombocytall lavere enn 50.

Pasientens arm skal være rettet ut og hvile på et fast underlag. Armen må ligge i ro så lenge måling av blødningstid pågår. Snittet legges på underarmens innside. Rengjør kuttstedet, la tørke. Blodtrykksmansjett på overarmen pumpes opp til 40 mm Hg på voksne. Andre verdier gjelder for barn <10 år. Mellom påsetting av trykk og utløsning av kniven skal det gå 30-60 sekunder. Påse at trykket er stabilt, og sjekk ofte etter korrekt trykk mens målingen pågår. Simplate II (knivbladet) holdes lett mot armen uten å trykkes hardt ned. Trykk på utløseren, start klokken umiddelbart. Bloddråper suges bort med filterpapir hvert 30.sekund. Såret må ikke berøres, da kan fibrindannelse ødelegges.

Registrer til blødningen stanser, avrund tiden til nærmeste 30 sek. Tiden angis i sekunder.

Varer blødningen i mer enn 15 minutter avslutter man og gir ut svar >900 sek.

Om bedømming av hypermobilitet ad modum Beighton (15)

Hypermobilitet bedømmes etter følgende skala, med max ni poeng (> 5 poeng anses som patologisk):

- 1) Overstrekking av albueledd mer enn 180 grader, 1 poeng på hver side.
- 2) Overstrekking av kneet mer enn 180 grader, 1 poeng på hver side.
- 3) Tommelen kan røre underarmen, 1 poeng på hver side.
- 4) Lillefingeren kan bøyes bakover >90 grader med håndflaten liggende på bordet, 1 poeng på hver side.
- 5) Nedoverbøyning med rake knær og håndflater i gulvet, 1 poeng.

For illustrasjon av denne kliniske undersøkelsen, se figur 4.

Om plateaggregering (17, 18)

Tester blodplatenes evne til å aggregere og derved danne en plateplugg. Venøst blod tappes i citrat-glass. Man bør unngå å bruke veldig tynn nål, dette kan skade blodplatene. Blodet sentrifugeres på 180G, og platerikt plasma, PRP, pipetteres ut. Med plateteller telles platene, og fortynnes med platefattig plasma, PPP, til 250 000 mikroliter. PPP får man ved å sentrifugere ytterligere, på 2000G, det som er igjen etter at PRP er pipettert ut, evt sammen med litt PRP.

Agonistene fortynnes til de konsentrasjonene man ønsker seg. ADP, arachidonsyre og ristocetin fortynnes i trisbuffret NaCl, kollagen i egen kollagenbuffer og glukose. Når alle fortynningene er laget, settes de på is.

Prinsippet for plateaggregering i aggregometer (spektrofotometer som kvantiterer lystransmisjonen gjennom platerikt plasma) er at man måler i hvilken grad platene i plasma aggregerer etter tilsetting av materiale som normalt, in vivo, stimulerer aggregering.

Eksempler på slike agonister/triggere er nevnt ovenfor. En slik aggregering av platene vil gjøre plasmaen mer gjennomskinnelig. Aggregometeret måler denne forskjellen i gjennomskinnelighet, og printer ut en grafisk fremstilling av resultatene.

PPP = 100 % gjennomskinnelig

PRP = 0 % gjennomskinnelig

Full aggregering = 100 % gjennomskinnelighet

Ingen aggregering = 0 % gjennomskinnelighet

Responsen på forskjellige agonister kan være til hjelp for å skille mellom forskjellige platedefekter. Spesielt er forskjellen mellom responsen på ristocetin og de andre agonistene viktig, fordi ristocetin trigger aggregasjon gjennom en mekanisme som er ulik de andre agonistene.

Tiden og mønsteret til plateaggregasjonen varierer også mellom de ulike agonistene.

I denne utredningen har vi valgt å bruke følgende agonister, og konsentrasjoner av disse:

- ADP: 2 μmol og 10 μmol
- Kollagen: 2 $\mu\text{g/ml}$ og 8 $\mu\text{g/ml}$
- Arachidonsyre: 0,6 mM og 1,2 mM
- Ristocetin: 0,75 g/l og 1,5 g/l

ADP, adenosindifosfat, er en biologisk forbindelse som fungerer som opplagringsform for energi. Forbindelsen sekreseres fra ødelagte celler ved vaskulær skade. Den er også lagret i dense granula i blodplatene, og frigjøres derfra ved plateaktivering (17). Når ADP tilsettes blodplater *in vitro*, forårsaker dette en tromboksan A_2 -dannelse, fosforylering, økning i cytosolisk kalsium, formendring hos platene, aggregasjon og sekresjon (ADP, kalsium, vWf, fibrinogen).

Kollagen er et trådakrig protein som inngår som forsterkning i binde-, brusk- og beinvev. Proteinet får blodplatene til å endre form, sekresere og aggregere (17). På samme måte som ved ADP, er responsene ledsaget av tromboksan A_2 -dannelse, fosforylering og økning i cytosolisk kalsium. Menneskelig kollagen finnes i mange former. Type I, III, IV og V kan aktivere blodplater. Kollagen-proteinene er store, og kan interagere med flere reseptorer samtidig.

Arachidonsyre er en flerumettet fettsyre som inngår i fosfolipider i cellemembranene. Det er en viktig substans som under affeksjon av ulike enzymer kan omdannes til prostaglandiner, prostaglandinlike stoffer, samt leukotriener, som bl.a. er av stor betydning for betennelsesreaksjoner. Arachidonsyren som skilles ut fra cellemembranene ved celledskade, metaboliseres øyeblikkelig av cyclooxygenase til prostaglandin, og derfra til tromboksan A_2 ved tromboksan syntase (17). Tromboksan A_2 diffunderer så til platemembranen, hvor den fasiliterer plateaktivering.

Ristocetin initierer bindingen mellom von Willebrand faktor og plate-glykoprotein Ib, som resulterer i plate-agglutinasjon *in vivo* (17). Ved von Willebrands sykdom type 2B, er vWf-faktors interaksjon med blodplatene unormalt høy. vWf kan binde seg til platereseptoren GPIb

for å initiere aggregasjonsrespons ved ristocetin-konsentrasjoner som er så lave at de normalt ikke induserer plateaggregasjon hos friske individer. Ristocetin i lave konsentrasjoner induserer aggregasjon i PRP fra disse pasientene, noe som betyr at de har økt vWf-aktivitet i platene. Man ser altså en spontan binding mellom store vWf-multimerer og plater, etterfulgt av destruksjon av både platene og vWf. De gjenværende små multimerene er ikke hemostatisk effektive. Plateaggregasjon med ristocetin som agonist vil være unormal ved von Willebrand sykdom (se tabell 3).

Andre agonister som kan brukes er adrenalin, trombin, tromboksan A₂-reseptor-agonist.

Se figur 6 for eksempel på aggregasjonskurve, med forklaring på forskjellige fenomener.

Normalområder for aggregering er i dette tilfellet innhentet fra produsenten av aggregometeret som er brukt. Hvert laboratorie bør fastsette egne normalområder. Dette forelå ikke ved det laboratoriet hvor denne plateaggregeringen ble utført, og viste seg også å være vanskelig å fremskaffe fra andre laboratorier. Noen av dem bruker mer moderne aggregometre, som i tillegg er koblet opp mot medfølgende software på datamaskiner, og resultatene kommer ut ferdig tolket.

Det er utført aggregering to personer som så langt man vet er helt friske, og ikke bruker noen form for antitrombotiske legemidler. Resultatene fra disse to personene er også sammenholdt med de innhentede normalområder, og er brukt som referanse. Se kap. 6; *Resultater*, for angivelse av normalområder.

Om multimeranalyser av von Willebrand faktor med elektroforese (18)

Denne testen undersøker størrelsen og strukturen til von Willebrand-molekylet. Dette vil kunne være til hjelp ved diagnostisering av von Willebrands sykdom type 1, 2, 3 og subtyper.

Man bruker lave konsentrasjoner av agarose (karbohydratgel fremstilt av visse rødalger/sjøgress, anvendes til separasjon og immunologisk identifisering av proteiner), i dette tilfellet HGT-agarose. Denne kokes i mikrobølgeovn til alle partikler er løst. Gel-løsningen helles så i en brønn, hvor den stivner. Det dannes da et nettverk der tettheten er bestemt av konsentrasjonen av agarose. Deretter legges den i et buffer-/elektroforesekar. Plasmaprøvene tilsettes. Gelen med prøvene kjøres på ca 150 V. Når gelen utsettes for et elektrisk felt vil multimerene/proteinene, som er negativt ladet ved nøytral pH, vandre mot

anoden. Graden av vdring er bestemt av st6rrelse og konformasjonen av proteinene, agarosekonsentrasjon, p6satt spenning osv. Sm6 framenter migrerer raskere gjennom gelen enn store, fragmentene vdrer raskere jo tettere gel-matriksen er og jo h6yere spenning de utsettes for. S6 overf6res gelen til et nitrocellulose-lag, og nitrocellulosen inkuberes med prim6ert antistoff mot vWf; kanin a hum. vWf, og trisbuffret saltvann, og deretter med sekund6ert antistoff; svin a kanin alkalisk fosfatase konjugert. For visualisering tilsettes en mikstur av o-dianisidine og H₂O₂ i en annen buffer til nitrocellulosen. Reaksjonen stoppes ved tilsetting av destillert vann.

Elektroforesen gj6r det mulig 6 adskille von Willebrand-proteinet i flere under-enheter. Man vil da se et asymmetrisk bilde av en rekke proteinb6nd som representerer forskjellige molekylst6rrelser. De store proteinene vdrer kortest, mens de sm6 g6r lengst i elektroforesegelen. Denne typen multimeranalyse demonstrerer hvordan pasienter med vW's sykdom type 2 mangler de store multimerene, de med h6y molekyl6rvekt. Type 2A mangler b6de de h6ymolekyl6r- og intermedi6ermolekyl6r-vektige multimerene, mens type 2B mangler h6ymolekyl6rvektige multimerene. Pasienter med vW's sykdom type 1 har redusert mengde av alle typer antigen, men alle st6rrelsene av vWf multimerer er tilstede. Hos pasienter med vW's sykdom type 3 vil man ikke f6 fremstilt noen multimerer.

Se figur 5 for fremstilling av multimerstruktur av vW-faktor i agarosegel.

5. BESKRIVELSE AV KASUS

Den aktuelle familien er fra Finnmark fylke og består av mor, far og tre barn. Med unntak av mulig lett blødningstendens på mors side av familien, foreligger ingen opphopning av arvelige sykdommer.

Person 1: Kvinne, 48 år gammel. Gift med person 2. Mor til person 3, 4 og 5. Hun har fire søsken hvorav flere har hatt tendens til lett å få blåmerker og ofte har hatt neseblødninger. Hun fikk som 43-åring diagnostisert cancer mammae. Behandlet med ablatio mammae sinister med glandeltoalett, fått 6 cellegiftkurer og strålebehandling. Ingen residiv etter dette. Kvinnen får lett blåmerker ved små traumer, av og til også spontant, men mindre i voksen alder. Forteller at hun blør mye og lenge ved karskade (kuttskade, tannbehandling etc). Ikke notert særlige blødningskomplikasjoner ved operasjoner eller fødsler. Er gått i menopause, men hadde før dette langvarige og kraftige menstruasjonsblødninger. Skal ha fått stilt diagnosen von Willebrands sykdom på Rikshospitalet på begynnelsen av 80-tallet, samme konklusjon ble gjort noen år senere, i en studentoppgave tilsvarende denne (19). Intet subjektivt besvær relatert til hypermobilitet.

Person 2: Mann, 54 år gammel. Gift med person 1. Far til person 3, 4 og 5. Han er tidligere og nåværende frisk. Ingen tegn til blødningstendens. Ingen plager relatert til blødningstendens eller hypermobilitet.

Person 3: Kvinne, 27 år gammel, har ingen egne barn. Utredet som liten med tanke på von Willebrands sykdom, ingen sikker konklusjon gjort. Fikk påvist forlenget blødningstid, men ingen platedefekt. For øvrig tidligere frisk. Får lett blåmerker ved lette traumer. Regelmessig menstruasjon med normal blødningsmengde. Blør lenge ved kutt. Gjennomgått ukomplisert tonsillektomi, ble da gitt bl.a. cyklokapron som profylakse. Ingen annen kirurgisk intervensjon. Har hypermobile albue-ledd, og besvær i form av stadige overtråkk/luksasjoner av ankler.

Person 4: Mann, 25 år gammel, har ingen egne barn. Tidligere frisk med unntak av to episoder med perifer nevropati, behandlet med elektrisk nerverestimulering og fysioterapi. Ingen plager relatert til blødningstendens eller hypermobilitet.

Person 5: Jente, 15 år gammel. Født en måned prematurt. Har tidligere vært plaget med residiverende UVI'er, hatt urosepsis som barn. Har alltid hatt lett for å få blåmerker ved små traumer. Hun blør lett neseblødning, i perioder opp mot to ganger i uka, og opp mot 30 minutters blødningslengde. Har vært forsøkt behandlet for sin epistaxis med etsing og laserstråling, uten nevneverdig effekt. Ikke hatt kirurgisk intervensjon. Regelmessig menstruasjon, ingen sikker økt blødningsmengde. Er en del plaget med smerter i albueledd bilateralt, og har vært utredet hos ortoped som har funnet hypermobilitet i albuer, knær og ankler. Har i tillegg, ved flere anledninger gjennom stort sett hele livet, fått påvist for lavt hemoglobin-nivå og jernmangel.

6. RESULTATER OG DISKUSJON

Familiens anamnestiske opplysninger er som beskrevet i kapittel 5.

Ved klinisk undersøkelse av denne familien fant man følgende (kun kliniske funn av positiv/negativ betydning for det aktuelle er tatt med):

Person 1: Negativ hudstatus, spesielt ingen blåflekker, tynn hud eller økt elastisitet av huden.

Utviser hypermobilitet, men ikke klart patologisk.

Person 2: Negativ hudstatus, ingen hypermobilitet.

Person 3: Negativ hudstatus (muligens noe tynn hud). Utviser hypermobilitet.

Person 4: Negativ hudstatus (muligens noe tynn hud). Utviser hypermobilitet, klart patologisk.

Person 5: Negativ hudstatus, ingen hypermobilitet.

Initial blodprøvescreening, blødningstid, hypermobilitetsbedømmelse og multimermønstre for denne familien er som oppgitt i tabell 1. Oppsummert viste disse undersøkelsene at:

Person 1 på to av tre prøver har for lave verdier på vWF ristocetin kofaktor aktivitet.

Blødningstid og Beighton-score er ikke patologisk.

Person 2 har utelukkende normale prøvesvar.

Person 3 har lett forhøyet blødningstid, ellers normale prøver.

Person 4 har utelukkende normale prøver.

Person 5 har for lav vWF ristocetin kofaktor aktivitet på to av tre prøvesett. I tillegg har hun for lave verdier på vWF antigen på to av tre prøvesett, lett forhøyet blødningstid og patologisk Beighton-score.

Videre ble det gjort plateaggregering på blod fra disse fem personene. De fullstendige resultatene er presentert i tabell 2, det var ingen positive funn ved denne undersøkelsen.

Til slutt ble det utført multimeranalyse av von Willebrand faktor med elektroforese av samtlige familiemedlemmer. Alle hadde normalt utseende multimermønstre.

Som man kan se av tabell 1, har person 1 og 5 avvikende von Willebrand-verdier; disse er lett nedsatte på flere, men ikke alle, prøvetakingene. Man kunne kanskje tenke seg at prøvene som

var tatt i Finnmark og sendt til UNN, ville påvirkes av transport/transport-tid, men det viste seg at også prøver som var tatt ved UNN viste for lave verdier.

Lave verdier for vWf ristocetin kofaktor aktivitet og von Willebrand faktor Ag kan være vanskelig å evaluere (4). Dette fordi *området for normalverdier av plasmakonsentrasjonen av vWf er bredt. Det foreligger ingen bestemte kriterier for hvor lave disse verdiene skal være, før man kan stille diagnosen von Willebrands sykdom.* vWf-nivåer avhenger også av ABO-blodtype, og *nivået av vWf Ag er ca 25 % lavere hos pasienter med blodtype O sammenlignet med andre blodtyper (7).* Det er et kontroversielt tema om blodtype-justerte referanseverdier skal innføres.

Altså; blodtype O kan alene være forklaringen på at vWf-nivåene tilsynelatende kan være patologiske. På bakgrunn av dette ble det utført blodtyping på flere av familiemedlemmene, og man fant av person 1 hadde blodtype O.

Med disse begrensningene for diagnostisering (brede referanseområder, blodtype-påvirkning, ingen klare diagnostiske kriterier), kan von Willebrands sykdom *ekskluderes om pasientene ved gjentatt testing har normale nivåer av FVIII, og vipper mellom normale/lett nedsatte verdier av vWf ristocetin kofaktor aktivitet og von Willebrand faktor Ag (7).* Det gjør person 1 og 5 i denne familien (se tabell 1).

Oppsummert har person 1 og 5 utslag på von Willebrand-prøver. Om man justerer for blodtype O hos person 1, havner denne godt innenfor normalområdet. Faktor VIII-nivået hos denne personen var normalt på alle prøvetakinger. Person 5 kan da ikke ha denne sykdommen, ettersom både hennes far og mor etter all sannsynlighet er friske. Person 5 har også normale faktor VIII-nivåer på samtlige prøver.

Likevel er det ikke til å komme unna at det finnes en viss blødningstendens i familien, og at person 4 og 5 har forlenget blødningstid og utviser hypermobilitet. På bakgrunn av dette vil man kunne konkludere med at det finnes Ehler Danlos' syndrom i familien, og at denne sykdommen utviser forskjellig penetrans, i det person 5 er den som klart er mest påvirket av dette, med patologisk hypermobilitet, forlenget blødningstid og moderate plager i form av epistaxis.

7. TABELLER OG FIGURER

Tabell 1: Initial orientering med blodprøver, blødningstid, bedømming av hypermobilitet

	Person 1	Person 2	Person 3	Person 4	Person 5	Referanse
Hb	12,7	14,6	13,7	14,2	11,9	♀11,5-16 g/dl ♂13,0-17
SR	10	15	Ikke rekv.	Ikke rekv.	16	♀<50 år <21 mm/h ♂<50 år <13 ♂>50år <20
Leukocytter	4,8	6,7	5,3	5,5	6,2	4,0-11,0 x10 ⁹ /l
Trombocytter	280	190	254	202	239	150-450 x 10 ⁹ /l
AP TT	26	25	27	21,9	25	20-36 sek
Kreatinin	57	88	Ikke rekv.	Ikke rekv.	70	♀50-90 µmol/l ♂60-100
Albumin	46	43	Ikke rekv.	Ikke rekv.	45	35-50 g/l
ALAT	22	29	Ikke rekv.	Ikke rekv.	11	♀10-45 U/l ♂10-70
Gamma GT	18	28	Ikke rekv.	Ikke rekv.	13	♀<40 år 10-45 U/l ♀>40 år 10-75 ♂<40 år 10-80 ♂>40 år 15-115
ASAT	17	18	Ikke rekv.	Ikke rekv.	13	♀ 10-45 U/l ♂ 10-70
FVIII	65/75/79	135	116	99	109/97/75	60-130%
vWF ristocetin kofaktor aktivitet	56/70/48	98	126	108	56/60/48	60-130%
vWF antigen	63/61/66	118	105	105	62/51/55	60-160%
INR	0,9	0,9	<1,1	1,0	<1,1	<1,1
Blødningstid	540 s	540 s	660/780 s	300 s	600/660 s	140-540 s
Beighton-score	4	0	6	0	7	<5
Blodtype	O+	AB+	Ikke rekv.	Ikke rekv.	B+	
Multimermønster	Normalt	Normalt	Normalt	Normalt	Normalt	

Tabell 1: Resultater av initial utredning av den aktuelle familien, i form av blodprøvesvar, blødningstid, bedømming av hypermobilitet, blod-typing og multimerkjøring.

Verdier som er utenfor referanseområdet for gjeldende kjønn og alder er merket med uthevet skrift.

Celler med flere oppgitte svar-verdier indikerer at personen har tatt kontrollprøver.

Referanseverdiene er hentet fra klinisk kjemisk avdeling, UNN og Beighton, De Paepe, Steinmann et al. Ehlers-Danlos syndrome: Revised nosology, Villefranche, 1997.

Tabell 2: Plateaggregering

	Referanse	Person 1	Person 2	Person 3	Person 4	Person 5
ADP 2 µmol	< 20	13	9	15	12	6
ADP 10 µmol	62-91	72	67	87	70	64
Kollagen 2 µg/ml	64-94	65	73	70	73	71
Kollagen 8 µg/ml	70-99	82	93	84	90	77
Arachidonsyre 0,6 mM	74-99	81	82	79	88	80
Arachidonsyre 1,2 mM	74-99	74	94	77	89	75
Ristocetin 0,75 g/l	< 10	6	3	6	5	5
Ristocetin 1,5 g/l	70-95	76	76	75	77	67

Plateaggregering utført på den aktuelle familien. Resultater utenfor normalområdet er merket med uthevet skrift.

Maksimal aggregasjon er angitt i %, uttrykt som endring i lystransmisjon etter 5 min. Se for øvrig figur 6 for beskrivelse av aggregasjonskurver.

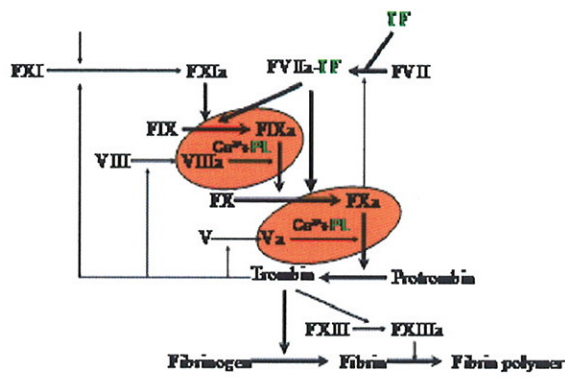
Tabell 3: Utvalgte laboratoriefunn ved von Willebrands sykdom

von Willebrands sykdom	FVIII	vWf:Ag	vWf:RCo	Ristocetin-indusert plateaggregering	Multimerstruktur i plasma
Type 1	Nedsatt	Nedsatt	Nedsatt	Nedsatt	Normal
Type 2A	Nedsatt/normal	Nedsatt/normal	Nedsatt relatert til vWf:Ag	Nedsatt relatert til vWf:Ag	Store/intermediære multimerer er fraværende
Type 2B	Nedsatt/normal	Nedsatt/normal	Nedsatt/normal	Økt ved lave ristocetin-konsentrasjoner	Store/intermediære multimerer er vanligvis fraværende
Type 2M	Nedsatt/normal	Nedsatt/normal	Nedsatt relatert til vWf:Ag	Nedsatt relatert til vWf:Ag	Normal
Type 2N	Nedsatt (<20%)	Normal	Normal	Normal	Normal
Type 3	Nedsatt (<20%)	Fraværende/spor	Fraværende	Fraværende	Fraværende/spor

Tabellen er bearbejdet fra Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 51 av Sadler og Blinder; von Willebrand disease: Diagnosis, classification and treatment; 826.

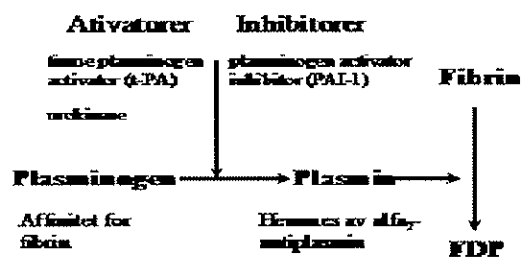
Figur 1:

Koagulasjonssystemet - skjematisk oversikt



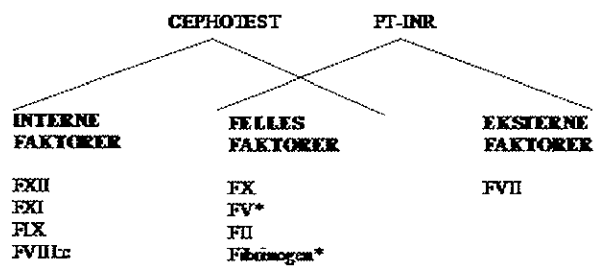
Figur 2:

Det fibrinolytiske system



Figur 3:

**De vanligste koagulasjonsanalysene -
følsomhet for koagulasjonsfaktorer**



Figur 4:

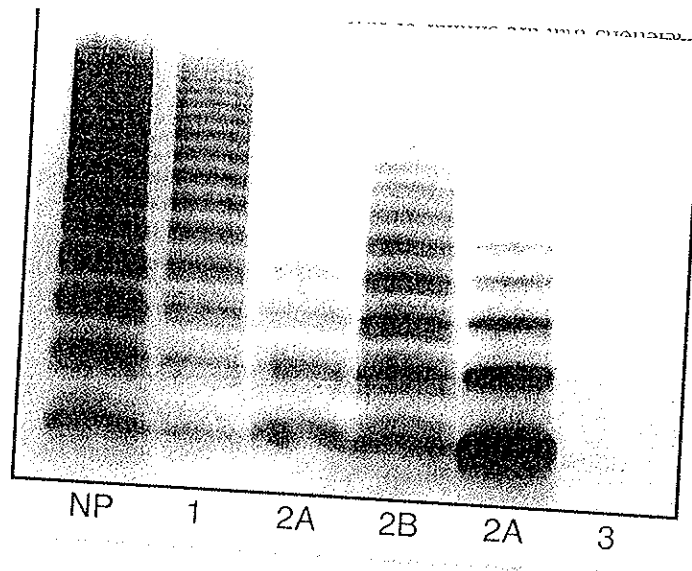
Beightons skala for undersøkelse av hypermobilitet. a = lillefingertegn, b = tommeltegn, c = hyperekstensjon av albueledd, d = håndflater i gulvet. Hyperekstensjon av kne er ikke vist på denne illustrasjonen, men skal altså være med i bedømmingen, se kapittel 4, Metoder.



Rand-Hendriksen, Wekre og Paus: Ehlers-Danlos' syndrom – diagnostikk og subklassifisering; Tidsskrift for Norsk Lægeforening nr.15, 2006; 126:1903-7

Figur 5:

Figuren viser multimermønstre ved von Willebrands sykdom type 1, 2A (2 forskjellige pasienter), 2B og 3. Ved type 1 og 3 ser man av pasientene har lavere konsentrasjon av multimerer enn det som er normalt. Hos type 2B ser man et tap av de store multimerer (som vandrer kortest), og hos 2A tap av både store og intermediære multimerer. Prøvene er satt fra toppen av bildet.

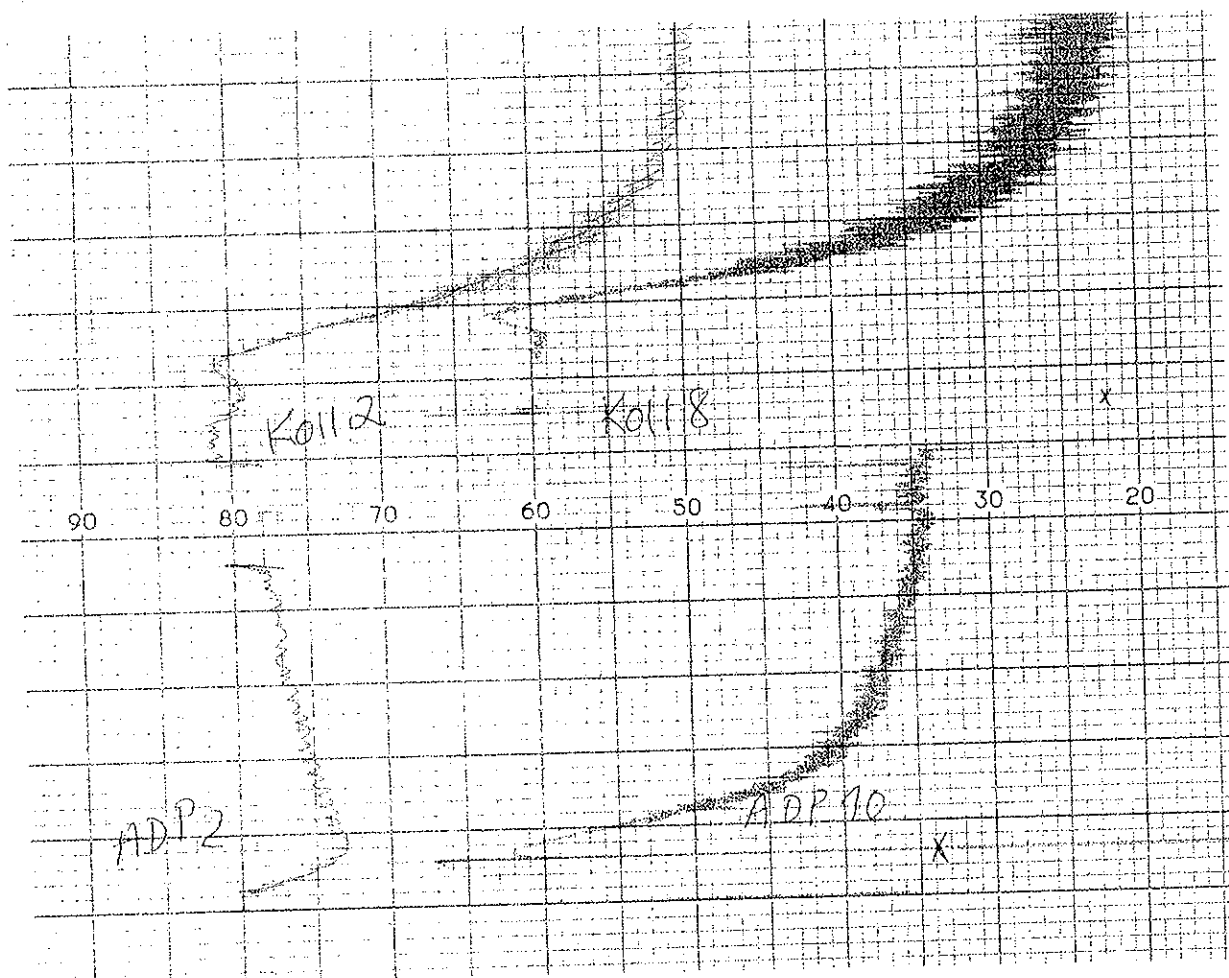


Sadler and Blinder, von Willebrand Disease: Diagnosis, Classification and Treatment, Hemostasis and thrombosis 2001; 51: 828.

Figur 6:

Eksempel på aggregasjonskurve:

Disse to kurvene viser aggregasjon ved tilsetning av kollagen med konsentrasjoner på henholdsvis 2 og 8 $\mu\text{g/ml}$. Kurvene reflekterer endring i lystransmisjon etter at platerikt plasma er tilsatt agonisten. "Skulderen" som svinger til venstre på kurvene, kalles "shape change", og representerer en initial konformasjonsendring i platene. Når platene gjennomgår en slik konformasjonsendring ved tilsetning av agonist, blir de større, og tillater mindre lys å passere gjennom PRP. Kurven svinger til venstre. Av og til vil man også kunne se primær aggregasjon på kurvene. Dette er ikke vist her. Denne primære aggregasjonen er den tilsatte agonisten ansvarlig for. Den er reversibel. Det vil si at kurven kan gå mot høyre, for så å svinge mot venstre igjen, mot PRP baseline (0 %). Den sekundære aggregasjonen skjer når platenes granula tømmes, og blir ansvarlig for den videre aggregeringen. Denne er irreversibel, og det er denne man måler.



8. REFERANSER

1. Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 1 av Colman, Clowes, George, Hirsh og Marder; Overview of hemostasis; 3-14.
2. Physiology, 1998. Forlag: Mosby. Editors Berne and Levy. Kapittel 20 av Berne og Levy; Blood and hemostasis; 322-324.
3. Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 5 av Morrisey; Tissue factor and factor VII initiation of coagulation; 89-103.
4. Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 48 av Greaves og Preston; Approach to the bleeding patient; 783-795.
5. Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 56 av Nurden og George; Inherited abnormalities of the platelet membrane: Glanzmann thromasthenia, Bernard-Soulier syndrome, and other disorders; 921-936.
6. Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 24 av George; Platelet kinetics and patophysiology of thrombocytopenia; 452-454.
7. Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 51 av Sadler og Blinder; von Willebrand disease: Diagnosis, classification and treatment; 825-839.
8. New England Journal of Medicine 2004; 351, av Manucchi; Treatment of von Willebrand Disease, 683-694.
9. New England Journal of Medicine 1994; 330, av Hoyer; Hemophilia A, 38-47.
10. Brosstad og Brinch, Utredning og behandling av økt blødningstendens, Rikshospitalet 2005.
11. Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 57 av Goodnight; Primary vascular disorders, 945-955.
12. Tidsskrift for Norsk Lægeforening nr.15, 2006; 126, av Rand-Hendriksen, Wekre og Paus: Ehlers-Danlos' syndrom – diagnostikk og subklassifisering; 1903-7.

13. Medicine, 1996. Forlag: Blackwell science. Editor John Axford. Kapittel 3.76; Inheritable disorders of connective tissue; 3.76-3.77.
14. Klinisk kjemisk avdeling, UNN.
15. Villefranche, 1997: Beighton, De Paepe, Steinmann et al. Ehlers-Danlos syndrome: Revised nosology.
16. John Axford. Haematological disease. Medicine 1996; 11: 11.70-11.73.
17. Hemostasis and thrombosis, 2001. Forlag: Lippincott Williams & Wilkins. Editors Colman, Hirsch, Marder, Clowes and George. Kapittel 31 av Abrams og Brass; Platelet signal transduction, 541-545.
18. Informasjon innhentet fra Rikshospitalets koagulasjonslab.
19. Balteskard og Østrem, medisiner-kull -82, UiTø "To jenter med en ny variant av von Willebrands sykdom", 1987.