

Hjort, P.F. & Ourea, P.A.

*Dialleis haemorrhagica*

pp. 569-594 i Medicinsk Komplex-  
dium, 10. udg. Nyt Nordisk  
Forlag, København 1969, 1489 pp.



## Diathesis haemorrhagica

De hemorrhagiske diateser er sykdommer med unormal tendens til blødning. Det er viktige sykdommer, ikke fordi de er hyppige, men fordi pasientens liv og helbred avhenger av riktig diagnose og terapi. Et godt resultat krever kunnskap, plan i undersøkelsen, konsekvens og tålmodighet i behandlingen.

### NORMAL HEMOSTASE

Hemostase er summen av de mekanismer som hindrer spontan blødning og stanser traumatisk blødning. Den beror på et koordinert samvirke mellom fire del-mekanismer: kar, blodplater, koagulasjon og fibrinolyse.

**Kar.** Ved skade på et blodkar inntreer en reflektorisk, kortvarig (ca. 30 sekunder) kontraksjon av arteriolene i det skadede område. En del av kapillærene tømmes for blod, faller passivt sammen, og blødningen stanser ved sammenklebning av intima. I andre kapillærer og i alle større kar skjer hemostasen ved at karåpningene tettes av blodplateplugger. Den opprinnelige reflektoriske karkontraksjon vedlikeholdes i flere minutter ved lokal frigjøring av pressor-aminer fra blodplatene. Denne kontraksjon må allikevel spille en underordnet rolle, for medikamenter som fjerner pressor-aminene fra blodplatene (for eksempel reserpin) gir ikke blødningstendens.

**Blodplater.** Ved in vivo mikroskopi, for eksempel av en overskåret liten arterie i et kanin-mesenterium, ser man at blodplatene i løpet av de første sekunder begynner å feste seg til den ødelagte karvegg. Deretter kommer nye plater og fester seg til de første, slik at det bygges opp et aggregat av plater. I begynnelsen er dette aggregat hverken sterkt eller tett; blodet strømmer stadig igjennom og river løs små biter. Etter noen minutter inntreer det imidlertid en forandring – den såkalte viscøse metamorfose – som gjør at plateaggregatet blir tett, og blødningen stanser. Denne plateplugg («clou hemostatique») er krumtappen i hemostasemekanismen, og det er nødvendig å forstå de enkelte trinn i dens oppbygning (se fig. 1).

*Adhesjon av plater* til blottlagt kollagen, muligens også til skadet endotel, skjer umiddelbart etter skaden. Denne prosess krever ikke calcium-ioner eller andre kjente cofaktorer, og den hemmes ikke av heparin.

*Aggregasjon av plater.* Når platene adhererer til kollagen, frigjøres deres

spesielle koagulasjonsfaktorer, pressor-aminer og nukleotider. Denne »release reaction« er et ledd i en av de mange kjedereaksjoner i hemostasen, fordi det frigjøres faktorer – først og fremst ADP (adenosin difosfat) – som induserer aggregasjon av nye plater. Aggregasjonen krever calcium-ioner, fibrinogen og en plasmfaktor som mangler ved von Willebrand's sykdom (anti-Willebrand faktor). Prosessen er energikrevende og forutsetter derfor et intakt glykolytisk system i platene. Den hemmes ikke av heparin.

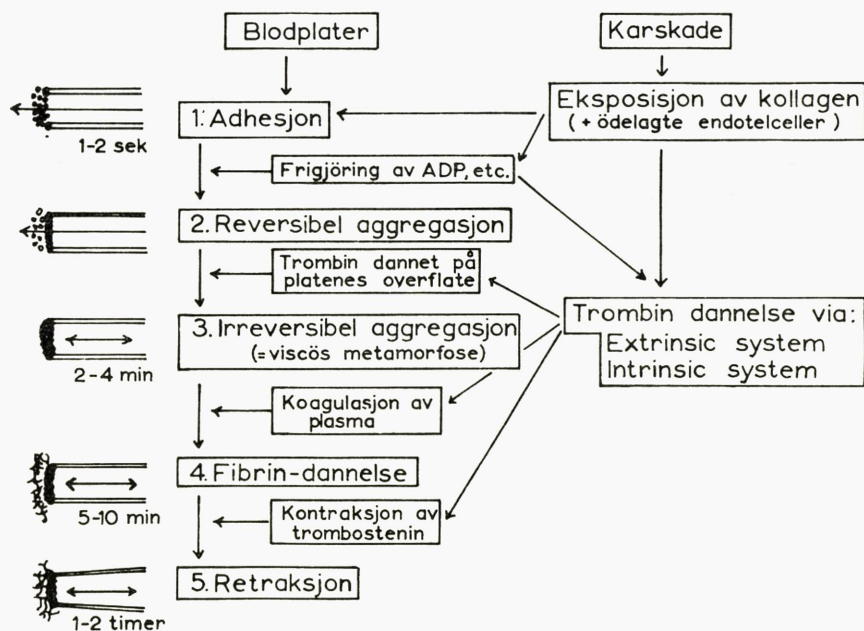
Faktor	Finnes i:			In vivo omsetning (T/2 i timer)
	Serum	Absorbert plasma	Dicumarol plasma	
<i>Fibrinogen-gruppen</i>				
I Fibrinogen	-	+	+	100
V Proaccelerin	-	+	+	16
VIII Antihemofilifaktor	-	+	+	16
XIII Fibrin stabilizing factor	-	+	+	100-150
<i>Protrombin-gruppen</i>				
II Protrombin	-	-	-	75
VII Proconvertin	+	-	-	5
IX Christmas-factor, PTC	+	-	-	25
X Stuart faktor	+	-	-	45
<i>Kontakt-gruppen</i>				
XI PTA	+	+	+	10
XII Hageman faktor	+	+	+	55

Tabel II 1. *Koagulasjonsfaktorenes egenskaper.* To faktorer mangler i tabellen: vevs-tromboplastin (III) og calcium (IV). En faktor er gått ut (VI), fordi den viste seg å være aktivert faktor V. I tillegg til romertallene er angitt de alminnelige navn på faktorene. Tabellen angir også en del karakteristiske egenskaper. Absorbert plasma: plasma absorbert med barium sulfat eller aluminium hydroxyd.

Koagulasjonsmekanismen aktiveres også ved karskaden (se nedenfor), og det dannes først små mengder trombin på platenes overflate. Trombinet utløser den viscøse metamorfose som resulterer i at pluggen blir tett. Etter hvert øker trombindannelsen; plasmaet i omgivelsene koagulerer også, og pluggen forankres av fibrin.

Retraksjonen er en langsom prosess som også aktiveres av trombin og krever energi fra glykolyse. Den fysiologiske betydning er omdiskutert, fordi kontraktskraften er forholdsvis svak.

**Koagulasjon.** Koagulasjonsmekanismen er en kjedereaksjon. De fleste faktorer er proteolytiske enzymer som finnes i plasma som inaktive pro-faktorer.



Figur 1. Dannelsen av blodplatepluggen ved karskade.

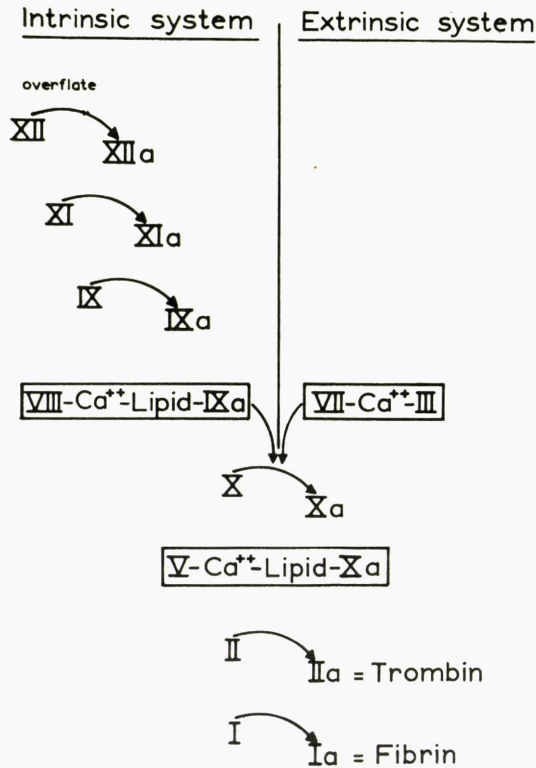
For tiden kjenner vi 12 koagulasjonsfaktorer. Deres viktigste egenskaper er sammenfattet i tab. 1.

Selve koagulasjonsmekanismen er fremdeles ikke endelig oppklart; den nåværende modell er vist i Fig. 2. Prinsipielt dreier det seg om en sekvens av proteolytiske reaksjoner hvor produktet av en reaksjon aktiverer den neste. Første del av kjeden er dobbelt.

Det interne koagulasjonssystem («intrinsic system») kalles slik fordi alle faktorer finnes i det sirkulerende blod. In vitro utløses det ved at faktor XII aktiveres ved kontakt med glassets overflate. Deretter aktiveres i tur og orden faktor XI og faktor IX. Sannsynligvis dannes det deretter et kompleks av den aktiverede faktor IX, calcium ioner (= faktor IV), lipid og faktor VIII. Lipidet i dette kompleks har antagelig en uspesifikk carrier-funksjon, og blodplatenes lipid (= platefaktor 3) er meget effektivt. Dannelsen av dette kompleks krever forholdsvis lang tid, avhengig av hvor effektivt faktor XII aktiveres. Når komplekset er dannet, aktiveres faktor X, og de siste reaksjonene kan da fullføres på få sekunder. Vi vet fremdeles ikke hvordan det interne system aktiveres in vivo. Riktignok kan kollagen aktivere faktor XII, men det er sannsynligere at andre mekanismer i alminnelighet aktiverer systemet. Pasienter som mangler faktor XII har nemlig ingen blødningstendens, og pasienter som mangler faktor XI blør lite. Det er derfor sannsynlig at disse faktorer ikke spiller avgjørende rolle

for in vivo koagulasjon, og derav følger at faktor IX må kunne aktiveres direkte in vivo, muligens av en vevsfaktor.

Det eksterne koagulasjonssystem («extrinsic system») kalles slik fordi det i tillegg til blodets egne faktorer trenger en vevsfaktor, nemlig vevs-tromboplastin (= faktor III), et lipoprotein som finnes i alle celler. Det frigjøres ved vevsskade og danner et kompleks med faktor VII og calcium ioner, som så aktiverer faktor X.



Figur 2. Koagulasjonsmekanismen anno 1969. Subskriptet a betyr at faktoren er aktivert. Faktor XIII er utelatt.

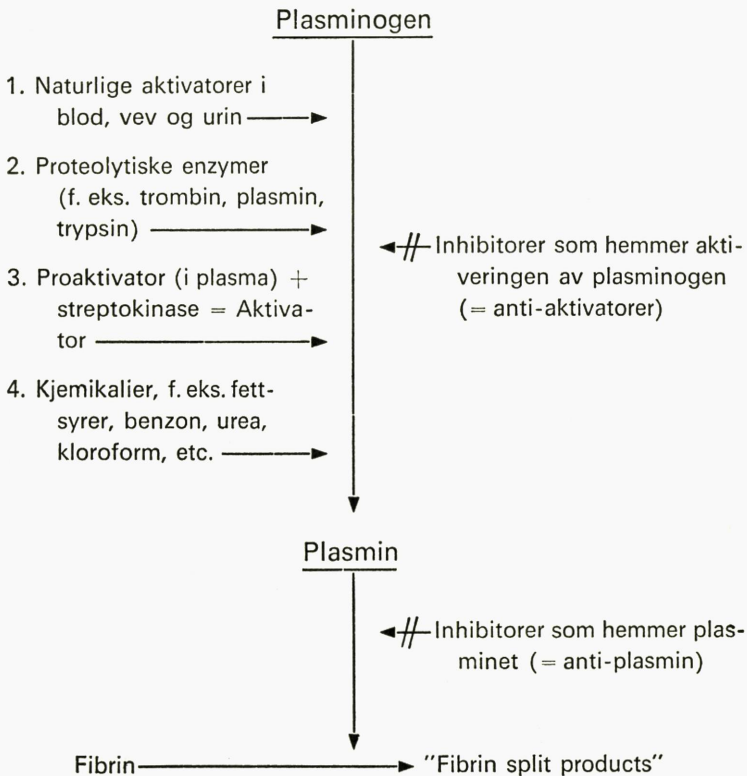
Når faktor X er aktivert, følger de to koagulasjonssystemene samme vei. Den aktiverte faktor X danner et kompleks med calcium ioner, lipid (enten platefaktor 3 eller tromboplastinets lipid) og faktor V. Dette kompleks aktiverer protrombin til trombin, som så aktiverer fibrinogenet ved å spalte av to fibrinopeptider fra hvert fibrinogen-molekyl. De aktiverte fibrinogen-molekyler polymeriserer og danner selve koaglet. Det siste trinn i prosessen (ikke vist i fig. 2) er at den trombinaktiverte faktor XIII spalter av kullhydratgrupper fra fibrinmolekylet. Derved blir koaglet sterkere og mindre oppløselig.

I denne fremstilling har vi utelatt detaljer som har liten klinisk betydning. Allikevel er systemet komplisert nok, og man spør seg hvorfor det må være så komplisert? En forklaring kan være at et system med mange ledd tillater en opptransformering av en svak, initial impuls (jfr. et elektronisk forsterker-system).

Hvorfor er det nødvendig med to koagulasjonssystemer? Heller ikke dette spørsmål kan besvares, men klinisk erfaring viser at begge systemer er nødvendige. Pasienter med isolerte defekter i ett av de to systemer har blødnings-tendens, til tross for at det andre systemet er intakt.

Hvordan stanses koagulasjonen når den først er kommet i gang? I stillestående blod går koagulasjonen videre inntil alt fibrinogen er brukt opp. Sirkulerende blod har derimot evne til å begrense koagulasjonen, dels fordi det »aktiverte« blod raskt fortynnes, slik at plasmaets normale inhibitorer (for eksempel anti-trombin) får virke, dels fordi det reticulo-endoteliale system fjerner aktiverede faktorer.

**Fibrinolyse.** Blodet inneholder også et proteolytisk system som er organisert



Figur 3. Oversikt over fibrinolysemekanismen. Legg merke til at plasminogenet kan aktiveres på mange måter.

etter samme prinsipper som koagulasjonssystemet (se fig. 3). Den inaktive prokofaktor plasminogen aktiveres på forskjellige måter til aktivt plasmin, som spalter fibrin til en serie nedbrytningsprodukter («fibrin split products»). Det er sannsynlig at det fibrinolytiske system aktiveres i tilslutning til koagulasjonen, dels fordi skadet vev frigjør både vevs-tromboplastin og vevs-aktivator, og dels fordi trombin kan fungere som aktivator for plasminogenet. Normalt frigjøres den fibrinolytiske aktivitet lokalt og i små mengder, tilstrekkelig til langsomt å løse det fibrin som er dannet for å stanse blødning. Frigjøres det større mengder fibrinolytisk aktivitet, kan plasminet angripe andre substrater enn fibrin, for eksempel fibrinogen og andre koagulasjonsfaktorer. Derved oppstår det en koagulasjonsdefekt som ytterligere forverres ved at de dannede «split products» hemmer hemostasen ved å hindre plateaggregasjonen og ved å hemme polymeriseringen av fibrin. Overdreven fibrinolyse fører derfor til blødningstendens.

### PATOLOGISK HEMOSTASE

Tallrike sykdommer kan føre til blødningstendens, og det er vanskelig å skaffe seg oversikt på dette område. I praksis lettes arbeidet ved at mange av sykdommene er meget sjeldne.

Det er klinikerens oppgave å finne ut *hvorfor* pasienten blør, fordi dette er forutsetningen for effektiv behandling. Nedenfor har vi beskrevet de hemorrhagiske diateser i fire hovedgrupper:

*Vaskulære blødninger* er forholdsvis sjeldne. De gir som regel overfladisk blødning, ofte kombinert med eksudasjon. De viktigste er allergiske.

Medfødte *blodplatesykdommer* er meget sjeldne, men til gjengjeld er trombopeni den viktigste av alle årsaker til blødningstendens. Den skyldes oftest antistoffer eller alvorlige almensykdommer.

*Koagulasjonsforstyrrelsene* kan være medfødte, og hemofiliene dominerer denne gruppen helt. Erhvervede koagulasjonsforstyrrelser skyldes som regel alvorlige almensykdommer, og diagnosen er derfor ikke så vanskelig.

Primær *fibrinolytisk blødning* forekommer knapt, men fibrinolyse kan øke blødningstendensen ved intravaskulær koagulasjon. Dette er et meget sjeldent, men dramatisk sykdomsbilde.

Til slutt (s. 588) har vi sammenfattet den diagnostiske fremgangsmåte i et kort resymé.

### VASKULÆRE BLØDNINGSSYKDOMMER

**Blødningstype.** Det karakteristiske funn er spontant oppståtte petechiale blødninger (purpura) fra kapillærer og små kar i huden og dessuten små ecchymoser utløst av traumer. Blødningene ses særlig i områder med økt hydrostatisk trykk, som regel på bena. Det er ofte økt kapillær permeabilitet med



lokalt ødem og eksudasjon, slik at petechiene er *palpable*. Neseblødninger er sjeldne (i motsetning til ved trombopeni), likeså leddblødninger og hematomer (i motsetning til ved koagulasjonsforstyrrelsene). Tarm- og nyreblødninger kan forekomme, men blødninger i andre indre organer er sjeldne.

**Undersøkelser.** Alle laboratorieprøver er negative. Spesielt er det normalt antall trombocytter (non-trombopenisk purpura) og normal blødningstid. Kapillær-resistens eller fragilitetsprøver er ofte negative, fordi karskaden ikke er generelt utbredt. *Stuvningsprøven* er en enkel variant av denne typen prøver: en blodtrykksmansjett blåses opp til 80 mm Hg i 5 min.; normalt er det ikke over 5 petechier i en sirkel med diameter 2,5 cm på volarsiden av underarmen.

**Medfødte.** a) *Purpura simplex*: tendens til blå flekker, særlig hos yngre kvinner, av og til familiært. Ingen praktisk betydning, bortsett fra det kosmetiske.

b) *Ehler-Danlos' sykdom* skyldes en defekt av elastisk vev med hyperelastisitet av huden, hyperekstensibilitet av leddene og nedsatt resistens av karrene. Ecchymoser opptrer lett, særlig på fingrene. Det er ingen petechier; stuvningsprøven er negativ.

c) *Osler's sykdom* er en dominant arvelig sykdom med multiple ectasier av kapillærer og små vener i hud og slimhinner, av og til også i indre organer. Ved ruptur av en teleangiectasi blør det lenge, fordi det eksponeres så lite kollagen at hemostasen ikke kommer i gang. Neseblødning er hyppigst, men det kan også blø fra gastrointestinaltractus, urinveier og luftveier. Blødningene fører til anemi og jernmangel. Enkelte pasienter har arteriovenøse lungeaneurysmer med cyanose. Diagnosen er som regel lett, når man leter etter teleangiectasiene, spesielt på fingre og lepper. Behandlingen er lokal med kompresjon (eventuelt med oxycel, trombin, eller lignende) på det blødende sted. Etsing av neseslimhinnen har som regel kortvarig effekt, mens hudplastikk til septum kan gi langvarig bedring. Det er viktig å behandle jernmangelen.

**Infeksiøs purpura** kommer under selve infeksjonen, i motsetning til den post-infeksiøse trombopeniske purpura. Den kan være ledd i infeksjoner med virus (morbilli, varicellae, influenza), rickettsia eller bakterier (scarlatina, difteri, sepsis - spesielt meningococcemi). Karskaden kan skyldes direkte angrep på karendotelet, bakterielle embolier eller allergisk-toksiske mekanismer. Ved svære infeksjoner kan det også være trombopeni, og i sjeldne tilfelle kan det komme til intravaskulær koagulasjon og utbredte nekroser (purpura fulminans).

**Medikamentell purpura** rammer bare få pasienter og skyldes sannsynligvis en allergisk mekanisme. Ethvert medikament må mistenkes, men de vanligste er penicillin, sulfonamider, salicylater, barbiturater, jodider og chinin.

**Allergisk eller anafylaktoid purpura** er den viktigste vaskulære purpura. Den er hyppigst hos barn og unge. Som regel utløses den av bakterielle infeksjoner (særlig streptokokker), sjeldnere av næringsmidler. Det er ofte andre

allergiske fenomener forut for eller samtidig med den vaskulære purpura: erythemer, urticaria eller lokalisert ødem. Hvis den utløses av streptokokker, kommer den først etter en viss latenstid og ledsages ofte av leddsmerter med periartikulær hevelse, særlig i knær og ankler (purpura rheumatica eller *Schönlein's purpura*). I ca.  $\frac{1}{3}$  av tilfellene er det akutt nefritt. Blødningene kan også sitte i gastrointestinaltractus (*Henoch's purpura*), særlig hos små barn og gir da meteorisme, kolikk, ømhet uten stramning, moderat feber, anorexi og kvalme, melena og undertiden ileus. Alle former har tendens til residiv gjennom flere måneder. Nyrelidelsen kan utvikle seg til en kronisk nefritt. Diagnosen må stilles på sykehistorien og de kliniske funn, for laboratorieprøver er alltid negative, og stuvningsprøven er ofte negativ. Let etter purpura hos små barn med uklare mavesmerter! Behandlingen tar sikte på å eliminere årsaken: eliminer mistenkelige næringsmidler (kutanprøver kan ofte være negative), saner infeksjoner i bihuler og tonsiller, gi langvarig penicillinbehandling ved streptokokkinfeksjoner. I alvorligere tilfelle kan steroider ha god virkning. Start med ca. 40 mg prednison hos voksne og seponer etter få uker. Ved residiv kan man gi ny kur, men unngå langvarig behandling. Antihistaminpreparater har liten virkning.

**Autoerythrocytt-sensibilisering** er en sjelden form for purpura. Den ses hos kvinner i form av smertefulle ecchymoser som kommer og går. Tilstanden begynner i tilslutning til operasjon eller traume, og lesjonene kan fremkalles ved intradermal injeksjon av bare 0,2 ml erythrocytt-stroma. Behandlingen er vanskelig og bør innskrenkes til det minst mulige. Spesielt bør man ikke gi steroider gjennom lang tid. De fleste pasienter har betydelige psykiske problemer.

**Skjørbuk** kan enda ses hos feilernærte spebarn og gamle. Se etter blødninger i tannkjøtt, hudblødninger, subperiostale blødninger (særlig hos barn) og hematuri.

**Atrofi av hud og underhud.** Senil purpura gir typiske små, overfladiske blødninger i huden på strekkesiden av hånd og underarm. Ved Cushing's syndrom ses ofte småblødninger i huden over hele kroppen. Disse blødninger er ufarlige.

**Purpura ved kroniske sykdommer.** Mange kroniske sykdommer (nyre, hjerte, lever, amyloidose) kan ha moderat purpura. Mekanismen er ukjent. Dysglobulinemier omtales under trombocyttenes sykdommer.

## BLODPLATENES SYKDOMMER

**Blødningstype.** Det er purpura som ved karsykdommer, men det er liten tendens til eksudasjon, og petechiene er derfor *ikke palpable*. I tillegg er det petechier i slimhinner med uttalt tendens til blødning fra nesene, gastrointesti-

naltractus, urinveiene og uterus. Det er ikke leddblødninger. Ved svær trombopeni er hjerneblødning ikke sjelden. Det mest karakteristiske funn er at små sår blør unormalt lenge, fordi det ikke dannes normale plateplugg.

**Undersøkelser.** *Stuvningsprøven* er alltid positiv. *Blødningstiden* er også forlenget. Den kan undersøkes på to måter. Ved Duke's metode legges et lite snitt i øreflippen; normalt stanser blødningen på 2–5 min. Ved Ivy's metode legges en blodtrykksmansjett med 40 mm Hg på overarmen, og deretter legges 2–3 ca. 1 cm lange snitt på volarsiden av underarmen; normalt stanser blødningen på 5–12 min. Ved begge metoder må en bruke skarp kniv, og snittene må være passelig dype, slik at det tar ca. 40 sek. før den første bloddråpen samler seg. Ivy's metode er mer sensitiv for diagnostisk bruk, men Duke's metode gir bedre uttrykk for blødningsrisiko ved operasjoner. *Platetelling* må alltid gjøres. *Koagelretraksjon* kan gjøres kvalitativt ved inspeksjon av et glass med fullblod som har stått ved 37° i 1–2 timer; normalt skal det være tydelig retraksjon av koaglet. Prøven kan gjøres kvantitativ ved måling av koaglets lengde 30, 60 og 120 min. etter at fortynnet platerikt plasma er koagulert med trombin.

Disse fire prøver må klinikeren være fortrolig med. I tillegg finnes det en rekke spasiellundersøkelser: måling av platenes koagulasjonsfaktorer, registrering av platenes adhesivitet til glass og deres respons på ADP og kollagen, biokjemiske undersøkelser av platekomponenter, etc. Slike prøver er i alminnelighet ikke nødvendige for diagnose og behandling.

Det er ingen absolutt relasjon mellom platetallet og blødningstendensen, men som regel er det ingen spontan blødningstendens før platetallet reduseres til 5–10% av det normale. Hvis platetallet reduseres langsomt, er det ofte ingen blødningstendens før det kommer under 5000 pr. mm<sup>3</sup>. Ved ekstremt lave platetall (under ca. 2000 pr. mm<sup>3</sup>) kommer det før eller senere fatale blødninger.

Det er praktisk å dele blodplatenes sykdommer i 3 grupper: de kvalitative platedefekter, trombopeniene og trombocytosene.

#### **Kvalitative blodplatedefekter**

Som gruppe er de kvalitative platesykdommer kjennetegnet ved purpura, forlenget blødningstid og normalt antall blodplater. Gruppen omfatter dels sjeldne medfødte sykdommer og dels uklare og ofte kombinerte hemostatiske defekter ved dysproteinemi, uremi, myeloproliferativ sykdom, etc.

**Trombasteni** (Glanzmann's sykdom) er medfødt og skyldes enzymatiske defekter i blodplatenes glykolytiske system. Platene aggregerer ikke ved tilsetning av ADP, og pasientene har utpreget blødningstendens. Trombasteniske plater kan ikke fremkalle koagelretraksjon, fordi retraksjonen er avhengig av glykolyse. Dette er den eneste sykdom (eventuelt gruppe av sykdommer) som har normalt platetall og opphevet koagelretraksjon. Behandlingen er bare symptomatisk, først og fremst transfusjoner.

**Trombopati** er et samlenavn for alle andre kvalitative blodplatedefekter. Dette er en sekk uklare sykdommer karakterisert ved forlenget blødningstid, normalt platetall og normal koagelretraksjon. Blødningstendensen kan variere, og behandlingen er symptomatisk. Videre forskning vil avsløre vidt forskjellige sykdommer og patogenetiske mekanismer i denne gruppen.

**Von Willebrand's sykdom** er etter all sannsynlighet ingen platesykdom, men det er allikevel naturlig å plassere den her, fordi den gir forlenget blødningstid til tross for normalt platetall. Det er en dominant arvelig sykdom med middels til sterkt uttalt blødningstendens. Merkelig nok har pasientene *to medfødte hemostase-defekter*. For det første mangler de en plasmafaktor (anti-Willebrand faktor) som er nødvendig for normal aggregasjon av platene, og for det annet har de lav faktor VIII. Transfunderes de med blod fra pasienter med hemofili A, stiger nivået av faktor VIII i de følgende timer som uttrykk for at pasientene kan syntetisere faktor VIII fra det forstadium som må finnes i hemofilt plasma. Diagnosen stilles på kombinasjonen av forlenget blødningstid, normalt platetall, normal koagelretraksjon og nedsatt faktor VIII. Behandlingen er transfusjoner med nytappet normalt blod eller plasma som korrigerer begge de hemostatiske defekter. Konsentrater av faktor VIII er meget effektive og bør brukes ved alvorlige blødninger eller operasjoner.

### **Trombocytopenier.**

I håndbøkene finnes kataloger over alle årsaker til trombopeni. Det følgende skjema (tabell 2) er sterkt forkortet, og hovedvekten er lagt på den patogene- tiske mekanisme. Det sentrale spørsmål ved enhver trombopeni er: Hvordan er produksjonen av blodplater? Svaret finner en i *benmargen*. Inneholder den et normalt eller økt antall megakaryocytter, skyldes trombopenien ikke nedsatt produksjon av plater. Kvalitative megakaryocytfforandringer er så sjeldne at klinikerer ikke behøver å vurdere megakaryocyttenes utseende; antallet er tilstrekkelig. Trombopeni er ingen kontraindikasjon for benmargspunksjon, tvertimot. I sjeldne tilfeller er det behov for ytterligere én undersøkelse, nemlig blodplatenes *levetid*. Denne kan vurderes ved simpel telling etter transfusjon eller måles mer nøyaktig med isotopteknikk.

Tabell 2. Inndeling av trombopeniene.

#### A. Nedsatt produksjon av plater.

##### a) Aplasi eller hypoplasi av megakaryocytterne.

Mangel på »trombopoietin«

Medikamenter, kjemikalier, bestråling

Ukjente årsaker

##### b) Ondartede sykdommer i benmargen.

Myeloproliferative (myelogene leukemier, myelofibrose)

Lymfoproliferative (lymfatiske leukemier, lymfosarkomer, myelomatose)  
 Reticuloproliferative (reticulosarkomer, lymfogranulomatose)  
 Cancer

c) Megaloblast-anemier (vitamin-B<sub>12</sub>, Folic acid mangel).

B. Økt forbruk eller destruksjon av plater.

a) Immunologisk betinget

Medikamenter

Postinfektøs

Autoimmune sykdommer

Isoimmunisering

Idiopatisk trombopenisk purpura (ITP)

b) Intravaskulær koagulasjon

c) Sekvestrering

Hypersplenisme

Hemangioner

Trombotisk trombopenisk purpura (TTP)

d) Fortynningssyndromet (multiple transfusjoner)

C. Kombinerte mekanismer.

Alvorlige almensykdommer (infeksjoner, uremi, cancer, osv.)

**Aplasi eller hypoplasi av megakaryocyttene.** Det er bare rapportert ett tilfelle av mangel på »trombopoietin«, en plasmafaktor som er nødvendig for plateproduksjonen. Denne pasientens trombopeni reagerte på plasmatransfusjoner, og trombopoiesen er derfor antagelig regulert på lignende måte som erythroipoiesen. Medikamentell benmargsskade er viktig. Den kan skyldes medikamenter som gir en direkte og dose-avhengig forgiftning (hele gruppen av cytostatika) eller medikamenter som bare unntagelsesvis har denne virkning (først og fremst chloramfenicol, men også Butazolidin, gullsalter og mange andre). Mekanismen for denne type av benmargsskade er ukjent. En sjelden gang er det kjemikalier (benzol, ugressmidler, etc.) eller bestråling som ligger bak en benmargsskade. Aplasi eller hypoplasi av megakaryocyttene har ofte ukjente årsaker, enten medfødte (varianter av Fanconi's syndrom) eller erhvervede. I disse tilfeller kan margens øvrige elementer også være rammet. Dette er sjeldne og alvorlige sykdommer.

**Ondartede sykdommer i benmargen** er en hyppig årsak til alvorlig trombopeni. Først og fremst er trombopeni et nesten konstant og ofte tidlig symptom ved akutt leukemi, men før eller senere utvikler det seg trombopeni

også ved de kroniske ondartede blodsykdommer (leukemier, myelomatose, lymfogranulomatose, osv.).

*Megaloblast-anemi* gir av og til trombopeni som svinner raskt ved spesifikk behandling.

**Immunologisk trombopeni** er hyppig. Den kan skyldes medikamenter (for eksempel chinidin, sulfapreparater og mange andre), infeksjoner (særlig virusinfeksjoner hos barn), autoimmune sykdommer (akvirert hemolytisk anemi, lupus), isoimmunisering (hos nyfødte eller ved multiple transfusjoner) eller ukjent årsak.

*Idiopatisk trombopenisk purpura* (ITP eller Werlhof's sykdom) er den viktigste sykdommen i denne gruppen. Den forekommer i alle aldre, men hyppigst hos barn og unge. Den skyldes sirkulerende antistoffer mot blodplatene (antistoffene passerer placenta: det nyfødte barn av en mor med ITP har forbigående trombopeni). I de fleste tilfelle destrueres blodplatene i milten, men hos ca.  $\frac{1}{4}$  av pasientene skjer det også en vesentlig destruksjon i leveren. Sykdommen kan gå over av seg selv på noen måneder, men den kan også residivere og bli kronisk. Det er ingen andre sykdomstegn; spesielt er det ikke forstørrede lymfekjerner, lever eller milt. En immunologisk betinget trombopeni kan imidlertid være sekundær i forhold til en malign grunnsykdom, spesielt kronisk lymfatisk leukemi, lymfosarkom eller lymfogranulomatose.

**Trombopeni ved intravaskulær koagulasjon:** trombocytene ødelegges og trombopeni er derfor et viktig diagnostisk trekk ved disse dramatiske blødningsepisoder (se nedenfor).

**Trombopeni ved sekvestrering:** trombocytene fanges opp lokalt. En slik sekvestrering kan være reversibel, men den kan også bli helt eller delvis irreversibel fordi den kombineres med lokal koagulasjon. Normalt er omtrent  $\frac{1}{3}$  av platene i milten, og denne fraksjon øker når milten øker i størrelse. Antagelig er det denne mekanismen som ligger bak den såkaldte hypersplenisme (stor milt, perifer »cytopeni«, cellerik benmarg), selv om det også kan tenkes at den store milten hemmer produksjonen i benmargen. Store hemangiomer kan føre til betydelig trombopeni ved sekvestrering. Muligens er det en lignende mekanisme – med masser av ganske små karskader – som ligger bak trombopenien ved den sjeldne trombotiske trombocytopeniske purpura (TTP).

**Fortynningssyndromet** er praktisk viktig. Det ses først og fremst etter operasjoner eller skader hvor store blodtap erstattes med bankblod, fordi blodplatene ødelegges ved 12–24 timers lagring av blodet.

**Kombinerte trombopenier** ses ved en rekke alvorlige sykdommer, først og fremst infeksjoner, uremi og cancer. Her skyldes trombopenien både nedsatt produksjon og økt forbruk, og antagelig er det også kvalitative forstyrrelser av trombocyttenes funksjon.

**Terapi av trombopeniene.** Ved den trombopeni som skyldes nedsatt pro-

duksjon må behandlingen rettes mot årsaken. Ved idiopatisk hypoplastisk trombopeni er det vanlig å prøve steroider, eventuelt i kombinasjon med testosteron. God virkning er sett hos barn, men hos voksne har man sjelden nytte av denne behandling. Tilførte plater sirkulerer normalt (ca. 10 døgn), og pasientene kan ha symptomatisk nytte av platetransfusjoner i mange måneder. Spontan remisjon er sett etter langvarig symptomatisk behandling.

Ved immunologisk trombopeni kan man også av og til fjerne årsaken. Hvis årsaken ikke finnes – og trombopenien er alvorlig nok til å kreve behandling – gir man først Prednison, vanligvis ca. 40 mg daglig. Kommer det stigning av platene, reduseres dosen gradvis over et par måneder i påvente av spontan remisjon. Kommer det ingen effekt, kan behandlingen seponeres etter 2–3 uker. I slike tilfelle og ved residiv bør pasienten splenectomeres. Dette gir tilfredsstillende remisjon i  $\frac{3}{4}$  av tilfellene. Hvis splenectomien ikke virker, kan det bli nødvendig med langvarig behandling med små doser Prednison og/eller cytostatika (for eksempel Imuran). Ikke sjelden kan imidlertid slike pasienter klare seg forbausende godt uten behandling til tross for at platetallet bare er 10–15.000 pr. mm<sup>3</sup>. Det er derfor viktig å huske to ting: for det første at det er pasienten og ikke platetallet man behandler, og for det annet at langvarig steroidbehandling alltid fører til komplikasjoner.

### **Trombocytose.**

Er fellesbetegnelse for alle tilstander med abnormt mange blodplater. Øvre normale grense er 400.000 pr. mm<sup>3</sup>. Moderat økning er hyppig (jernmangel, mange kollagene sykdommer, neoplasmer, infeksjon, postoperativt og etter blødning og traume) og spiller liten praktisk rolle. Etter splenectomi kan plate-tallet holde seg høyt i uker og måneder. Ved meget høye plate-tall (over ca. 800.000 pr. mm<sup>3</sup>) ses av og til en kombinert trombose- og blødningstendens. Mekanis-men for blødningstendensen er ukjent (mikrotrombosering?). En slik grad av trombocytose ses som ledd i polycytemia vera, kronisk myelogen leukemi og myelofibrose, men av og til også som en egen sykdom uten andre tegn på myeloproliferasjon (*essensiell trombocytemi*). Hvis pasienten har symptomer som skyldes høyt plate-tall, bør tallet senkes ved hjelp av Myleran eller radioaktivt fosfor.

## **KOAGULASJONSFORSTYRRELSER**

**Blødningstype.** Koagulasjonsforstyrrelsene gir ikke purpura. De gir enkelt-blødninger som er traumatisk betinget, selv om traumet kan være så lite at pasienten ikke merker det. Blødningen sitter som regel i ledd eller muskler, sjeldnere i indre organer. Et karakteristisk trekk er at det ofte er et fritt intervall på timer til få dager mellom traumet og blødningen. Dette skyldes at det dannes plateplugg initialt, men de holder ikke. Pasientene blør ikke unormalt lenge

fra små sår, fordi platepluggene er tilstrekkelige til å stanse slike småblødninger.

**Undersøkelser.** De undersøkelser som er omtalt ovenfor – nemlig stuvningsprøven, blødningstiden, platetellingen og koagelretraksjonen – er normale ved de rene koagulasjonsforstyrrelser. Det er én sjelden unntagelse til denne regel, nemlig total afibrinogenemi som gir forlenget blødningstid.

*Blodprøve til koagulasjonsundersøkelser.* Det er avgjørende at prøven tas på riktig måte. Etter kort stase stikkes en skarp og ikke for tynn nål inn i venen. Som regel er det best å la blodet renne direkte ned i et rør med antikoagulans. De første par ml bør samles for seg og kastes, fordi de er kontaminert med vevstromboplastin. Foretrekker man å aspirere blodet med sprøyte, bør man bruke to sprøyter og kaste blodet i den første. Den andre sprøyten må inneholde antikoagulans, slik at blodet straks blir antikoagulert. Det vanlige antikoagulans for koagulasjonsundersøkelser er 3,1% natriumcitrat ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ), 1 del til 9 deler blod. De røde blodlegemer opptar ikke antikoagulans. Hvis hematokritt avviker betydelig fra det normale, bør derfor antikoagulansmengden justeres, slik at det normale forhold på 1 del citrat til 5 deler plasma opprettholdes. Glass er en god aktivator for »intrinsic system», og blodprøven bør derfor tappes i plastrør. For finere arbeid bør blodprøven straks kjøles i isbad.

*Fullblodkoagulasjonstiden* er lite sensitiv, og den er som regel normal ved moderat hemofili. I praktisk klinikk bør den erstattes av andre prøver.

*Trombintiden* tester siste fase av koagulasjonen, nemlig trombin-fibrinogen reaksjonen. Er denne fasen patologisk, slår det ofte ut i de andre prøver, og det er derfor fornuftig å starte med denne undersøkelsen. Prøven utføres på følgende måte: 0,2 ml citratplasma forvarmes i et dvergreakenglass ved 37°; etter 3 min. tilsettes 0,2 ml kommersielt trombin og koagulasjonstiden måles. Trombinet justeres slik at normalt plasma koagulerer på ca. 20 sekunder, og man sammenligner pasientens plasma med en normal kontroll. Trombintiden forlenges når fibrinogenkonsentrasjonen reduseres til under 50% eller hvis blodet inneholder stoffer som hemmer trombin-fibrinogen reaksjonen (heparin, »fibrin split products», patologiske proteiner i høy konsentrasjon).

*Fibrinogen-bestemmelse.* Klinikeren trenger en rask, semikvantitativ bestemmelse av fibrinogen. Det enkleste er å sette opp en fortynningsrekke av plasma og deretter tilsette trombin til alle glassene, for å finne »fibrinogen-titeret», det vil si den største fortykning som inneholder et synlig koagel. Når tiden tillater det, bør man bestemme fibrinogenet kvantitativt.

*Tromboplastintiden* (= Quick's »protrombin-bestemmelse»). Denne prøven påvirkes av »extrinsic system» (faktor VII) og av faktorer som er felles for både »extrinsic» og »intrinsic system» (faktor I, II, V, X). Den utføres på følgende måte: 0,2 ml citratplasma og 0,2 ml vevstromboplastin (som regel et hjerneekstrakt) blandes og forvarmes i et dvergreakenglass ved 37°; etter 3 minutter tilsettes 0,2 ml calcium klorid og koagulasjonstiden måles. Med et godt tromboplastin er tromboplastintiden ca. 13 sekunder. Er tiden forlenget, skyldes det som regel en nedsettelse av en eller flere av de faktorer som er nevnt ovenfor. Graden av forlengelse gir et grovt mål på defekten. En total mangel på faktor V eller VII gir således en tromboplastintid på ca. 80 sekunder. Man kan få differensialdiagnostiske holdepunkter ved å teste virkningen av serum og absorbert plasma.

*Cephalintiden* (= »partial tromboplastin time»). Denne prøven påvirkes av »intrinsic system» (faktor VIII, IX, XI, XII) og av faktorer som er felles for begge systemer (faktor I, II, V, X). Den utføres på samme måten som tromboplastintiden, bortsett fra



at vevstromboplastinet er erstattet med cephalin som er et partielt tromboplastin, i likhet med platefaktor 3. Cephalin fremstilles ved ekstraksjon av vevstromboplastin med eter.

Disse to prøvene er grunnstammen i et koagulasjonslaboratorium. De kan brukes til en kvalitativ diagnose av de enkelte koagulasjonsdefekter ved å teste virkningen av serum eller absorbert plasma på pasientens plasma i disse testsystemene. De kan også omdannes til kvantitative prøver for de enkelte koagulasjonsfaktorer. I prinsippet er slike prøver enkle, men de forutsetter nøyaktig standardisering og et forråd av vel karakteriserte plasmaer fra pasienter med isolerte koagulasjonsdefekter.

Den eneste faktor som ikke kan testes i slike systemer er faktor XIII. Den kan bare undersøkes ved å studere koaglets oppløselighet i 5 M urea eller 1 M monokloreddiksyre.

I sjeldne tilfeller kan koagulasjonsforstyrrelsen bero på at pasienten har et *antikoagulans*, som regel et antistoff rettet mot en koagulasjonsfaktor eller mot intermediære produkter i koagulasjonsmekanismen. I slike tilfeller vil koagulasjonstidene være forlenget, men de normaliseres ikke – som koagulasjonsdefektene – ved tilsetning av små mengder normalt plasma. Tvertimot, små mengder av pasientens plasma forlenger koagulasjonstiden for normalt plasma.

### Medfødte koagulasjonsdefekter.

Felles for denne gruppen av blødersykdommer er at pasienten har en livslang og konstant blødningstendens, at blødningstypen er karakteristisk (se ovenfor) at blødningstendensen som regel skyldes mangel på en enkelt faktor, og at graden av blødningstendens svarer til graden av denne mangel. Gruppen domineres av hemofiliene; de andre defekter er meget sjeldne.

### Hemofili

Hemofili skyldes mangel på faktor VIII (hemofili A) eller faktor IX (hemofili B). Disse to sykdommer har – merkelig nok – nøyaktig samme arvegang og kliniske symptomer. Hemofili A er omtrent 3 ganger så hyppig som hemofili B.

**Arvelighet.** Disse to genetiske defekter sitter begge i x-kromosomet (men ikke så nær hverandre at de opptrer sammen) og overføres ved kjønnsbunden, recessiv arvegang. Sykdommen ses praktisk talt bare hos menn, men overføres gjennom kvinner. Kvinnelige konduktorer har som regel ikke blødningstendens. Ekte kvinnelige blødere (homozygote) må ha en hemofiliker til far og en konduktor til mor, og denne kombinasjon har bare vært sett en eller to ganger. Det er viktig å være klar over arvegangen:

en *hemofil* mann får 100 % friske sønner (som ikke overfører sykdommen videre), mens 100 % av døtrene er bærere av sykdommen.

en kvinnelig *konduktors* sønner har 50 % sjanse til å ha hemofili, og hennes døtre har 50 % sjanse til å være konduktorer.

I mange tilfelle er det mulig å avgjøre om en kvinne er konduktor, fordi hun har en moderat nedsettelse av faktor VIII eller IX i sitt plasma. Denne defekten

er så liten at den ikke gir blødningstendens, men ofte stor nok til at den registreres ved koagulasjonstester.

I ca.  $\frac{1}{3}$  av tilfellene er det ingen tidligere blødere i slekten. Disse *sporadiske hemofilier* kan dels bero på at sykdommen i flere generasjoner har vært overført stumt gjennom kvinnelige konduktorer, men ofte dreier det seg sannsynligvis om mutasjoner.

Graden av hemofili holder seg konstant gjennom hele livet, og – merkelig nok – har alle hemofilikere i samme slekt også den samme grad av blødningstendens. Stort sett, kan pasientene ordnes i 3 grupper:

*Svær hemofili* med et faktor-nivå på under 2% av det normale og utpreget blødningstendens, først og fremst i form av gjentatte og invalidiserende leddblødninger.

*Moderat hemofili* med et faktor-nivå på 2–8% og moderat blødningstendens.

*Mild hemofili* med faktor-nivå på 8–15% og en blødningstendens som bare manifesterer seg ved større skader, operasjoner og tanntrekking.

**Symptomer.** Blødningstendensen oppdages ofte ikke før barnet blir utsatt for traumer, det vil si i  $\frac{1}{2}$ –1 års alderen. Den er karakteristisk, og »sen-blødninger« kan lett etterrapes på følgende måte: den vanlige blødningstid er normal, men hvis såret forstyrres etter noen timer til dager, tar det lang tid før den nye blødningen stanser. Diagnostisk kan man utnytte dette forholdet ved først å måle den primære blødningstid på vanlig måte og så fjerne skorpen fra såret dagen etter og registrere den såkalte sekundære blødningstid.

Ved stumpe traumer kommer det blødninger i subcutis eller muskulatur og hemartroser som vokser i repriser. De rammer særlig de store ledd, og knær, ankler og albuer er mest utsatt. Leddblødningene kan bli svære og fremkalle smerter og feber. Residiv er hyppige og fører til kontraktur, sekundær arthrose og muskelatrofi.

Blødning etter små skader i munnen (cave tanntrekking!) er hyppige. Hematuri og melena er heller ikke sjeldne. Intracraniell blødning kan fremkalles av små traumer.

**Diagnose.** Omhyggelig anamnese er viktig: etterblødninger etter skader, operasjoner og tanntrekking. Positiv slektsanamnese med typisk arvegang sikrer diagnosen, men mangler hos ca. 30%. Mistanke om hemofili bekreftes ved den sekundære blødningstid, men det bør i alle tilfelle utføres en nøyaktig og kvantitativ undersøkelse ved et koagulasjonslaboratorium.

**Terapi.** Hvis det blør fra et sår, kan man legge på en kompress med kommersielt trombin, fibrinskum eller oxycel. Det er viktig å få fast kompresjon (ikke avsnøring!) og frem for alt full immobilisering. Bare flytende ved sår i munnen. Man sparer pasienten for mange plager ved å behandle grundig fra første stund, fordi senblødningene er vanskeligere å stanse.

Ved leddblødninger immobiliseres leddet i den beste stilling, og ved alle litt større blødninger bør man transfundere. Som regel vil blødningen stå ved plasmatransfusjoner. Jo tidligere man transfunderer, desto mindre plasma går det med, desto kortere blir sykeleiet, og desto mindre blir den varige invaliditet. Som regel bør man gi minst 10 ml plasma pr. kg; ved større blødninger 15 ml pr. kg. Transfusjonen settes raskt inn, i løpet av 30–60 min. Det er viktig å bruke omhyggelig teknikk fordi venene skal vare hele livet. Transfusjonene gjentas etter 12–24 timer og deretter daglig inntil blødningen står. Ofte er 1–3 transfusjoner tilstrekkelig. Ved hemofili A må plasmaet være helt friskt; ved hemofili B kan plasmaet være noen dager gammelt. Hvis leddet er meget spent, bør det aspireres i tilslutning til infusjonene. Så snart smerten gir seg, begynner pasienten med øvelser, og fysikalsk behandling må ikke avsluttes før leddet har normal bevegelighet og muskulaturen har fått god kraft.

Ved operasjoner og tanntrekking må pasienten ha profylaktisk behandling med plasma eller konsentrat av den faktor han mangler. Med konsentrat kan pasienten normaliseres gjennom flere dager. Det finnes forskjellige typer av konsentrat, spesielt av faktor VIII. Et enkelt cryoprecipitat av plasma inneholder ca. 50 % av plasmaets faktor VIII. Disse konsentrater er kostbare, men de er i ferd med å revolusjonere hemofilibehandlingen.

Hos ca. 20 % fører transfusjonsbehandlingen til at det dannes antistoff mot faktor VIII eller IX. Dette er en meget alvorlig komplikasjon, men frykten for antistoff-dannelse bør neppe avholde en fra transfusjoner.

**Profylakse.** Hemofilikerne må læres til å leve med sin sykdom. De må beskyttes mot traumer (fotball, skihopping, motorsykkel), men de må oppmuntres til daglig trening (svømming, lett gymnastikk) fordi god muskulatur er den beste beskyttelse mot leddblødninger. Tennene pusses nøye og etterses hvert halve år for å unngå tanntrekking. Det viktigste er å skaffe pasienten den beste utdanning hans evner tillater, slik at han kan greie seg selv i livet. Genetisk rådgivning bør gis. Regelmessig profylaktisk infusjon av konsentrat med 2 ukers mellomrom eller mindre har i mindre materialer gitt gode resultater.

### **Sjeldne medfødte koagulasjonsdefekter.**

Arvegangen er autosomal resessiv for alle disse defekter.

*Faktor I (afibrinogenemi).* Congenitt afibrinogenemi er i de fleste tilfelle en subtotal mangel. Blødningene starter like etter fødselen, ofte fra navlesnoen. Diagnosen er lett, fordi blodet ikke koagulerer med synlig fibrindannelse (uendelig trombintid!). Ved total mangel er blødningstiden ofte forlenget. Behandlingen er som ved hemofili, og man kan transfundere med plasma eller konsentrat av fibrinogen. Fibrinogenets halveringstid in vivo er ca. 100 timer (tab. 1), og transfusjonseffekten varer derfor i flere dager.

Det er også beskrevet flere medfødte *kvalitative defekter* i fibrinogenet. Pasientene har moderat blødningstendens. Ved koagulasjon av plasma dannes et abnormt koagel, og biokjemiske og immunologiske undersøkelser har vist at fibrinogen-molekylet er abnormt. Klinisk stilles diagnosen på en forlenget trombintid. Arvegangen er ikke endelig klarlagt.

*Faktor II (hypoprotrombinemi)*. Denne defekt er bare beskrevet som partiell med ca. 10% protrombin. Blødningstendensen er moderat.

*Faktor IV (hypocalcemi)* gir ikke blødningstendens fordi pasientene ville dø av tetani før koagulasjonsmekanismen var affisert.

*Faktor V (hypoproaccelerinemi, Owren's sykdom)*. Ved total mangel er det moderat blødningstendens; ved partiell mangel (15–30%) er det ingen blødningstendens.

*Faktor VII (hypoproconvertinemi)*. Selv den totale mangel har en beskjeden blødningstendens, som regel begrenset til blødninger etter større traumer, operasjoner og tannekstraksjoner. Ved denne mangel – som er en ren »extrinsic« defekt – er den sekundære blødningstid normal. Det finnes også en partiell mangel på 15–30% med liten eller ingen blødningstendens.

*Faktor X (Stuart-disease* etter Mr. Stuart, den første pasient med denne defekt). Ved total mangel er det betydelig blødningstendens, omtrent som ved svær hemofili. I lettere tilfeller (faktor X > 5%) er det moderat blødningstendens.

*Faktor XI (PTA-mangel)* har påfallende liten blødningstendens; spontane blødninger er sjeldne.

*Faktor XII (Hageman-disease* oppkalt etter den første pasient med denne defekt). Ved total mangel er fullblodkoagulasjonstiden betydelig forlenget, men det er allikevel ingen blødningstendens. Dette er den eneste kjente tilstand med lang koagulasjonstid uten blødningstendens.

*Faktor XIII (FSF-deficiency)*. Total mangel gir middels uttalt blødningstendens. I tillegg har pasienten en eiendommelig og forsinket sårtilheling. Blødningstid og vanlige koagulasjonsundersøkelser er normale, og defekten må påvises ved å undersøke koaglets løslighet.

### **Akvirerte koagulasjonsforstyrrelser.**

Felles for denne gruppen er at blødningstendensen er et nytt symptom hos en pasient som ikke har blødd før, at blødningstypen ofte er ukarakteristisk fordi koagulasjonsdefekten så ofte er kombinert med kardefekter, trombopeni eller fibrinolyse, og endelig at koagulasjonsdefekten nesten alltid omfatter mange faktorer. Som regel foreligger det en klar grunnsykdom.

1. *Vitamin K-mangel* kan skyldes obstruksjonsileus, steatorrhoe, tarmlidelser eller behandling med perorale antikoagulantia. Den fører til kombinert defekt

av de 4 faktorer i protrombingruppen (se tab. 1). De andre koagulasjonsfaktorer er helt normale. Vitamin K gis både diagnostisk (K-vitamin test) og terapeutisk.

2. *Leverskade* fører til nedsættelse av de samme 4 faktorer i protrombingruppen. I tillegg kommer det en nedsettelse av faktor V. K-vitamin har ingen virkning, hvis det ikke også foreligger en relativ K-mangel.

3. *Intravaskulær koagulasjon* fører til nedsettelse av alle faktorer i fibrinogengruppen (se tab. 1) og blodplatene. Dette »defibrineringsyndromet« er ofte kombinert med sekundær fibrinolyse. Defibrineringen kan helt eller delvis skje lokalt, ved koagulasjon i det retroplacentære rom eller i store hemangiomer, men som regel foregår den i hele kretsløpet. Den kan utvikle seg akutt (purpura fulminans, Waterhouse-Friderichsen's syndrom, sepsis med anuri, for tidlig løsning av placenta, »dead fetus syndrome«, amnionvæske-emboli) og er da karakterisert ved triaden sjokk, blødninger og nekrose. Den kan også utvikle seg langsomt, spesielt ved langtkommen cancer. Hos slike pasienter kan tilstanden svinge mellom hyperkoagulabilitet med tromboser og defibrinering med blødning. Patologisk-anatomisk finner man fibrin- og plattetromber i kapillærer og små vener i alle organer, spesielt i nyrenes og binyrenes bark, i lunger, myocard og hjerne. Diagnosen stilles på kombinasjonen av det karakteristiske kliniske bilde og de typiske koagulasjonsforstyrrelser (»Verbrauchs-koagulopathie«) med trombopeni og lavt fibrinogen, faktor V, VIII og XIII. I praksis vil trombopeni, forlenget trombintid og nedsatt fibrinogen-titer være tilstrekkelig grunnlag for diagnosen. Behandlingen rettes dels mot grunn sykdommen og dels mot den intravaskulære koagulasjon. I mange tilfelle er heparinbehandling indisert for å stoppe defibrineringen, til tross for blødningstendensen.

4. *Sirkulerende antikoagulans* er i meget sjeldne tilfeller årsak til blødningstendens. Det kan dreie seg om to forskjellige typer av antikoagulans.

Hyperheparinemi ses ved urticaria pigmentosa (økning av heparinproduserende mastceller rundt hudkapillærene). Trombintiden er forlenget og normaliseres ved tilsetning av protamin-sulfat. Blødningstendensen kan oppheves ved intravenøs injeksjon av protamin-sulfat.

Antikoagulantia av immuntype er rettet mot spesielle koagulasjonsfaktorer eller intermediære produkter, hyppigst mot faktor VIII. De skyldes isoimmunisering hos hemofilikere eller oppstår spontant (post partum, hos gamle, hos pasienter med kollagene sykdommer).

5. *Dysproteinemi* kan føre til blødningstendens med komplisert patogenese: »coating« av karvegg og plater, hemning av trombin-fibrinogenreaksjonen, trombopeni og koagulasjonsdefekter. Dette ses først og fremst ved de »monoklonale gammopatier« (Waldenström's sykdom og myelomatose), men kan også ses ved de »polyklonale« autoimmune sykdommer og ved amyloidose.

## FIBRINOLYTISKE BLØDNINGER

**Blødningstype.** Pasienten blør som regel ikke fra normale karområder, bare fra stikk og sår, spesielt fra operasjonssår. Blødningene skyldes at platepluggene løsner. Ofte er fibrinolyse kombinert med trombopeni og koagulasjonsdefekter, og slike pasienter kan ha svære generelle blødninger.

**Undersøkelser.** Normalt skjer det ingen lyse av koaglene når koagulert plasma eller fullblod inkuberes ved 37°. Ved aktiv fibrinolyse oppløses derimot koaglet etter noen timer. Denne undersøkelse kan gjøres mer sensitiv ved å fortenne plasmaet før koagulasjonen (fordi de normale fibrinolytiske inhibitorer fortennes). Det er praktisk å benytte seg av dette ved å inkubere glassene til fibrinogen-titreringen (se ovenfor) ved 37° natten over. Aktiv fibrinolyse viser seg ved at titeret faller under inkubasjonen, fordi de minste koaglene løses opp. Normalt skjer det bare ubetydelig lyse, og klinisk signifikant fibrinolyse viser seg ved titerfall. I tillegg til disse grove metoder finnes det spesifikke metoder til analyse av de enkelte fibrinolytiske faktorer og immunologiske metoder til påvisning av »fibrin split products« i pasientens blod. Alle disse metoder hører foreløbig hjemme i spesiellaboratoriene.

**Kliniske former.** Vi kjenner hverken kongenitte eller primære fibrinolytiske blødninger. Slike blødninger er alltid sekundære i forhold til sykdom, skade eller operasjon, og fellesnevneren er vevsskade: postoperativt (særlig i thorax), obstetriske komplikasjoner (de samme som gir defibrinering – se ovenfor), maligne sykdommer (prostata, leukemi), sepsis, extracorporeal perfusjon, levercirrhose. Vevsskade fører ofte til samtidig frigjøring av både vevstromboplastin og vevsaktivator, og koagulasjon og fibrinolyse er derfor ofte kombinert.

**Terapi.** Først og fremst må grunn sykdommen behandles. Hvis det i tillegg er aktiv intravaskulær koagulasjon, kan det være indikasjon for heparin. Ikke sjelden sviner fibrinolysen under heparinbehandlingen, fordi fibrinolysen er sekundær i forhold til koagulasjonen. Dominerer fibrinolysen, er en fibrinolytisk inhibitor indisert (EACA, epsilon-amino-capron-syre). Denne behandling kan være farlig ved aktiv intravaskulær koagulasjon; iallfall bør den da kombineres med heparin. Ved prostataoperasjoner er det vist at EACA reduserer blødningene uten å øke frekvensen av trombo-emboli.

## BLØDNINGSTENDENS: SAMMENFATNING

*Sykehistorien* er den beste av alle »tests«, fordi den gir beskjed om hvordan pasienten tåler hverdagslivets hemostatiske belastninger (sår, skader, operasjoner, tannekstraksjoner). Ta standpunkt til om blødningen har vært urimelig i forhold til traumat. Sykehistorien bør besvare 5 spørsmål: 1. Hvordan er blødningstypen (kar, plater, medfødt koagulasjonsdefekt, erhvervet koagulasjonsdefekt, kombinerte defekter)? 2. Hvor lenge har blødningstendensen vart og

hvordan begynte den? 3. Er det blødningstendens i familien? 4. Er pasienten behandlet, medikamenter og transfusjoner? 5. Er det holdepunkt for lokal eller generell grunnsykdom?

*Den kliniske undersøkelse* er viktig. Se etter blødninger og avgjør blødnings-typen. Se også etter karanomalier, leddforandringer og etter mulige holdepunk-ter for grunnsykdom.

*Laboratorieprøvene* skal verifisere den eller de hemostatiske defekter som sykehistorien og den kliniske undersøkelse gir mistanke om. Som regel når man frem til en kvalitativ diagnose ved hjelp av stuvningsprøven, blødningstiden, platetallet, koagelretraksjonen, trombintiden, tromboplastintiden, cephalintiden, fibrinogentiteret og fibrinolyse (se ovenfor). Det er nyttig å lage seg et skjema som korrelerer de enkelte sykdommer med disse prøvene. Den kvalitative diagnose er i mange tilfeller tilstrekkelig, men enkelte ganger – spesielt ved de medfødte koagulasjonsdefekter – bør den suppleres med kvantitative under-søkelser.

## RELASJONEN HEMOSTASE – TROMBOSE

**Definisjon.** Trombose er en kar-okklusjon som skyldes hemostatisk materiale (plater og fibrin).

**Typer av trombose.** Trombose er sluttresultatet av »for meget hemostase«. Det er praktisk å skille mellom to ekstreme typer: den røde trombe som dannes i stillestående blod og den hvite trombe som dannes på veggen i et kar hvor det enda er god sirkulasjon (se tab. 3). Det er alle overganger mellom disse to typer.

	Rød trombe	Hvit trombe
Blodstrøm	Langsom eller opphevet	Rask
Patogenetisk hovedmekanisme	Koagulasjon	Plateplugg
Struktur	Koagel	Plateplugg
Kar	Vene	Arterier
Karskade	Liten betydning	Avgjørende rolle
Tendens til vekst	Stor	Liten
Profylaktisk effekt av anti-koagulasjonsbehandling	Stor	Liten

Tabell 3. De viktigste forskjeller mellom den røde og hvite trombe.

**Patogenesen** omfatter 3 grupper av faktorer: 1. *Karskade* som leder til ødeleggelse av endotel og frilegging av kollagen. Dette er det første og avgjørende skritt på veien mot arteriell trombose, mens karskade antagelig spiller en mindre rolle for den venøse trombe. 2. *Blodstrømmens hastighet*. Jo lang-sommere hastighet, desto lettere kommer koagulasjonen i gang, fordi beskyttel-sesmekanismene mot intravaskulær koagulasjon nettopp krever sirkulasjon (se

ovenfor). 3. *Forandringer i blodet* kan være mangfoldige. Øket viskositet (polycytemi, inntørring, dysproteinemi) disponerer for trombose. Øket antall plater (primær trombocytomi eller sekundær trombocytose etter traumer, operasjoner og blødninger og ved infeksjon og kollagen sykdom) disponerer også for trombose. Kvalitative forandringer av blodplatene («hyperadhesivitet») kan muligens spille en rolle, for eksempel postoperativt. Høyt nivå av koagulasjonsfaktorer (svangerskap, infeksjon, cancer) omtales ofte som «hyperkoagulabilitet» og er statistisk korrelert med trombosetendens. Viktigere er sannsynligvis aktivering av koagulasjonen ved alle former for vevsskade. Hemmet fibrinolyse (svangerskap) vil også gi øket trombosetendens. Som regel er trombose et produkt av mange slike forandringer som til sammen overmanner de normale beskyttelsesmekanismer.

**Profylakse** bør angripe flest mulige av disse faktorer. Under operasjonen bør traumet minskes så meget som mulig, ikke bare på operasjonsstedet, men også andre steder (unngå stramme remmer!). Postoperativt bør det sørges for god hydrering, tidlig mobilisering, effektiv behandling av infeksjon, etc. Antikoagulasjonsbehandling inngår som et viktig ledd i profylaksen hos pasienter med spesiell tromboiserisiko.

### ANTIKOAGULASJONSBEHANDLING

Antikoagulasjonsbehandlingen søker å forebygge trombosedannelse ved å nedsette plasmaets koagulasjonstendens. Den er i sitt vesen profylaktisk og ikke kurativ. Oppløsning og rekanalisering av allerede etablerte tromber avhenger av det fibrinolytiske system og er ikke direkte påvirkelig av antikoagulasjonsbehandling. Overdreven behandling fører til blødningstendens. Hensikten er derfor å hemme koagulasjonsmekanismen (dannelsen av den røde koagulasjonstrombe) så meget som mulig uten at det kommer blødningstendens.

**Heparin.** Heparin angriper flere ledd i koagulasjonsmekanismen og er det mest effektive antikoagulant. Ved intravenøs injeksjon inntreffer effekten straks. Heparin kan som regel brukes i standard-doser uten kontroll av blodet (eventuelt kan effekten kontrolleres med fullblod-koagulasjonstiden eller trombin-tiden). Det kan gis intravenøst, intramuskulært eller subkutant. En vanlig doseringsform til en pasient på ca. 70 kilo er intravenøs injeksjon av 100 mg (10.000 enh.) kl. 7, 12 og 17 og 150 mg sent om kvelden. Bivirkninger (urticaria, anafylaksi, alopeci, trombopeni) er meget sjeldne. Heparinvirkningen oppheves raskt ved intravenøs injeksjon av protamin-sulfat; ca. 1,3 mg protamin-sulfat nøytraliserer 1 mg heparin. Hvis det er gått  $\frac{1}{2}$  time siden heparininjeksjonen, trenges bare ca. halvparten. Det kan være nødvendig å gjenta injeksjonen av protamin, fordi heparin kan frigjøres fra protamin-heparin-komplekset.

**Perorale antikoagulantia.** Disse virker alle som vitamin K-antagonister



og nedsetter produksjonen i leveren av de 4 koagulasjonsfaktorer i protrombin-gruppen (se tabl. 1). Ved tilstrekkelig høy initial dosering blokeres syntesen totalt, og faktorenes konsentrasjon i plasma faller i overensstemmelse med deres »levetid«, se tab. 1. Ved vedlikeholdsbehandling med lavere doser ligger de 4 faktorer mere samlet på noenlunde samme nivå. Det opptrer derimot en koagulasjonshemmende faktor som er særlig virksom mot faktor X.

*Valg av preparat.* Preparatene kan ordnes i 2 grupper: dicumarol- og phenylindandion-gruppen. De varierer med hensyn til oppløselighet og varighet av en enkelt dose. De lettest oppløselige preparater (warfarin, phenylindandion-preparatene) sikrer mer komplett resorpsjon, også ved mave-tarm forstyrrelser. Warfarin er det eneste preparat som kan injiseres, hvilket kan være nødvendig postoperativt. Preparater med kort virkningstid (for eksempel etylbiscoumacetat) krever fordeling av døgndosen og gir mindre god stabilisering. Preparater med sterkt kumulativ effekt (cyclocoumarol, phenprocoumonum (Marcoumar®), diphenadion) gir god stabilitet, men krever større erfaring for å unngå overdosering. De fleste foretrekker derfor preparater med midlere varighet av virkningen (dicumarol, warfarin, phenylindandion). Phenylindandionpreparatene er gått ut av bruk i Skandinavia på grunn av sjeldne, men alvorlige allergiske bivirkninger. Legen bør skaffe seg erfaring med ett eller to preparater og holde seg til disse.

**Kontroll.** Det er nødvendig å innstille og følge hver enkelt pasient ved hjelp av kontrollmetoder som måler graden av den induserte koagulasjonsdefekt. Tre metoder (og varianter av disse metoder) er i bruk:

*Quick's protrombinmetode* (= tromboplastintiden) er den eldste. Her måles koagulasjonstiden i en blanding av pasientens plasma, vevstromboplastin og  $\text{CaCl}_2$ . Resultatet kan oppgis som koagulasjonstiden, som % av det normale (etter avlesning på en standardkurve) eller som »protrombinindeks« (tromboplastintiden for normalt plasma multiplisert med 100 og dividert med tromboplastintiden for pasientens plasma). Prøven er forholdsvis lite sensitiv og krever omhyggelig standardisering.

*PP-metoden* (proconvertin-protrombin): 0,2 ml absorbert okseplasma, 0,2 ml vevstromboplastin og 0,2 ml av pasientens plasma fortynnet 1:10, preinkuberes ved  $37^\circ$  i 3 minutter og recalcifiseres. Metoden er mer stabil (på grunn av okseplasmaet) og mer sensitiv (fordi testplasmaet fortynnes) enn tromboplastintiden. Resultatet oppgis i % av det normale etter avlesning på en standardkurve.

*Trombotestmetoden* er en videreføring av PP-metoden: 0,25 ml av et spesielt reagens (som inneholder absorbert okseplasma, tromboplastin, cephalin og calcium) tilsettes 0,05 ml av pasientens kapillær- eller veneblod. Metoden er vel standardisert, sensitiv og byr på den fordel at en kan bruke kapillærblod.

Det er avgjørende at tromboplastinet er fritt for blod, fordi spor av blod i reagenset gjør prøven mindre sensitiv for de koagulasjonsfaktorer som nedsettes ved antikoagulasjonsbehandlingen. Som nevnt, er faktor X den faktor som i alminnelighet ligger lavest (»blødningsgrense« ved ca. 5%), og kontrollmetoden må derfor være sensitiv for denne faktor. Videre må metoden være praktisk i daglig bruk, og reagensene må være stabile. Etter vår erfaring er trombotestmetoden den metode som best tilfredsstiller disse krav.

*Doseringsteknikk.* Etter en noe høyere initialdose reguleres vedlikeholdsdosen etter resultatet av blodkontrollen slik at pasienten stabiliseres på optimalt nivå (størst mulig senkning av koagulasjonsnivået uten vesentlig risiko for blødning). Erfaringen har vist at det er lettere å forebygge venøse enn arterielle tromber, og følgende terapeutiske siktepunkt har utkrystallisert seg:

venøse tromboser: ca. 15 %; verdiene kan svinge mellom 10 og 20 %.

arterielle tromboser: ca. 10 %; verdiene kan svinge mellom 7 og 15 %.

Disse verdier referer seg til trombotestmetoden.

Hvis pasientene innstilles på antikoagulasjonsbehandling før en operasjon, bør nivået bringes opp i 20–30 %. Erfaringen viser at det ikke er økt blødnings-tendens på dette nivå. Som regel er det nødvendig å minske dosene postoperativt, fordi pasientens toleranse synker.

I alminnelighet vil nedsatt leverfunksjon, høy alder og nedsatt almentilstand minske toleransen, slik at pasientene når det terapeutiske siktepunkt med lavere dosering.

Hvis det haster med å oppnå god antikoagulasjonseffekt, kombineres den perorale antikoagulasjonsbehandling med heparin de første 2–3 dager, inntil det terapeutiske siktepunkt er oppnådd. Når pasienten har fått heparin, må kontrollen utsettes til minst 6 timer etter siste heparininjeksjon, eventuelt kan heparin i blodprøven nøytraliseres med protamin-sulfat.

*Samtidig bruk av andre medikamenter.* En rekke medikamenter kan nedsette toleransen for antikoagulantia, slik at koagulasjonsnivået kommer uventet lavt. Dette gjelder spesielt Butazolidin, mange antibiotica (ikke penicillin), anabole steroider og chinidin. Pasienter som er på antikoagulasjonsbehandling bør aldri bruke salicyl, fordi kombinasjonen av salicyl og antikoagulantia kan føre til alvorlige gastrointestinale blødninger.

**Indikasjoner.** Meningene på dette område er fremdeles delte, hvorfor man i den følgende fremstilling kun har angitt de synspunkter, som må anses for alment aksepterte. Forøvrig vises til kapitlene om de respektive sykdommer.

Antikoagulasjonsbehandlingen yter effektiv beskyttelse mot *venøse tromboser, lungeemboli og intracardial trombose*. Den har sin største oppgave profylaktisk ved trombosetruede tilstander: postoperativt hos utvalgte pasienter over 50 år, ved operasjoner med høy tromboserisiko (gynekologiske operasjoner, maligne lidelser, splenectomi, hjerte- og lungeoperasjoner, karoperasjoner), ved brudd av lårhalsen og enkelte andre skader. Den kan også være indisert hos pasienter med hjertesvikt, ved flimmerarytmi før regularisering, og spesielt for å forebygge intracardial trombose hos pasienter med *rheumatisk hjertefeil* (mitralfeil) når de er over 40 år og har flimmerarytmi eller stort venstre atrium. Ofte blir det imidlertid til at antikoagulasjonsbehandlingen først settes inn når det foreligger tegn på tromboemboliske komplikasjoner.

Indikasjonen for temporær antikoagulasjonsbehandling ved *akutt hjerteinfarkt*

må vurderes etter de samme prinsipper som i ovennevnte tilfeller. Denne behandling har ingen innflytelse på selve infarkt og dets mortalitet, men tilsiker å forebygge sekundære trombo-emboliske komplikasjoner, spesielt venterombose og lungeemboli. Seleksjonen av pasienter må bygge på individuell vurdering av denne risiko.

Det annet hovedområde for antikoagulasjonsprofylakse er forebyggelsen av sekundære arterielle tromboser ved atherosklerose. Det vil da alltid dreie seg om langtidsbehandling. Ved seleksjon av pasienter må en ha klart for seg at det gjelder en profylaktisk antitrombotisk behandling mot de sekundære komplikasjoner og at behandlingen er uvirksom mot selve atherosklerosen.

**Kontraindikasjoner.** Langtidsbehandling bør bare startes for pasienter som har evne til å forstå behandlingens hensikt og til å følge doseringen nøyaktig. Av kontraindikasjoner nevnes: kronisk alkoholisme, graviditet (fare for fosterskade), malign hypertensjon, cirrhosis hepatis med øsofagusvaricer, nyrelidelse med øket urinstoff (langtidsbehandling) og selvfølgelig ved preeksisterende defekt hæmostase. Behandling bør ikke startes ved aktivt ulcus ventriculi før gjennomgått kur. Tidligere ulcus er ikke kontraindikasjon, og hvis ulcus-symptomer opptrer under langtidsbehandling, kan diettkur gjennomføres uten avbrudd i behandlingen.

**Komplikasjoner.** Blødning uten lokal disponerende sykdom opptrer praktisk talt bare ved Trombotest- eller PP-verdier under 7%. I de fleste tilfelle vil blødningstiden da være forlenget, og dette er det beste holdepunkt for at blødningen skyldes overdosering. Hvis det brukes kontrollmetoder som er insensitive for faktor X, finnes ofte »terapeutisk« verdi selv ved overdosering med faktor X-mangel og forlenget blødningstid. Hvis det derimot inntreer blødning ved PP- eller Trombotest-verdier over 7%, bør pasienten undersøkes nøye med henblikk på lokal lidelse (ulcus, cancer, nyresten, nyretumor, bronchiectasier, bronchialcancer, alt etter blødningens art). Ved sterke blødninger (intestinalblødning, hæmorrhagia cerebri) seponeres behandlingen, og det gis K-vitamin hvis PP- eller Trombotestverdien ligger under 10%. Ved andre blødninger (hæmaturi, neseblødning o.s.v.) seponeres behandlingen 1 eller 2 dager (eventuelt lengere, hvis alvorlig overdosering) inntil verdiene er kommet over 10%, hvoretter behandlingen fortsettes med lavere dosering. Vitamin K bør ikke gis i disse tilfeller, idet den fortsatte innstilling derved vanskeliggjøres p. g. a. forbigående sterkt øket resistens.

## LITTERATUR

- BIGGS, R. & R. G. MACFARLANE: Human blood coagulation and its disorders. 3rd edit. Blackwell, Oxford 1962, 474 pp.
- BIGGS, R. & R. G. MACFARLANE: Treatment of haemophilia and other coagulation disorders. Blackwell, Oxford 1966, 391 pp.
- DOUGLAS, A. S.: Anticoagulant therapy. Blackwell, Oxford 1962, 394 pp.
- HARDISTY, R. M. & G. I. C. INGRAM: Bleeding disorders. Investigation and management. Blackwell, Oxford 1965, 376 pp.
- MCKAY, D. G.: Disseminated intravascular coagulation. Hoeber & Row, New York 1965, 493 pp.
- QUICK, A. J.: Hemorrhagic diseases and thrombosis. 2nd edit. Lea & Febiger, Philadelphia 1966, 460 pp.
- RATNOFF, O. D.: Bleeding syndromes. Thomas, Springfield 1960, 287 pp.
- STEFANNI, M. & W. DAMESHEK: The hemorrhagic disorders. 2nd edit. Grune & Stratton, New York 1962, 614 pp.
- TOCANTINS, L. M. & L. A. KAZAL (editors): Blood coagulation, hemorrhage and thrombosis. Methods of study. Grune & Stratton, New York 1964, 532 pp.

