

Hemorrhagiske diateser.

Oversikt og inndeling.

Av Bjarne Waaler og Peter Hjort.

Fra Koagulasjonslaboratoriet, med. avd. A, Rikshospitalet.

De hemorrhagiske diateser utgjør et område innen patologien hvor det er vanskelig å skaffe seg god oversikt. Denne artikkel skal gi en kortfattet og skjematisk omtale av de viktigste lidelser i sykdomsgruppen, med spesiell vekt på deres patofysiologiske plassering. Feltet er så omfattende, og så mange faktorer er ennå ukjente eller bare delvis oppklart, at oversiktighet i en kort artikkel dessverre bare kan oppnås på bekostning av nøyaktighet i detaljene.

En hemorrhagisk diatese er en tilstand med øket blødningstendens. Definisjonen er upresis, fordi der sees alle overganger mellom «normal» og øket blødningstendens. For å kunne dele inn de tallrike lidelser som hører med til gruppen, må man kjenne grunntrekkene i den fysiologiske hemostase.

Hemostasen støtter seg på 3 samvirkende hovedmekanismer:

1. den vaskulære mekanisme,
2. de forskjellige platefunksjoner og
3. koagulasjonsmekanismen.

Som en fjerde prosess kommer blodets fibrinolytiske system, som ikke selv deltar i hemostasen, men som ved øket aktivitet kan ødelegge den normale hemostase.

Der er et fint avstemt samvirke mellom de tre hemostasemekanismene. Dels overlapper de hverandre i tid, og til en viss grad kan de vikariere for hverandre. Dette illustreres f. eks. ved at den medfødte fibrinogenmangel, som jo resulterer i en helt defekt koagulasjonsmekanisme, bare gir en moderat, spontan blødningstendens.

Ved en blødning vil den individuelle betydning av hver av hemostasens 3 hovedmekanismer avhenge bl. a. av de blødende kars kaliber. Karmekanismen og blodplatenes funksjoner er av dominerende betydning når mindre kar er ledert. Koagulasjonsmekanismen får derimot øket betydning når større kar ledes.

Ved blødning er karmekanismen det første virksomme ledd i hemostasen. Det kommer en momentan og forbigående vasokonstriksjon

i skadeområdet. Konstriksjonen er reflektorisk utløst og varer ca. 30 sekunder. Kapillærene er ikke kontraktile, men klapper passivt sammen når de tømmes for blod ved arteriolekonstriksjonen.

Neste ledd i hemostasen er adhesjon av blodplater til skadede partier av åreveggen og agglutinasjon av plater ved skadestedene. Herved dannes små, defekt-tettende plate-tromber. Denne mekanisme er av den største betydning for normal hemostase i de minste kar, noe som tydelig illustreres hos pasienter med såkalt trombasteni. Her har platene ned-satt eller manglende evne til adhesjon og agglutinasjon. Disse pasienter har en sterkt forlenget blødningstid som uttrykk for en manglende platetetning av oppståtte kardefekter.

Under adhesjonen og agglutinasjonen frigjøres det fra platene et stoff, serotonin, som gir en langvarig og kraftig karkonstriksjon. Den kan vare en halv time og rammer kar i vid omkrets fra skadeområdet. Konstriksjonen virker i seg selv hemostatisk og gjør samtidig plate-«pluggene» mer effektive. Dessuten forårsaker langsommere blodsirkulasjon i kontraksjonsområdet og dermed gunstigere betingelser for koagulasjon.

Omtrent samtidig med denne karkonstriksjon starter også koagulasjonen. Man regnet tidligere at den var initiert av plateagglutinasjon og platehenfall, men dette er muligens ikke riktig.

Hemostasen er ikke endelig avsluttet før koaglet og platetrombene er organisert og skaden varig reparert med nydannet bindevev.

Etter denne oversikten over tidsrelasjonene innen den normale hemostase skal vi ta de forskjellige ledd litt nøyere for oss:

1. *Karrenes rolle.* Ved blødning kommer det som nevnt først en primær, reflektorisk og lokal karkonstriksjon og senere en serotoninutløst, langvarig kontraksjon. Begge mekanismer er viktige, den første særlig på grunn av sin tidlige inntreden, den siste på grunn av sin kraftighet og langvarighet. Karrenes rolle i hemostasen beror

imidlertid ikke bare på kontraksjonen. For normal hemostase er det også nødvendig at karrene har normal konstruksjon, normal permeabilitet og normal styrke. Det kjennes hemorragiske diateser forårsaket både av medfødte anatomiske abnormiteter ved karrene (Oslers sykdom), av øket permeabilitet (skjør-buk) og av øket karskjørhet (senil purpura). Vitamin C er nødvendig for syntesen av hyaluronsyre, som er en viktig bestanddel av kar-dotelets intercellularsubstans.

2. *Blodplatenes rolle.* Enkelte observasjoner tyder på at karsystemet normalt er «lekk», og at det trenges en stadig tettevirksomhet fra sirkulerende blodplater for å hindre spontan perivaskulær bloduttredelse. Dermed er vi inne på platenes sentrale rolle i hemostasen. Det er av betydning både at platene er kvalitativt i orden, og at antallet ikke er for lavt. Det er ingen skarp nedre grense for det antall plater som er nødvendig til sikring av en normal hemostase. Men ved verdier på ca. 20 000 plater pr. mm³ og derunder er det fare for spontane blødninger.

Platenes funksjon er nøye knyttet sammen med både karfunksjonen og med koagulasjonsmekanismen. Det er nevnt at platene frigir serotonin som utløser en langvarig kar-kontraksjon. Platenes rolle i koagulasjonen er ikke med sikkerhet fastlagt. Meget tyder på at oppfatningen av at platehenfall initierer hele koagulasjonen, ikke er riktig. Vi vet imidlertid at platenes lipoidfaktor kommer inn på et meget tidlig trinn i koagulasjonen. Muligens aksellererer også platene reaksjonen fibrinogen — fibrin.

3. *Koagulasjonens rolle.* Koagulasjonsmekanismen er selvsagt viktig, men som det forstås, utgjør den bare *et* ledd i et komplisert samspill. Man kan blø seg ihjel med en perfekt koagulasjonsmekanisme. De forskjellige ledd i koagulasjonen skal ikke gjennomgås i detalj her. Vi henviser i stedet til Owrens artikkel om hemofili i forrige nummer. Her skal bare nevnes de koagulasjonsfaktorer hvor en medfødt eller erhvervet mangel gir en kjent hemorragisk diatese. Disse er: antihemofilifaktor A, antihemofilifaktor B, proaccelerin, proconvertin, protrombin og fibrinogen. Det kjennes også hemorragiske diateser forårsaket av forskjellige sirkulerende antikoagulasjonsfaktorer.

Det fibrinolytiske system. Blodets fibrinolytiske mekanisme skal også nevnes i denne forbindelse. Muligens avbalanserer den koagulasjonen til det fysiologisk hensiktsmessige etter en skade. Forstyrrelser i mekanismen, med øket fibrinolyse, kan gi hemorragisk diatese. Som det sees av figur 1, brytes fibrinogen og fibrin ned av enzymet plasmin som er aktivert fra forstadiet plasminogen. Et antiplasmin gir balanse i systemet.

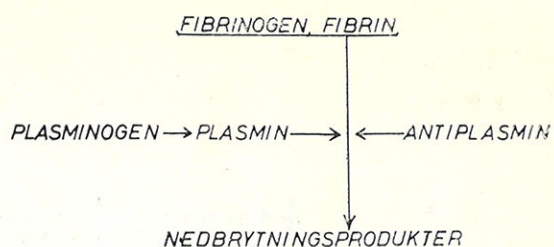


FIG. NR. 1: Blodets fibrinolytiske system.

I figur 2 er skjematisk anskueliggjort samvirket mellom hemostasens forskjellige mekanismer.

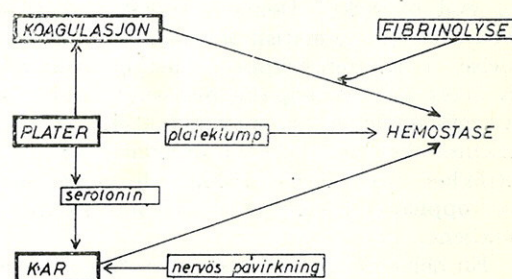


FIG. NR. 2: Samvirket mellom hemostasemekanismene.

Den fysiologiske hemostase er meget komplisert. En serie reaksjoner griper, som beskrevet, inn i hverandre og understøtter hverandre. På alle trinn i hemostasen kan det oppstå defekter som resulterer i hemorragiske diateser. På grunn av det intime samspill i hemostasen sees ofte at en enkelt defekt ikke resulterer i manifest hemorragisk diatese, iallfall ikke før defekten er meget betydelig. På den annen side finner man ved de uttalte hemorragiske diateser ofte multiple defekter i hemostase-mekanisme. Plateanomalier er f. eks. ofte ledsaget av svikt også i den vaskulære mekanisme.

De hemorragiske diateser grupperes mest hensiktsmessig svarende til den tilgrunnliggende defekts plass i hemostasen. Etter årsakene får vi derfor naturlig 4 hovedgrupper av disse lidelser:

- 1) defekter eller anomalier i karrene,
- 2) kvalitative eller kvantitative defekter i plateapparatet,
- 3) defekter i koagulasjonsmekanismen,
- 4) øket aktivitet av det fibrinolytiske system.

I skjema 1 er gitt en oversikt over de viktigste hemorragiske diateser etter en inndeling i disse fire hovedgruppene.

Skjema 1.

Inndeling av de viktigste hemorrhagiske diateser:

- I. Lidelser med defekter i karmekanismen.
- A. Medfødte anomalier i karveggen.
1. Hereditære hemorrhagiske teleangiectasier (Oslers sykdom).
 2. Vaskulær pseudohefili (arvelig defekt av de små kar, med dårlig karkontraksjon).
- B. Øket permeabilitet eller fragilitet av karrene.
1. Skjørbruk (svikt i syntesen av karrenes intercellularsubstans).
 2. Senil og kakektisk purpura.
 3. Purpura ved infeksjonssykdommer. (F. eks. rubeola, scarlatina, meningokokkmeningitt.)
 4. Purpura ved uremi, diabetes eller hypertensjon.
 5. Vaskulær purpura fremkalt ved direkte toksisk virkning av medikamenter.
 6. Vaskulær purpura på grunn av allergisk reaksjon fra karrenes side.
 - a. Henoch-Schönleins purpura.
 - b. Allergisk medikamentreaksjon.
- II. Lidelser med defekter i platefunksjonene.
- A. Kvantitativ platedefekt.
1. Nedsatt produksjon av blodplater ved sykdommer og skader som affiserer benmargen.
 - a. Panmyelophtise (aplastisk anemi).
 - b. Leukemi, cancermetastaser o. l.
 - c. Sterk röntgenbestråling.
 - d. Toksisk skade av benmargen. (Fremkalt f. eks. av benzol, eller av medikamenter som arsenikk, gullsalter, sennepsgassderivater m. fl.)
 2. Øket destruksjon av blodplater.
 - a. Idiopatisk trombocytopenisk purpura (Werlhofs sykdom). (Som årsak regner man her *dels* med immunologisk betinget destruksjon av plater og *dels* med nedsatt produksjon.) Akutt form — kronisk form.
 - b. Immunologiske hemolytiske anemier (hvor også platene kan ødelegges av antistoffene). En sjelden og eiendommelig tilstand, trombotisk trombocytopenisk purpura, hører sannsynligvis hjemme i denne gruppen. Karakteristika: hemolytisk anemi, trombopeni, nevrologiske utfallssymptomer og hyaline tromber i kapillærene (platedromber?).
 - c. Trombocytopenisk purpura med plateantistoffer fremkalt av medikamenter (Sedor-mid, kinidin).
 - d. «Hypersplenisme» ved miltsvulst av forskjellig årsak. (Øket destruksjon av plater i den forstørrede milt og muligens også nedsatt produksjon av plater på grunn av en humoral marghemning.)
- B. Kvalitative platedefekter.
- Forskjellige former av såkalte trombopathier og trombastenier (de siste med nedsatt plateadhesivitet og nedsatt koagelretraksjonsevne). I denne gruppen finnes flere dårlig avgrensede lidelser: Willebrandts sykdom, Naegelis sykdom, Glanzmans sykdom o. s. v. — (Ved «thrombocytæmia hæmorrhagica» er det sannsynligvis også kvalitativ platedefekt.)
- III. Lidelser med defekter i koagulasjonsmekanismen.
- A. Mangel på koagulasjonsfaktorer.
1. Hemofili A (klassisk hemofili).
 2. Hemofili B (= «PTC-deficiency» = «Christmas disease»).
 3. Mulige mangler på andre «hemofililignende» faktorer.
 4. Hypoproconvertinemi;
 - a. medfødt,
 - b. erhvervet (ved leversykdommer, dikumarolintoksikasjoner, hos nyfødte og ved andre tilstander med nedsatt produksjon, resorpsjon eller utnyttelse av vitamin K).
 5. Hypoproaccelerinemi;
 - a. medfødt (Owrens sykdom),
 - b. erhvervet.
 6. Hypoprotrombinemi;
 - a. medfødt,
 - b. erhvervet (ved de samme lidelser som gir hypoproconvertinemi).

7. Hypofibrinogenemi;

a. medfødt,

b. erhvervet. (Kan oppstå ved intravasculær koagulasjon når vevstromboplastin kommer inn i blodbanene, f. eks. ved store operative inngrep, ved for tidlig løsning av placenta m. m. Sees også ved abnorm fibrinolyse. (Se pkt. IV.))

B. Lidelser med blødningstendens som skyldes sirkulerende antikoagulantia (f. eks. heparinlignende stoffer).

IV. Lidelser med forstyrrelser av fibrinolysemekanismen.

Fibrinolytisk purpura (med øket fibrinolytisk virksomhet). Sees særlig etter store traumer, etter store kirurgiske inngrep og ved cancer prostatae. Er eventuelt kombinert med III, A, 7 b.

Den eksakte diagnose av en hemorrhagisk diatose er ikke alltid lett. Ofte kreves langvarige undersøkelser i et hematologisk laboratorium før man får klarlagt årsaksforholdene ved en blødningstendens. Ved de fleste tilfelle av hemorrhagisk diatose kommer man imidlertid langt i sin analyse av tilstanden ved hjelp av enkle undersøkelser, som skal omtales.

Blødningstiden. En blodtrykksmansjett legges om overarmen og pumpes opp til 40 mm trykk. Deretter lager man med en skarp lansett et 1 mm dypt og 2 mm langt risp i huden på underarmens volarside. (På med. avd. A, Rikshospitalet, brukes nå lansett til rispet. Tidligere brukte man meget en snepert, hvorved det fåes en helt annen type lesjon.) Med et filtrerpapir suges blodet forsiktig vekk fra kanten av rispet hvert halve minutt til blødningen er stoppet. Filtrerpapiret skal *ikke* berøre selve såret.

Blødningstiden er et mål for hemostasen i de små kar. Både karanomalier og forskjellige defekter i karmekanismen, samt kvalitativ eller kvantitativ svikt i plateapparatet gir forlengede verdier. Normalverdier er vanskelig å angi, idet resultatene avhenger av detaljer i prøveteknikken. Vanligvis regner man blødningstiden forlenget hvis den er mer enn 5 minutter, og sikkert forlenget hvis den er over 15 minutter.

De viktigste feilkilder i prøveteknikken er at rispet ikke er standardisert, og at man med filtrerpapiret berører selve såret.

Koagulasjonstiden for fullblod. Undersøkelsen er meget vanskelig, fordi resultatet influeres av så mange faktorer. Blodet må tas med en perfekt venepunktur (for ikke å få tilblending av vevstromboplastin). De første 2—3 ml, som alltid vil være tilblandet noe vevstromboplastin, kastes. Med en ny sprøyte tas så blod til

3 små dvergreakensglass — 1 ml i hvert glass. Glassene plasseres i vannbad ved 37° C. Hvert halve minutt beveges alle glassene forsiktig over i skråstilling, mens overflaten av blodet inspiseres. Man regner koagulasjonstiden til det tidspunkt hvor overflaten av blodet ikke lenger buker seg frem under denne skråstillingen. Pasientens koagulasjonstid regnes som gjennomsnittet av de verdier man får i de tre glassene. 3—7 minutter regnes som normalverdier.

Metoden er som nevnt meget grov, og den er bare egnet til å gi en første orientering vedrørende blodets koagulasjon. Moderate koagulasjonsdefekter vil man oftest ikke kunne avsløre med denne metode.

Stuvningsprøven. En blodtrykksmansjett om overarmen blåses opp til et trykk som ligger midt mellom pasientens systoliske og diastoliske blodtrykk. Dette trykket holdes i 8 minutter, eller kortere hvis det opptrer tallrike petechier under prøven. Man teller så opp antallet petechier innenfor en sirkel med diameter 5 cm. Sirkelen legges på underarmens volarside, ca. 4—5 cm nedenfor fossa cubiti. Inntil 20 petechier (oftest mindre) kan man normalt finne ved denne prøven. En positiv stuvningsprøve, \circ : flere petechier enn normalt, tyder på øket vaskulær fragilitet eller permeabilitet eller på kvalitativ eller kvantitativ defekt i plateapparatet.

Også denne prøve er temmelig grov, og den gir utslag bare for større anomalier.

Blodplattetelling. En blodplattetelling utført på vanlig vis vil gi verdifulle opplysninger med hensyn til den kvantitative side av plateapparatet. Blødninger på grunn av trombocytopeni vil sjelden opptre før platetallet er nede i 20 000 pr. mm³. På den annen side kan det sees verdier helt ned til 10 000 plater pr. mm³

eller lavere uten at det oppstår spontane blødninger.

Bedømmelse av platenes utseende. En bedømmelse av blodplatenes utseende i et vanlig farvet blodutstryk vil av og til gi verdifulle opplysninger. Ved trombopathier og trombastenier sees ofte patologiske plater — både store, «oppblåste» plater og meget små plater. Ved trombasteni ligger platen ofte enkeltvis, i stedet for som vanlig i hauger.

Med de ovennevnte prøver kan man i klinikken skaffe seg god orientering om hvor en hemorragisk diatase patofysiologisk hører hjemme. Med disse undersøkelser korrekt utført og med en grundig anamnese kan man ofte stille en forholdsvis sikker diagnose. Ikke sjelden kreves imidlertid et betydelig bredere diagnostisk apparat for å komme til klarhet over en blødningstendens' art og vesen.

I en videre undersøkelse av karfaktorene benytter man seg f. eks. av kapillærmikroskopi. En videre undersøkelse av platenes funksjoner inkluderer f. eks. undersøkelser av plateadhæsivitet og serologiske prøver på spesifikke plateantistoffer.

Når det gjelder oppklaring av defekter i koagulasjonsmekanismen, kreves det ofte spesielle metoder som det vil føre for langt å komme inn på her. Det skal bare nevnes at defekter i det såkalte «extrinsic» koagulasjonssystem (kfr. Owrens artikkel om hemofili i forrige nummer) kan avsløres med Quicks «protrombintid», hvor vevstromboplastin tilsettes det plasma som skal undersøkes. Defekter i det såkalte «intrinsic» koagulasjonssystem kan avsløres med en «cephalintest», hvor cephalin erstatter platenes lipidfaktor.

Anamnesen er meget viktig når det gjelder eksakt diagnose ved hemorragiske diateser. Spørsmålet om blødningstendensen har vart siden fødselen (eventuelt barneårene), eller er oppstått senere, avgjør oftest om defekten i hemostasen er kongenit eller akkvirert. Familieanamnesen vil oftest vise om det dreier seg om en arvelig lidelse, som f. eks. hemofili, Willebrandts sykdom o. l. Arvegangen er også meget viktig. Ved hemofili rammes bare menn, ved de andre arvelige hemorragiske diateser rammes begge kjønn like hyppig.

Blødningens art og lokalisasjon er viktige holdepunkter. Ved kardefekter, trombopenier eller trombastenier fås oftest blødninger av typen petechier eller slimhinneblødninger. Ved koagulasjonsdefektene opptrer oftest større blødninger som suggilasjoner, posttraumatiske blødninger, leddblødninger o. l.

Ved Osler sykdom er det karakteristisk med epistaxis. Blant koagulasjonsdefektene er hemofiliene karakterisert ved tendensen til leddblødninger og til protrauerte etterblødninger etter kirurgiske inngrep som f. eks. tannekstraksjoner. Ved dikumarolintoksikasjoner er hematuri og epistaxis karakteristiske blødningstyper.

Henoch-Schönleins purpura kan ofte lett skjelnas fra purpura forårsaket av trombopeni ved symptomer som leddsmerter og abdominalmerter som ofte ledsager førstnevnte blødningstendens.

I skjema 2 er i noe grov og forenklet form satt opp de undersøkelsesfunn som er karakteristiske for de forskjellige grupper av hemorragiske diateser.

S k j e m a 2.

Resultatet av de vanligste diagnostiske prøver ved de forskjellige grupper av hemorragiske diateser.

Sykdomsgruppe:	Undersøkelsesfunn:					
	Positiv staseprøve	Forlenget koag.tid	Forlenget blødn.tid	Platetall nedsatt	Blødn.type petechier	Større blødninger
Karabomalier og kardefekter	+	÷	÷ +	÷	+	+ ÷
Defekter i plateapparatet	+	÷	+	+ ÷	+	+ ÷
Koagulasjonsforstyrrelser	÷	+	÷	÷	÷	+
Fibrinolyse	+ ÷	(+)	+ ÷	÷	÷ (+)	+

Hemorragiske diateser er ikke særlig hyppige. Men prognosen vil ofte, særlig ved akutte blødningsepisoder, avhenge av om og når det kan settes i gang behandling rettet mot den aktuelle forstyrrelse i hemostasemekanismene. Det er derfor viktig at enhver lege har en viss innsikt på dette felt.

Både diagnosen og behandlingen av disse sykdommer kan være meget vanskelig, og det er sikkert hensiktsmessig at mer kompliserte tilfelle sentraliseres i sykehusavdelinger som har det nødvendige, spesialiserte diagnostiske apparat. Foreløpig er det vel her i landet bare medisinsk avdeling A, Rikshospitalet, som har et laboratorium spesielt utbygget på dette felt.