

Protrombiiniin sitoutuvan fosfolipidivasta- aineen aiheuttama lapsen ohimenevä verenvuototaipumus

Kuvaamme kolme aikaisemmin tervettä lasta, joille kehittyi äkillisesti laaja-alaisia mustelmia parin viikon kuluttua lieväoireisesta gastroenteritiitistä. Hyytymistutkimuksissa tromboplastiiniaika (TT) oli lyhentynyt, aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (APTT) pitkä, hyytymistekijä II:n (protrombiini) pitoisuus oli pieni ja fosfolipidivasta-aineista lupusantikoagulanttimääritys oli positiivinen. Ensimmäisen potilaamme kliiniset oireet hävisivät viikon prednisolonikuurin aikana. Toinen potilaamme sai korvaushoidoksi protrombiinikompleksivalmistetta. Kolmannen potilaan oireet olivat vähäisempiä ja hävisivät ilman erityistä hoitoa. Kaikkien hyytymistekijäpitoisuudet lisääntyivät ja lupusantikoagulantti hävisi muutamassa kuukaudessa. Tapaukset ovat esimerkkejä harvinaisesta vuoto-oireena esiintyvistä lupusantikoagulantti-hypoprotrombinemia-oireyhtymästä aikaisemmin terveellä lapsella.

Lapsen äkilliset mustelmat viittaavat useimmiten akuuttiin idiopaattiseen trombosytopeniaan (ITP), hematologiseen syöpään tai perinnölliseen hyytymistekijävajeeseen. Virustauti tai MPR-rokotus muutamia viikkoja ennen mustelmien ilmaantumista hyväkuntoiselle lapselle saattaa antaa vihjeen ITP:stä (1, 2). Syöpäpotilaalla on usein yleisoireita. Jos kyseessä on hyytymistekijävaje, yleisimmin hemofilia, suvussa voi olla vuoto-oireisia.

Vuoto-oireen seulontatutkimuksissa havaittu pienentynyt tromboplastiiniaika tai suuri INR-arvo saattavat viitata hankinnaiseen K-vitamiinivajeeseen, mikä näkyy usean K-vitamiinista riippuvaisen hyytymistekijän (II, VII, IX, X) pitoisuuden pienenä. Yksittäisenä

ja perinnöllisenä protrombiinivajaus on hyvin harvinainen. Aikuisilla protrombiinipitoisuuden viitealue on 80–120 %, hemostaattinen pitoisuus 10–20 % ja puoliintumisaika 2–3 vrk.

Hankinnaiset hyytymistekijävasta-aineet ovat lapsilla harvinaisia, jos ne eivät liity esimerkiksi autoimmuunisairauteen (3). Fosfolipidivasta-aineet (lupusantikoagulantti, kardiolipiinivasta-aineet ja beeta₂-glykoproteiini I- eli β₂GPI-vasta-aineet) ovat autovasta-aineita, jotka kohdistuvat fosfolipidi-proteiinikomplekseihin. Lapsilla esiintyy ohimeneviä fosfolipidivasta-ainepitoisuuksia useinkin infektioiden yhteydessä (4). Lupusantikoagulantti on hyytymisaikaa pidentävä fosfolipidivasta-aine, ja se liitetään useimmiten systeemiseen lupus erythematosukseen (SLE). Pysyvät fosfolipidivasta-ainepitoisuudet liittyvät tyypillisesti tukostaipumukseen, mutta harvoin fosfolipidivasta-aine saattaa sitoutua protrombiiniin ja aiheuttaa vuototaipumusta.

Kuvaamme kolme aikaisemmin tervettä lasta, joille kehittyi nopeasti mustelmia epätavallisesta syystä.

Omat potilaat

POTILAS 1. Aiemmin terve tyttö sairasti 14 kuukauden iässä silmätulehduksen. Noin kuukauden kuluttua tästä hän oksenteli kolmena päivänä ja uloste oli löysää. Sen jälkeen lapsi nukkui ja söi huonommin ja hänelle kehittyi mustelmia.

Yliopistosairaalaan tuotaessa lapsen yleistila oli hyvä, mutta mustelmia oli runsaasti erityisesti päässä ja selässä. Verenkuva oli normaali, tromboplastiiniaika alle 5 % ja APTT 132 sekuntia. Hyytymistekijätutkimuksissa protrombiinipitoisuus oli hyvin vähäinen (1 %) (**TAULUKKO**). K-vitamiinista riippuvaisen hyytymistekijöiden (VII, X) pitoisuudet olivat normaalit, hyytymistekijä VIII:n ja von Willebrand -tekijän pitoisuudet olivat pieniä. Tyttö sai neljä kertaa K-vitamiinia 2 mg suoneen,

TAULUKKO. Potilaidemme hyytymistekijätutkimustuloksia.

Potilas 1	Tutkimus (viitearvo)	Päivä 1	Päivä 3	Päivä 6	Päivä 20	Päivä 40	Päivä 60
	APTT, s (26–40)	135	82	63	65	43	40
	TT, % (70–130)	6	28	42	110	142	98
	P-FII, % (80–110)	1	7	24	65	79	81
	P-FVIII, % (57–191)	6	15	36	49	–	80
	P-VWFRCo, % (52–219)	24	48	–	–	–	–
	lupusantikoagulantti	–	–	–	posit.	posit.	negat.
Potilas 2	Tutkimus (viitearvo)	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 8 ²	Päivä 10	Päivä 24	5 kk
	APTT, s (32–39)	120	90	82–85	67	68	36
	INR	4,3	2,4	1,8–1,0	1,5	1,3	
	TT, % (75–123)		22	37–94	50	61	
	P-FII, % (80–110)		12	18–66–57	23	42	48
	P-FVIII, % (59–131)		74	84–97			
	P-VWFRCo, % (49–205)		107	106–123			
	lupusantikoagulantti		vahvasti posit. ¹		vahvasti posit.	vahvasti posit.	negat.
Potilas 3	Tutkimus (viitearvo)	Päivä 1			Päivä 10		
	APTT, s (32–39)	67			69		
	TT, % (75–123)	68			84		
	P-FII, % (80–110)	61			80		
	P-FVIII, % (47–132)	39			47		
	P-VWFRCo, % (50–130)	77					
	lupusantikoagulantti				posit.		

¹Näytteestä tutkittiin myös kardioliipiini- ja β 2GPI- (beeta₂-glykoproteiini I)-vasta-aineet, joita ei havaittu.

²Protrombiinikompleksivalmisteen antamisen yhteydessä otettiin ns. nollanäyte sekä näytteet puolen ja kahden tunnin kuluttua aloituksesta.

APTT = aktivoitu osittainen tromboplastiini aika; TT = tromboplastiini aika; P-FII = protrombiini, plasmasta; P-FVIII = hyytymistekijä VIII, plasmasta; P-VWFRCo = von Willebrand -tekijä, ristotsetiinikofaktori, plasmasta

mutta tromboplastiini aika lisääntyi vain 28 %:iin. Jääplasmaisuus lyhensi APTT:tä 82 sekuntiin. Fosfolipidivasta-aineista lupusantikoagulantti oli positiivinen. Hyytymistekijä VIII:n pitoisuus suureni laimennettujen näytteiden tutkimuksissa, mikä viittasi siihen, että lupusantikoagulantti häiritsi pitoisuuden määrittystä.

Akuutti taudinkulku ja löydökset viittasivat hankinnaiseen protrombiinivasta-aineeseen. Viikon prednisonikuurin (alkuannos 2 mg/kg/vrk) aikana kliiniset oireet hävisivät ja protrombiinipitoisuus suureni. Hyytymistutkimusten tulokset normalistuivat neljässä viikossa muilta osin, mutta lupusantikoagulantin häviämiseen kului pari kuukautta. Etiologiassa tutkimuksissa ulosteesta ei löytynyt adenoviruksen antigeenia eikä adenovasta-ainetitteri suurentunut pariseeruminäytteissä (32 ja 32). Myöhemmin (16 vuoden kuluttua) tyttö on ollut terve.

POTILAS 2. Viisivuotias tyttö lähetettiin terveyskeskuksesta yliopistosairaalaan laaja-alaisten mustelmien ja oikean polven turvotuksen takia. Viikkoa aikaisem-

min hänellä oli ollut muutaman päivän ajan ripulia ja yhtenä päivänä kuumetta. Kolme päivää ennen sairaalaan tuloa tyttö oli kaatunut luistelllessaan, ja oikean polven yläpuolelle oli tullut pieni haava. Kaksi päivää myöhemmin polvi kipeytyi, ja samoihin aikoihin mustelmat lisääntyivät vartalolla.

Terveyskeskuksessa otettu polven röntgenkuva oli normaali. Verenkuva oli normaali, CRP-pitoisuus alle 3 mg/l ja lasko 10. Yliopistosairaalaan tullessaan tyttö oli hyväkuntoinen mutta ontui. Oikea polvi oli turvoksissa ja hennosti punoittava mutta ei kuumoittava. Mustelmia oli runsaasti ympäri kehoa (**KUVA**). INR-arvo oli suuri, 4,3 ja APTT pitkä, 120 sekuntia. Viitettä tytön mahdollisesti syömistä lääkkeitä ei saatu.

Hoidoksi annettiin K-vitamiinia suoneen sekä jääplasmaa. Tämän jälkeen protrombiinipitoisuus oli 12 %, muut hyytymistekijät viitealueella ja lupusantikoagulantti vahvasti positiivinen (**TAULUKKO**). Hoitoon lisättiin traneksaamihappo. Vastemittauksessa protrombiinikompleksivalmisteen (joka sisältää hyytymistekijöitä



KUVA. Potilas 1.

II, VII, IX ja X) antamisen jälkeen protrombiinipitoisuus suureni puolessa tunnissa 18 %:sta 66 %:iin ja pienei sitten kahdessa tunnissa 57 %:iin ja 48 tunnissa 23 %:iin. Primaarinen vaste oli tulkittavissa laskennallisesti normaaliksi, mutta protrombiinipitoisuuden odotettua nopeampi pieneneminen viittasi vasta-aineeseen.

Muutaman päivän kuluttua tyttö käveli normaalisti, eikä mustelmia enää kolmen viikon kuluttua havaittu. Virusvasta-aineista adenoviruksen titteri oli suuri (256), mikä sopi äskettäin sairastettuun infektiin. Protrombiinipitoisuus oli yhä normaalia pienempi, 42 %, ja positiivinen lupusantikoagulantti pidensi edelleen APTT:tä. Viiden kuukauden kuluttua protrombiinipitoisuus oli 48 %, APTT normaali eikä lupusantikoagulanttia enää todettu. Löydökset sopivat adenovirusinfektiin liittyvään protrombiiniin sitoutuvaan fosfolipidivasta-aineeseen.

POTILAS 3. Seitsemänvuotias atoopikkopoika tuotiin vastaanotolle puolentoista viikon ajan lehdelleen urtikarian takia. Selvää infektiota ei ollut, mutta nielu oli ärtynyt. Pakaroissa, alarajoissa ja toisessa kyljessä havaittiin laajoja mustelmia. Verenkuvasta ei löytynyt streptokokkia. Hyytymistutkimuksissa tromboplastiiniaika oli 34 %, APTT 67 sekuntia, hyytymistekijä VIII:n pitoisuus 39 %, protrombiinipitoisuus 61 % ja K-vitamiinista riippuvaiset tekijät VII ja IX viitealueen alarajan tuntumassa (TAULUKKO). Jälkikarastuksessa kymmenen vuorokauden kuluttua uusia mustelmia ei havaittu. APTT oli yhä pitkä, tromboplastiiniaika korjaantunut ja protrombiinipitoisuus normalistunut. Näytteessä havaittiin lupusantikoagulanttia, ja laimennuksissa hyytymistekijä VIII:n pitoisuus suureni normaaliksi. Tulkittiin, että kyseessä oli infektiin laukaimesa, toteamisvaiheessa jo laskussa oleva primaarisesti protrombiiniin sitoutunut fosfolipidivasta-ainetyyppinen hankinnainen hyytymistekijävasta-aine. Tämänkin

2110 lapsi on sittemmin ollut terve (14 vuotta oireilusta).

Pohdinta

Kolmella potilaallamme todettiin nopeasti kehittyneiden mustelmien taustalla protrombiinin vajaus, jonka aiheutti infektiin indusoima primaarisesti protrombiinia vastaan kohdistuva fosfolipidivasta-aine. Tällainen vuototaipumusta aiheuttava hankinnainen hyytymistekijävasta-aine on harvinainen, vaikka ohimenevät fosfolipidivasta-ainepitoisuudet ovatkin lapsilla yleisiä virusinfektioiden jälkeen. Tämän lupusantikoagulantti-hypoprotrombinemiaoireyhtymän (LAHS) on katsottu liittyvän lähellä aikuisikää olevilla ja aikuisilla SLE:hen, mutta ohimeneviä vasta-ainepitoisuuksia on kuvattu lapsillakin esimerkiksi virusinfektioiden ja etenkin adenovirusinfektiin jälkeen (5, 6, 7).

On mahdollista, että protrombiinipitoisuuden korjaantuessa tukosvaara lisääntyy. Äskettäisessä ranskalaisessa katsauksessa on kuvattu 74 potilasta vuosilta 1960–2011 (6). Sairastuneet olivat pääosin nuoria aikuisia, ja yleisimmät myötävaikuttavat tekijät olivat SLE ja infektiotaudit. Vuoto-oireita raportoitiin 89 %:lla, ja 13 %:lla todettiin joko valtimo- tai laskimotukoksia. Protrombiinipitoisuus oli diagnoosivaiheessa pieni, keskimäärin 11 % (vaihteluväli 1–40 %), mikä vastaa omienkin potilaidemme protrombiinipitoisuutta. Runsaista vaikeista vuodoista huolimatta kuolleisuus oli pieni, alle 5 %. Virustauti oli taustalla 31 %:lla. Infektiin liittyvässä LAHS:ssa protrombiinipitoisuus palautuu normaaliksi autoimmuunitauteja nopeammin.

On todennäköistä, että lyhytaikaisesti esiintyviä protrombiinia vastaan kohdistuvia vasta-aineita esiintyy terveillä lapsilla raportoitua useammin. Suomen Punaisen Ristin Veripalvelun hemostaasitutkimuksissa tähän on viitannut lievästi pienentynyt protrombiinipitoisuus silloin, kun kliiniset oireet ovat näytteenottohetkellä olleet jo häviämässä (Leena Hiltunen, suullinen tiedonanto).

Akuutin vuotovaiheen hoitona voidaan käyttää jääplasmavalmistetta tai protrombiinikompleksikonsentraattia (tavoitteena nostaa protrombiinipitoisuus yli 20 %:iin), mutta teho on usein lyhytaikainen protrom-

biinivasta-ainekompleksin nopean häviämisen vuoksi. Kortikosteroidia suositellaan ensisijaiseksi hoidoksi, mutta etenkin pitkittyneissä tapauksissa myös syklofosfamidia, immunoglobuliinia ja rituksimabia on käytetty olettaen, että ne tukevat mahdollisesti autoimmuunipohjaisesti syntyneen neutraloivan vasta-

aineen hävittämistä ja kehittymisen estämistä (8). Vasta-aineen heiketessä protrombiinipitoisuus suurenee.

Vaikka infektioauteihin liittyvä LAHS onkin ohimenevä, on potilaan seuranta paikallaan, kunnes kliiniset oireet ja laboratoriolöydökset ovat korjaantuneet. ■

MERJA MÖTTÖNEN, dosentti, lastenhematologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

HANNA JUNTTI, LT, lastenhematologian erikoislääkäri
OYS, Lasten ja nuorten klinikka

LEENA HILTUNEN, LT, asiantuntijalääkäri
Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu

JUKKA RAJANTIE, dosentti, lastenhematologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, lastenkliniikka

ANNE MÄKIPERNA, dosentti, lastenhematologian erikoislääkäri, apulaisyliääkäri
HYKS:n syöpäkeskus, hematologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Merja Möttönen: Ei sidonnaisuuksia

Leena Hiltunen: Luentopalkkio (Octapharma), koulutus/kongressi-
kuluja yrityksen tuella (Octapharma)

Jukka Rajantie: Luentopalkkio (Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab)

Hanna Juntti: Ei sidonnaisuuksia

Anne Mäkiperna: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Nieminen U, Peltola H, Syrjälä MT, Mäkiperna A, Kekomäki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* 1993;82:267–70.
2. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rossthøj S; NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. *Vaccine* 2007;25:1838–40.
3. Lee MT, Nardi MA, Hadzi-Nesic J, Karpatkin M. Transient hemorrhagic diathesis associated with an inhibitor of

prothrombin with lupus anticoagulant in a 1 1/2 –year-old girl: report of a case and review of the literature. *Am J Hematol* 1996;51:307–14.

4. Jaeger U, Kapiotis S, Pabinger I, Puchhammer E, Kyrle PA, Lechner K. Transient lupus anticoagulant associated with hypoprothrombinemia and factor XII deficiency following adenovirus infection. *Ann Hematol* 1993;67:95–9.

5. Knobe K, Tedgård U, Ek T, Sandström PE, Hillarp A. Lupus anticoagulants in two children – bleeding due to nonphospholipid-dependent antiprothrombin antibodies. *Eur J Pediatr* 2012;171:1383–7.

6. Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, ym. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:251–60.

7. Carvalho C, Viveiro C, Maia P, Rezende T. Acquired antiprothrombin antibodies: an unusual cause of bleeding. *BMJ Case Rep* 2013;2013.

8. Paschal RD, Neff AT. Resolution of Hypoprothrombinemia-Lupus Anticoagulant Syndrome (HLAS) after multidrug therapy with rituximab: a case report and review of the literature. *Haemophilia* 2013;19:e62–5.

Summary

Transient hemorrhagic diathesis caused by prothrombin-binding antiphospholipid antibody in a child

We describe three previously healthy children who developed acute extensive bruises about two weeks after a mild stomach bug. Coagulation tests revealed a shortened thromboplastin time (TT), long PT time, low level of coagulation factor II, and positive lupus anticoagulant among the antiphospholipid antibodies. In one patient the clinical symptoms disappeared during a one-week course of prednisolone, another one received a prothrombin complex preparation as substitution therapy. In the third patient the symptoms were milder and vanished without any specific treatment. The levels of coagulation factor increased in all patients and the lupus anticoagulant disappeared within a couple of months.