

med ilt og intravenøs væskeadministration, jf. illustrationen.

Kommende større prospektive studier bør fokusere på både organisatoriske forhold, patientens sygdomsbillede og kvaliteten af den sundhedsfaglige diagnostik og behandling i klarlægningen af, om det præoperative delay kan mindskes. En reduktion i morbiditet og mortalitet hos patienter med PPU kræver en multimodal indsats både før, under og efter operation, herunder en reduktion i det præoperative delay.

KORRESPONDANCE: Morten Hylander Møller, Anæstesiologisk- og Intensiv Afdeling I-104, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: mortenhylander@hotmail.com

ANTAGET: 21. april 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSER: Tak til de deltagende medarbejdere for engageret samarbejde i forbindelse med dataindsamlingen.

LITTERATUR

1. Stadil F, Lund B, Nordling B. Mavesår. Kirurgisk Kompendium. 3. ed. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck A/S 2003:830-6.
2. Svanes C. Trends in perforated peptic ulcer: incidence, etiology, treatment, and prognosis. *World J Surg* 2000;24:277-83.
3. Thomsen RW, Riis A, Munk EM et al. 30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2704-10.
4. Moller MH, Shah K, Bendix J et al. Risk factors in patients surgically treated for peptic ulcer perforation. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:145-52.
5. Det Nationale Indikatorprojekt. Rapport fra Det Nationale Indikatorprojekt vedr. akut mave-tarm-kirurgi for perioden 1. februar 2003-31. august 2004. Det Nationale Indikatorprojekt 2004.
6. Det Nationale Indikatorprojekt. Rapport fra Det Nationale Indikatorprojekt vedr. akut mave-tarm-kirurgi for perioden 1. september 2004-31. august 2005. Det Nationale Indikatorprojekt 2005.
7. Det Nationale Indikatorprojekt. Rapport fra Det Nationale Indikatorprojekt vedr. akut mave-tarm-kirurgi for perioden 1. september 2005-31. august 2006. Det Nationale Indikatorprojekt 2006.
8. Det Nationale Indikatorprojekt. Rapport fra Det Nationale Indikatorprojekt vedr. akut mave-tarm-kirurgi for perioden 1. september 2006-31. august 2007. Det Nationale Indikatorprojekt 2007.
9. Zittel TT, Jehle EC, Becker HD. Surgical management of peptic ulcer disease today – indication, technique and outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:84-96.
10. Testini M, Portincasa P, Piccinni G et al. Significant factors associated with fatal outcome in emergency open surgery for perforated peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 2003;9:2338-40.
11. Svanes C, Lie RT, Svanes K et al. Adverse effects of delayed treatment for perforated peptic ulcer. *Ann Surg* 1994;220:168-75.
12. Nogueira C, Silva AS, Santos JN et al. Perforated peptic ulcer: main factors of morbidity and mortality. *World J Surg* 2003;27:782-7.
13. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Ohtonen P et al. Factors that predict morbidity and mortality in patients with perforated peptic ulcers. *Eur J Surg* 2002;168:446-51.
14. Hermansson M, Staël von Holstein C, Zilling T. Surgical approach and prognostic factors after peptic ulcer perforation. *Eur J Surg* 1999;165:566-72.
15. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004;159:702-6.
16. Moller MH, Adamsen S, Wojdemann M et al. Perforated peptic ulcer: How to improve outcome? *Scand J Gastroenterol* 2009;44:15-22.
17. Martinez JP, Mattu A. Abdominal pain in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 2006;24:371-88.
18. Duckitt RW, Buxton-Thomas R, Walker J et al. Worthing physiological scoring system: derivation and validation of a physiological early-warning system for medical admissions. An observational, population-based single-centre study. *Br J Anaesth* 2007;98:769-74.
19. Buist M, Bernard S, Nguyen TV et al. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation* 2004;62:137-41.
20. Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:128-40.

Flowcytometrisk diagnostik af hereditær sfærocytose

Læge Caroline H. Riley, bioanalytiker Kirsten Nikolajsen, biokemiker Erik Kjærsgaard, statistiker Tobias Wirenfelt Klausen, overlæge Torben Mourits-Andersen, overlæge Niels Clausen, overlæge Birgitte Lausen, overlæge Steen Rosthøj & overlæge Henrik Birgens

ORIGINALARTIKEL

Herlev Hospital, Hæmatologisk Afdeling L, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen, Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik II, og Aalborg Sygehus, Børneafdelingen

RESUME

INTRODUKTION: Hereditær sfærocytose (HS) diagnosticeres ved klinik, biokemi med hæmolyseaktivitet, forhøjet middelcellehæmoglobinconcentration (MCHC) og nedsat osmotisk resistens. Sygdommen skyldes defekter i erythrocyttens cytoskelet. Eosin-5'-maleimid (EMA) er et farvestof, der binder til bånd 3 i erythrocytmembranen. Ved flowcytometrisk analyse af fluorescensintensiteten af EMA-mærkede erythrocytter findes nedsat fluorescensintensitet hos patienter med HS. Metoden er evalueret ved sammenligning af erythrocytfluorescensen ved henholdsvis HS og andre hæmolyser.

MATERIALE OG METODER: Vi inkluderede 21 patienter med HS og 27 patienter med andre hæmolytiske tilstande. Erythrocytterne blev ved inkubation mærket med EMA, og ved efterfølgende flowcytometri blev middel-fluorescensintensiteten bestemt og resultatet udtrykt som EMA-procenten.

RESULTATER: Ud fra de opnåede resultater blev der fastsat en tærskelværdi for EMA-procenten på 15, hvilket er foreneligt med HS med en sensitivitet på 95% og en specificitet på 93%.

KONKLUSION: Den osmotiske resistensundersøgelse er ressourcekrævende og har lav specificitet og sensitivitet. Flowcytometrisk diagnostik med kvantitering af fluorescensen af EMA-mærkede erythrocytter er en hurtig og brugervenlig metode, der kan udføres i ethvert laboratorium med et flowcytometer. Vi har fundet, at metoden har høj sensitivitet og specificitet og kan anbefales til diagnostik af HS.

Hereditær sfærocytose (HS) er den hyppigst forekommende arvelige hæmolytiske anæmi i Nordeuropa. Sygdommen skyldes en defekt i et eller flere af de pro-

teiner, der indgår i erythrocyttens cytoskelet. De mest almindelige proteindefekter hidrører spektrin, ankyrin, bånd 3 eller protein 4.2, hvoraf de to førstnævnte er de hyppigste, oftest som kombineret defekt [1]. Defekter i cytoskelettets proteiner medfører en dårlig forankring af cellemembranen. Det kliniske billede er relateret til hæmolyseaktiviteten med varierende grader af anæmi, icterus, galdesten og splenomegali, og fænotypen varierer fra meget mild sygdom til svær transfusionskrævende hæmolyse. I de fleste tilfælde arves tilstanden dominant, men recessive tilfælde ses. Biokemisk ses en Coombs-negativ hæmolytisk anæmi med karakteristisk forhøjet middelcellehæmoglobin-koncentration (MCHC) og i perifert blodudstryk findes mikrosfærocytter, som dannes grundet tab af membranmateriale. Diagnosen HS stilles dog først og fremmest ved påvisning af erythrocytternes nedsatte osmotiske resistens, som er en manuel, tidskrævende undersøgelse med begrænset specificitet og sensitivitet [2]. Desuden kræves en vis laboriemæssig rutine for at sikre validiteten af undersøgelsen. Alternative undersøgelser som ektacytometerundersøgelse og *sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis* (SDS-PAGE) har høj sensitivitet, men er kun tilgængelige få steder [2, 3]. Nyere undersøgelser peger på, at man ved flowcytometrisk undersøgelse ved eosin-5'-maleimid (EMA)-binding til bånd 3 i erythrocytmembranen kan påvise HS med både høj sensitivitet og specificitet [4-7]. Vi har evalueret den flowcytometriske metode ved at sammenligne fluorescensintensiteten hos patienter med kendt HS og patienter med andre hæmolytiske tilstande.

MATERIALE OG METODER

Over en etårig periode blev der indsamlet blodprøver fra 21 patienter med kendt HS (medianalder 28 år, spændvidde 2-75 år), der var diagnosticeret ved karakteristisk klinik, forekomst af hæmolytisk anæmi med forhøjet MCHC og nedsat osmotisk resistensundersøgelse. Flere patienter var genetisk disponerede for sygdommen. Fire patienter var splenektomerede. I undersøgelsen indgik desuden 27 patienter med andre typer af hæmolytisk anæmi (medianalder 50 år, spændvidde 7-84 år) herunder autoimmun hæmolytisk anæmi (n = 9), talassæmi (n = 2), seglcelleanæmi (n = 7), paroksysmal nocturn hæmoglobinuri (n = 4), hereditær elliptocytose (n = 3) og uklassificeret hæmolyse (n = 2). Blodprøverne blev opsamlet i ethylen-diamin-tetra-acetat (EDTA)-glas og sendt til afdelingens laboratorium.

Metodebeskrivelse

Erythrocytterne vaskedes to gange med 0,9% NaCl. Cellepellet blev talt og herfra udtoges 5×10^6 erythro-



FORKORTELSER

EDTA = ethylen-diamin-tetra-acetat
EMA = eosin-5'-maleimid
FITC = fluorescein-isothiocyanate
FSC = *forwardscatter*
HS = hereditær sfærocytose
MCHC = middelcellehæmoglobinkoncentration
MFI = middelfluorescensintensitet
SDS-PAGE = *sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis*
SSC = *sidescatter*

cytter. Erythrocytterne inkuberedes med 25 mikroliter *friskoptøet* eosin-5'-maleimid (0,5 mg/ml) i Eppendorf-rør (1,5 ml). Inkubationstid en time i mørke ved stuetemperatur. Blandingen omrørtes et par gange i perioden. Efter inkubation centrifugeredes prøverne i mikrocentrifuge ved $10.000 \times g$ i 10 sek. Supernatanten afpipetteredes forsigtigt og kasseredes. Cellepellet resuspenderedes i 500 mikroliter *Flowsheath buffer* fra Becton Dickinson (FACS-PBS) tilsat 0,5% bovint albumin. Til flowcytometrisk analyse overførtes 25 mikroliter af celled suspensionen til et nyt rør, der vaskedes tre gange med FACS-PBS for at fjerne overskydende EMA. Til sidst resuspenderedes i 500 mikroliter FACS-PBS. Til den flowcytometriske analyse benyttedes en FACSCalibur (Becton Dickinson). Der benyttedes følgende parametre: Cellestørrelsen målt ved log til *forwardscatter*-signalet (logFSC, tærskelværdi 500), granulering målt ved log til *sidescatter*-signalet (logSSC) og fluorescensen målt ved log til fluorescein isothiocyanate-signalet (logFITC). Før analyse af patientmaterialet blev flowcytometeret indstillet med *beads* (FluoroSpheres, Dako), således at den højeste top havde en middelfluorescensintensitet (MFI) på 1.500 ± 50 . Patientprøvens FITC-MFI blev bestemt for 10.000 hændelser i en erythrocyt-gate (logFSC/logSSC). I hver analyseserie blev der medtaget en kontrolprøve med samme prøvetagningsdato som analyseseriens prøver (**Figur 1**). Resultatet udtryktes som forskellen i MFI mellem kontrol- og patientprøve ud fra følgende formel: EMA-procent = $(MFI_{\text{kontrol}} - MFI_{\text{prøve}}) \times 100 / MFI_{\text{kontrol}}$.

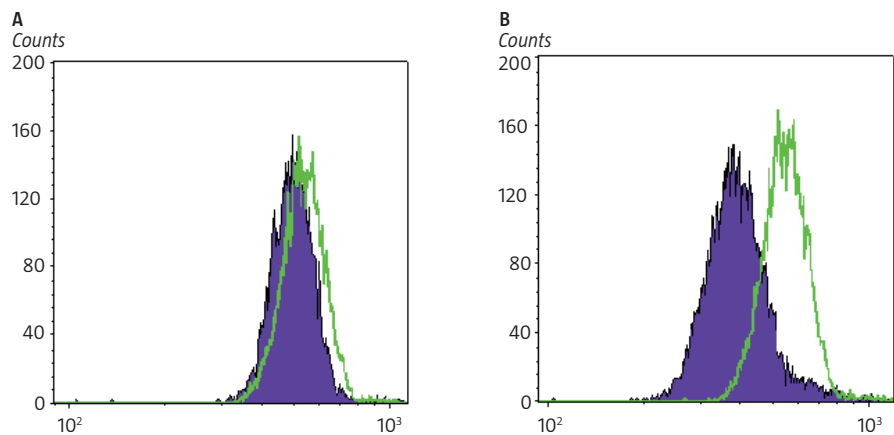
RESULTATER

Statistisk analyse

Ved flowcytometrisk analyse blev EMA-procent målt hos patienter med HS og sammenlignet med værdier, der var opnået hos en kontrolgruppe med andre hæmolytiske tilstande. Undersøgelserne viste, at fluorescensintensiteten var signifikant lavere ved HS sammenlignet med andre hæmolyser ($p < 0,0001$) illustreret ved en højere EMA-procent (**Figur 2**).

FIGUR 1

Flowcytometriske kurver for eosin-5'-maleimid-mærkede erythrocytter hos **A)** normale med eosin-5'-maleimid-procent på 8 og **B)** patient med hereditær sfærocytose med en eosin-5'-maleimid-procent på 28. Den grønne kurve angiver fluorescensprofilen for en kontrolperson, og den blå farve angiver fluorescensprofilen hos en testperson uden og med hereditær sfærocytose.



Vi valgte en tærskelværdi på 15% som udtryk for øvre normalgrænse. Værdier, der var større end 15% var diagnostiske for HS med en sensitivitet på 95% (95% konfidensinterval, 76-100%) og en specificitet på 93% (95% konfidensinterval, 76-99%).

Reproducerbarhed

Reproducerbarheden af resultaterne afhænger af opbevaring af patientprøver, holdbarhed af farvestoffet, EMA og inkubationstid. Holdbarhedsforsøg viste, at prøver, der blev opbevaret ved stuetemperatur, gav uændret fluorescens inden for de første 48 timer. En sammenligning af den fundne fluorescensintensitet hos otte personer umiddelbart efter prøvetagning og efter opbevaring af prøven ved stuetemperatur i 48 timer viste en korrelationskoefficient på 0,82 (Figur 3).

Analysevariation

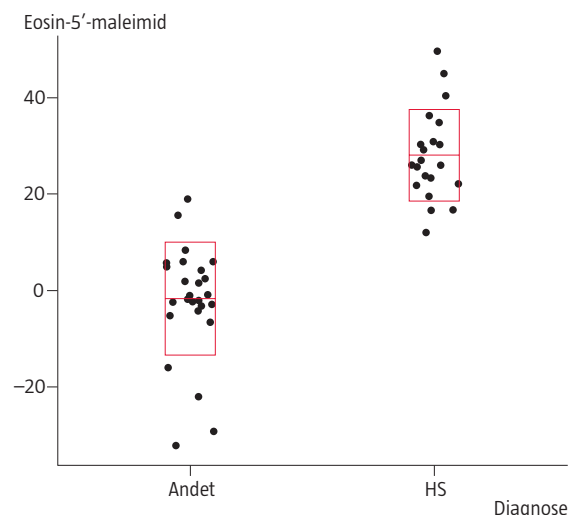
Analysevariationen i samme serie er undersøgt ved at gentage samme patientprøve ti gange. Variationskoefficienten på MFI var i dette forsøg på 3,8%. EMA-pulveret (eosin-5'-maleimid, BioChemika, Sigma Aldrich) blev opløst i fosfatbuffer (pH 7,3-7,4) til en koncentration på 0,5 mg/ml og fordelt i et passende volumen (afhængigt af forventet prøveseriestørrelse). Efter hver analyseserie blev resterende EMA kasseret. Holdbarheden af EMA-reagenset ved -20°C blev undersøgt ved, at der den samme dag udførtes bestemmelser på tre prøver med nyt reagens og henholdsvis tre, seks og ti måneder gammelt reagens. Der var meget lidt variation i resultaterne uafhængigt af opbevaringsperiodens længde (0-10 måneder) (Figur 4). Herefter blev reagens opbevaret ved -20°C med en holdbarhed på mindst seks måneder.

DISKUSSION

HS bliver i dag diagnosticeret ved en kombination af klinik og biokemi suppleret med osmotisk resistensbestemmelse. Det er tidligere beskrevet, at kun 66% af ikke-splenektomerede patienter med HS har nedsat osmotisk resistens [8]. Ofte må undersøgelsen gentages ved en såkaldt inkuberet osmotisk resistensundersøgelse, hvor erythrocytterne forinden inkuberes i isotonisk NaCl i 24 timer for at øge sensitiviteten. Nedsat osmotisk resistens kan også ses hos patienter med hereditær elliptocytose og andre membranrelaterede hæmolyser [2] samt ved varme-antistofbetinet immunhæmolyse. Metoden er tidskrævende og

FIGUR 2

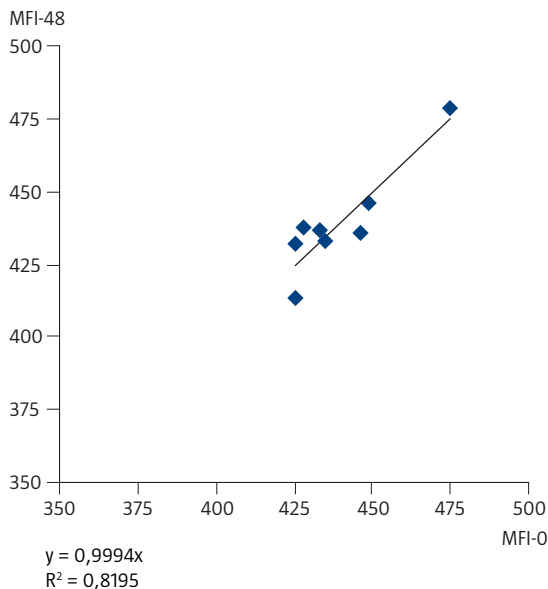
Eosin-5'-maleimid-procent for patienter med hereditær sfærocytose (HS) sammenlignet med andre hæmolytiske anæmier. Indramningen viser gennemsnitsværdi og standardafvigelse.





FIGUR 3

Sammenligning af middelfluorescensintensitet (MFI) umiddelbart efter prøvetagninger (0 timer) og efter 48 timer gav ingen forskel.



kræver en betydelig rutine, hvorfor der er behov for en ny og bedre diagnostisk undersøgelse. Flowcytometrisk diagnostik er en hurtig og sensitiv metode til screening af patienter, der er mistænkt for HS [4-7]. Den biokemiske baggrund for HS er heterogen med defekter, typisk kvantitative, i cytoskeletproteinerne ankyrin, spektrin, protein 4.2 og bånd 3. Ved den flowcytometriske metode kvantiteres fluorescensintensiteten af erythrocytter efter inkubation med farvestoffet EMA. Ca. 80% af fluorescensen i de røde blodlegemer skyldes binding af farvestoffet til bånd 3, resten er bundet til sulfhydrylgrupper i integralproteiner, som er del af Rh-komplekset. Både bånd 3 og integralproteiner er nedsat ved HS. Den prædiktive værdi af reduceret binding af EMA til erythrocytterne ved HS baseres således på ændringer i det relative indhold af bånd 3 og Rh-associerede integralproteiner i erythrocytmembranen [6]. Der findes sjældne tilstande med kvalitative membranabnormiteter, såsom *South-East Asian Ovalocytosis* og *Congenital Dyserythropoietic Anaemia type II*, der som HS har reduceret fluorescens ved flowcytometri med EMA-mærkede erythrocytter, hvorfor det er vigtigt at sammenholde et resultat med nedsat fluorescens med den kliniske præsentation og biokemi [4]. Der er ikke påvist sammenhæng mellem fluorescensniveauet ved HS og den kliniske præsentation af sygdommen [4], ej heller af eventuel tidligere splenektomi [6].

Vi har med vores design af metoden valgt at ud-

trykke ændringen i fluorescensen som en fraktion i forhold til en normal kontrolperson, som medtages ved hver undersøgelse. Alternativet er at opgive et fluorescensinterval, hvor patienter med HS typisk ligger [4]. Sidstnævnte metode kræver en større kalibrering af flowcytometret for at reducere variationen fra dag til dag. Ved vores metode afbøder vi den usikkerhed, ved at værdien hele tiden refereres til en normalperson.

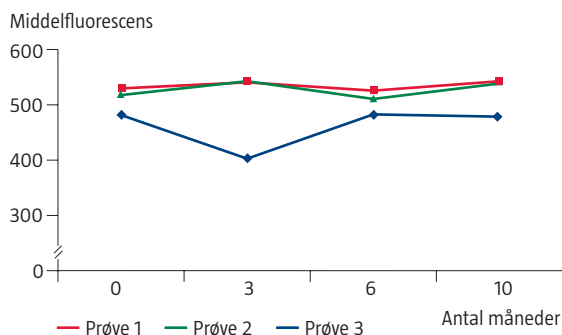
Vi har valgt en EMA-grænse for diagnosen HS på > 15%. Da vi er af den opfattelse, at vi med metoden skal kunne udelukke HS med høj sikkerhed, har vi valgt denne grænse, 20 af 21 patienter med dokumenteret HS lå over 15%. Den ene patient, der lå under grænseværdien, havde en EMAE-procent på 12. Sensitiviteten er derfor høj, men specificiteten lidt lavere. Der var to patienter med ikke-HS, som lå > 15%. Den ene havde β -thalassæmia major og den anden seglcelleanæmi. Ingen af de andre patienter i kontrolgruppen med enten talassæmi eller seglcelleanæmi var over 15%. Vi kan således ikke pege på en tendens til højere EMA ved andre sygdomme. Derfor kan EMA-binding ikke stå alene som garanti for HS, men må vurderes i sammenhæng med andre kliniske manifestationer. Det er vigtigt for reproducerbarheden, at farvestoffet EMA opbevares korrekt. Vores undersøgelser har vist, at holdbarheden ved -20°C er mindst seks måneder.

Specificitet- og sensitivetsberegningerne er foretaget på et patientmateriale, hvor diagnosen HS er baseret på diagnostiske undersøgelser, som er tilgængelige rutinemæssigt i dag. Alle patienter havde nedsat osmotisk resistens og kliniske og parakliniske fund i øvrigt, der var forenelige med diagnosen HS, eksempelvis høj MCHC, Coombs-negativ hæmolyse, genetiske forhold, respons på splenektomi osv. Yderligere verificering af diagnosen HS kan kun opnås ved



FIGUR 4

Middelfluorescensen på tre prøver efter opbevaring af det opløste eosin-5'-maleimid-reagens ved -20°C i tre, seks og ti måneder.



undersøgelserne SDS-PAGE og ektacytometri, der kun foretages få steder i forskningsmæssig sammenhæng. Dette har således ikke været muligt i denne undersøgelse. Vores undersøgelser illustrerer ikke en sammenligning af de to metoder, EMA-binding og osmotisk resistens. EMA-metodens styrke ved subkliniske tilfælde med normal osmotisk resistens kan derfor ikke afgøres i dette studium.

Sammenfattende har vi fundet, at den flowcytometriske metode med EMA-mærkede erythrocytter er en teknisk let tilgængelig metode med både høj sensitivitet og specificitet for diagnosen HS. Det anbefales derfor, at flowcytometrisk undersøgelse for HS erstatter den osmotiske resistensundersøgelse, hvor disse undersøgelser findes indicerede i udredningen af den hæmolytiske patient.

KORRESPONDANCE: Henrik Birgens, Hæmatologisk Afdeling L, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: hebi@heh.regionh.dk

ANTAGET: 6. april 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 2008;141:367-75.
2. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;126:455-74.
3. Dacie JV, Lewis SM, Luzatto L. Investigation of the hereditary hemolytic anaemias: Membrane enzymatic abnormalities. Practical Haematology 1991: 195-225.
4. King MJ, Behrens J, Rogers CA et al. Rapid flowcytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. Br J Haematol 2000;111:924-33.
5. Kedar PS, Colah RB, Kulkarni S et al. Experience with eosin-5'-maleimide as a diagnostic tool for red cell membrane cytoskeleton disorders. Clin Lab Haematol 2003;25:373-6.
6. King MJ, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5'-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004;124:106-13.
7. Girodan F, Garçon L, Largier M et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytofluorimetric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. Haematologica 2007;92(s1): 343.
8. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. J Lab Clin Medicine 1996;128:259-69.
9. Bruce LJ. Red cell membrane transport abnormalities. Curr Opin Hematol 2008;15:184-90.
10. King MJ, Telfer P, MacKinnon H et al. Using the eosin-5'-maleimide binding test in the differential diagnosis of hereditary spherocytosis and hereditary pyropoikilocytosis. Cytometry B Clin Cytom 2008;74:244-50.
11. Delaunay J. Genetic disorders of the red cell membrane. Crit Rev Oncol Hematol 1995;19:79-110.
12. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. Blood Reviews 2006; 21:1-20.
13. Coetzer T, Lawler J, Prchal JT et al. Molecular determinants of clinical expression of hereditary elliptocytosis and pyropoikilocytosis. Blood 1987;70:766-72.
14. Gottfried EL, Robertson NA. Glycerol lysis time of incubated erythrocytes in the diagnosis of hereditary spherocytosis. J Lab Clin Med 1974;84:746-51.
15. Hassoun H, Vassiladis JN, Murray J et al. Characterization of the underlying molecular defect in hereditary spherocytosis associated with spectrin deficiency. Blood 1997;90:398-406.

De trombotiske mikroangiopatier

Læge Ove Juul Nielsen & afdelingslæge Lennart Friis-Hansen

OVERSIGTSARTIKEL

Rigshospitalet,
Hæmatologisk Afdeling
L4042 og Klinisk
Biokemisk Afdeling
KB3011

RESUME

De trombotiske mikroangiopatier, der omfatter erhvervet og kongenit trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom, er sjældne, oftest akut opståede sygdomme, som ubehandlet er forbundet med stor mortalitet. Relativ eller absolut mangel på det von Willebrand-faktor-kløvende enzym, *a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif* (ADAMTS13) er en central patofysiologisk defekt ved langt de fleste trombotiske mikroangiopatier. Viden om disse sygdomme er derfor vigtig for tidlig diagnostik af trombotiske mikroangiopatier og sikker adskillelse fra en række andre sygdomme med beslægtede symptomer. I det følgende gennemgås sygdommenes patofysiologi og behandling.

De trombotiske mikroangiopatier (TMA) er en gruppe klinisk patologiske syndromer, der er karakteriseret ved trombose i organernes mikrovaskulatur,

forbrugsbettinget trombopeni og mekanisk betinget ødelæggelse af erythrocytterne og som følge heraf skistocytose i det perifere blod [1]. Hovedgrupperne udgøres af trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS). Centralt for udviklingen af TMA er beskadigelse af endotelcellerne, der efterfølgende aktiveres og bliver en del af det inflammatoriske respons [1]. Den prokoagulante tilstand induceres på flere forskellige måder: De beskadigede endotelceller frigør *ultra-large* (UL) von Willebrand-faktor (vWF)-multimerer, hvilket inducerer en omfattende hyperaggregation af trombocytterne og dermed en udbredt mikrotrombose i cirkulationen. Skaden fører også til tab af endotelets fysiologiske beskyttelse mod trombose. Ydermere ses også øget adhærens af leukocytter til de beskadigede områder, aktivering af komplement og øget *shear stress* ved passage af kapilærgebetet.