

KININ GAV TROMBOCYTOPENI OCH GRANULOMATÖS HEPATIT

En tidigare helt frisk man insjuknade med återkommande feberattacker efterhand kombinerade med leverpåverkan, kräkningar och diarré. Trots omfattande utredning under ett och ett halvt år fann man ingen orsak till attackerna. Efter att misstanken uppkommit att det kunde röra sig om kininöverkänslighet genomfördes en provokation. Vid denna utvecklade patienten utöver de symtom han haft vid tidigare attacker även helt överraskande en akut trombocytopeni och leukopeni. Den kliniska bilden och leverhistologi överensstämmer med fyra tidigare rapporterade fall av kinininducerad granulomatös hepatit och flödescytometri har visat en hög titer av kininberoende trombocytantikroppar.

En 58-årig, tidigare frisk metallarbetare insjuknade i maj 1993 med återkommande feberepisoder. Vid de första attackerna hade patienten inga andra symtom än feber och frossa. Efter fyra till fem attacker tillkom kräkningar och efter ytterligare några attacker även diarré. Insjuknandet var alltid akut och patienten blev vanligen symptomfri inom ett halvt till ett dygn. Attackerna återkom med oregebundna intervall en till två gånger per månad.

De första episoderna tolkades som virusbetingade men då besvären envist

återkom gjordes en mycket omfattande infektions- och malignitetsutredning innefattande bl a gastroskopi, colonröntgen, lungröntgen, ultraljud av lever och gallvägar, datortomografi av buk och thorax, ekokardiografi, blododling och virusserologi. Den leverbiopsi som utfördes visade lätt ökad mängd lymfocyter i portazonerna; levercellerna visade varierande kärnstorlek men inga atypier. Någon förklaring till patientens besvär fann man dock inte.

På misstanken att det skulle kunna röra sig om överkänslighet för någon ting på arbetsplatsen gjordes även yrkesmedicinsk utredning. Några direkta samband fann man inte, men patienten omplacerades på försök till annan arbetsmiljö och andra arbetsuppgifter.

Attackerna tedde sig mycket likartade. Laboratoriemässigt fångade man vid upprepade tillfällen CRP-stegring varierande från 30 och ibland upp till >100 mg/l, påverkan på leverenzymerna med förhöjda nivåer av γ -GT (upp till 2,4 μ kat/l), ASAT (upp till 4,33 μ kat/l), ALAT (upp till 3,09 μ kat/l) och LD upp till 27,6 μ kat/l, normala till lätt sänkta värden för leukocyter med västerförskjuten differentialräkning och någon gång lätt sänkta trombocytantal med värden kring 120–130 $\times 10^9/l$.

Trots arbetsmiljöbytet fick patienten i september 1994 en ny feberattack. Han insjuknade denna gång, liksom de flesta gånger tidigare, nattetid. Anamnestiskt framkom nu att patienten strax före sänggåendet tagit en kinintablett, som han sedan maj 1993 då och då tagit vid behov mot myrkrypningar i vader. Någon annan medicin hade han inte tagit. Sambandet mellan kininintag och feberattackerna tedde sig först inte särskilt sannolikt, då vare sig feber eller transaminasstegring finns upptaget som biverkning i Fass. Men då någon annan förklaring inte stod till buds och patienten hade starka önskemål om att få klarlagt om kininet ändå var boven i dramat, avtalade vi om inläggning för provokation tre veckor senare.

Provokation

Patienten var under veckorna fram till den planerade inläggningen helt besvärsfri och hade vid ankomsten nor-

mala laboratorievärden, även beträffande leverstatus och trombocyter. På eftermiddagen erhöll patienten en tablett kinin å 250 mg. Ca 20 minuter herefter började han kräkas. Efter tre timmar hade temperaturen stigit till 38,5°C och patienten var takykard med pulsfrekvens 120/minut. Han kräktes under kvällen upprepade gånger och hade ett flertal diarréer. Blodtrycket sjönk från 120/70 till 90/60 mm Hg, men återhämtade sig efter intravenös vätsketillförsel. Kräkningarna och diarréerna upphörde cirka tolv timmar efter tablettingtaget, och då hade även temperatur och blodtryck normaliserats.

Laboratoriemässigt sågs redan cirka en timme efter provokationen en minskning av de vita blodkropparna från $5,0 \times 10^9/l$ till $1,5 \times 10^9/l$ och av trombocyterna från $217 \times 10^9/l$ till $87 \times 10^9/l$, samt en lätt LD-stegring från 6,1 till 7,9 μ kat/l. Påföljande morgon, ca 16 timmar efter provokationen hade LD stigit till 11,6 μ kat/l. Det totala antalet leukocyter hade nu återhämtat sig till $6,36 \times 10^9/l$, men differentialräkning avslöjade att dessa nästan enbart bestod av neutrofila granulocyter (93,3 procent) och att det framförallt var lymfocyterna som decimerats (till 2,8 procent jämfört med 39 procent före provokationen). CRP hade stigit från <5 till 93 mg/l och vi registrerade nu även ett förhöjt D-dimer på 3,0 mg/l, talande för en aktivering även av koagulation och fibrinolys.

Det mest oroväckande var dock att patientens trombocyter nu minskat till $5 \times 10^9/l$. Patienten insattes på högdossteroider och på cyklokapron. Trombocyterna låg kvar på denna mycket låga nivå under ungefär ett och ett halvt dygn, vände herefter sakta uppåt igen och normaliserades helt först efter fyra dygn. Patienten utvecklade petekier på ena armen, på båda fötterna och under benen. Några andra symtom av de låga trombocytvärdena fick han inte. Efter några dygn registrerades, liksom vid tidigare feberattacker, en övergående transaminasstegring.

Uppföljande utredning

I samband med utskrivningen remitterades patienten till dietist för genomgång av vilka drycker som kan innehåll-

Författare

EVA HORNEY

ST-läkare, medicinkliniken, Lasarettet, Karlshamn

CLAES LAGERSTEDT

med dr, medicinkliniken, Lasarettet, Karlshamn

HANS WADENVIK

docent, hematologsektionen, medicinkliniken, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

korsreaktivitet skulle erbjuda ytterligare en förklaringsmodell till sambandet mellan de kininberoende trombocytantikropparna och den inflammatoriska reaktionen i levern.

Användning av kinin

Kinin har sedan 1600-talet använts mot malaria men efter tillkomsten av effektivare och bättre tolererade syntetiska malariamedel används kinin endast vid svåra fall av klorokinresistent malaria samt vid akut pernicios malaria. Övriga godkända indikationer idag i Sverige är myotonia congenita och myotonia atrophica. Av tradition används kinin även mot nattliga vadkrämpor världen över; så även i Sverige, trots att indikationen dragits in från och med 1992. Företaget som säljer kinin kunde, på Läkeemedelsverkets begäran, ej presentera tillräcklig modern klinisk dokumentation för att kinin skulle ha effekt vid nattliga muskelkrämpor.

Denna diskussion har förts även i andra länder, och enligt McGee [20] är de vetenskapliga beläggen för kininets effekt vid muskelkrämpor mycket magra.

Kinin används även som smakämne i läskedrycker (tonic) och i vissa alkoholhaltiga drycker, t ex vermouthe. För en sensibiliserad person med kininberoende trombocytantikroppar kan mängden i sådana drycker vara tillräcklig för att utlösa en akut trombocytopeni.

Konklusioner

Vid oklara feberattacker med leverpåverkan bör man specifikt efterfråga eventuell behovsmedicinering med kinin liksom även vid återkommande oklara attacker av trombocytopeni, leukopeni, anemi, DIC- och/eller HUS-liknande syndrom.

Vid misstanke om kininöverkänslighet bör man avstå från provokation på grund av risker för mycket allvarliga reaktioner. Som alternativ finns idag metoder för att detektera kininberoende antikroppar, även om dessa ännu inte satts upp för rutinbruk [21].

Den vetenskapliga dokumentationen för kininets effekt på nattliga muskelkrämpor är mycket mager, medan rapporterna om allvarliga och till och med dödliga biverkningar är många. Vi vill därför ifrågasätta medlets användning på denna indikation.

Trombocytopenin hos vår patient orsakades av kininberoende trombocytantikroppar och leukopenin troligen av kininberoende lymfocyt- respektive granulocytantikroppar.

Mekanismen bakom bildningen av immunologiska mikrogranulom i levern skulle kunna vara endotelskada orsakad av de kininberoende trombocytantikropparna.

Litteratur

1. Katz B, Weetch M, Chopra S. Quinine-induced granulomatous hepatitis. *BMJ* 1983; 286: 264-5.
2. Mathur S, Dooley J, Scheuer PJ. Quinine-induced granulomatous hepatitis and vasculitis (letter). *BMJ* 1990; 300: 613.
3. Punukollu RC, Kumar S, Mullen KD. Quinine hepatotoxicity, an underrecognized or rare phenomenon? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1112-3.
4. Perez JA Jr, Stryker J, Arsura EL, Hewitt JM. Probable quinine-induced hepatotoxicity. *West J Med* 1994; 160: 59-60.
5. Aster RH. Quinine sensitivity: A new cause of the hemolytic-uremic syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 243-4.
7. Chong BH, Du XP, Berndt MC, Horn S, Chesterman CN. Characterization of the binding domains on platelet glycoproteins Ib-IX and IIb/IIIa complexes for the quinine/quinidine-dependent antibodies. *Blood* 1991; 77: 2190-9.
8. Maguire RB, Stroncek DF, Campbell AC. Recurrent pancytopenia, coagulopathy, and renal failure associated with multiple quinine-dependent antibodies. *Ann Intern Med* 1993; 119: 215-7.
9. Boyd IW. Nocturnal cramps, quinine, and thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1021.
10. Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Cinchona alkaloids: The bite's as bad as the bark! *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*. December, 1988.
11. Freiman JP. Fatal quinine-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1990; 112: 308.
12. Stroncek DF, Vercellotti GM, Hamerschmidt DE, Christie DJ, Shankar RA, Jacob HS. Characterization of multiple quinine-dependent antibodies in a patient with episodic hemolytic uremic syndrome and immune agranulocytosis. *Blood* 1992; 80: 241.
13. Schmitt SK, Tomford JW. Quinine-induced pancytopenia and coagulopathy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 90-1.
14. Knobler H, Levij IS, Gavish D, Chajek-Shaul T. Quinidine-induced hepatitis. A common and reversible hypersensitivity reaction. *Arch Int Med* 1986; 146: 526-8.
15. McMaster KR, Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. *Lab Invest* 1981; 44: 61-73.
16. Spearing RL, Hickton CM, Sizeland P, Hannah A, Bailey RR. Quinine-induced intravascular coagulation. *Lancet* 1990; 336: 1535-7.
17. Neahring BJ, Scott JP, Visentin GP, Gottschall JL, Aster RH. Quinine-dependent anti-endothelial cell antibodies in plasma of patients with hemolytic-uremic syndrome (HUS). *Proceeding of the 14th Congress of International Society of Thrombosis and Hemostasis*, 1993.
18. Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: a new clinical entity. *Blood* 1991; 77: 306-10.
19. Newman PJ. Phylogeny and tissue distribution of platelet antigens. In: Kunicki TJ, George JN, eds. *Platelet immunobiology-molecular and clinical aspects*. Philadelphia: JB Lipincott Company, 1989: 148-65.
20. McGee SR. Muscle cramps. *Arch Intern Med* 1990; 150: 511-8.
21. Visentin GP, Wolfmeyer K, Newman PJ, Aster RH. Detection of drug-dependent, platelet-reactive antibodies by antigen-capture ELISA and flow cytometry. *Transfusion* 1990; 30: 694-700.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Eva Horney, Vivelvägen 9, 374 51 Asarum.

Näthinneceller transplanterade på människor

Näthinneceller har nu med viss framgång transplanterats från ett försöksdjur till ett annat i bortåt tio år. De överlever och utvecklas och de kan uppfatta ljus. Av olika skäl har det varit svårt att visa om de kan utveckla kontakter med värdjuret, och detta har gjort de flesta forskare tveksamma till att försöka göra operationen på människor. Sådana försök har nu emellertid gjorts. De är av två typer: transplantationer av pigmentepitelceller och av nervceller. I båda fallen får man cellerna från 12-16 veckors aborterade människofoster (Algere et al 1994, 1995; del Cerro et al 1995, pers medd och konferensrapporter). Resultaten visar att den kirurgiska tekniken nu är tillräckligt väl utvecklad för att möjliggöra transplantationer på människor. Där emot har ännu ingen människas syn blivit entydigt bättre.

Transplantationer av pigmentepitelceller hade i november 1995 gjorts på sammanlagt 14 patienter (Algere, pers medd 1995). De led alla av någon form av degeneration av gula fläcken och deras syn var hopplöst dålig. Observationstiden är nu drygt ett år för de första patienterna, men bara helt kort (några månader) för de andra.

Nervcellstransplantationer gjordes på tre patienter i Indien i början av 1995 (del Cerro et al, konferensrapport och pers medd 1995). Dessa patienter led alla av retinitis pigmentosa och hade mycket dålig syn. Efter sex månader var synförmågan oförändrad för två patienter, medan den tredje ansåg att han såg bättre. Det saknades dock mätningar som kunde bekräfta patientens åsikt.

Frågetecknen är alltså stora kring dessa operationer. På den djurexperimentella sidan finns emellertid en nyhet av intresse. Forskargruppen kring den ansedde professor R Lund i London presenterade nyligen resultat av noga kontrollerade experiment på ärftligt blinda möss (s k rd-möss). Lund mätte djurens pupillreaktion när han lyste på dem, och kunde se en liten men entydig förbättring på möss som fått en näthinnecellstransplantation (konferensrapporter 1995). Lund är försiktig med tolkningen, men det är den typen av framsteg man vill se. Han är rimligen på rätt spår, och det är goda nyheter för patienter med retinitis pigmentosa.

Berndt Ehinger,
professor, ögonkliniken, Lund

la kinin. Fallet anmäldes till Socialstyrelsens biverkningsregister. Patienten känner sig idag mycket lättad över att ha sluppit oron för nya feberattacker och är tillbaka i fullt arbete på sin gamla arbetsplats.

Då den kliniska bilden med upprepade feberattacker kombinerade med illamående, kräkningar och måttligt förhöjda leverenzymmer väl överensstämmer med fyra tidigare rapporterade fall av kinininducerad granulomatös hepatit [1-4] beställde vi en eftergranskning av den tidigare tagna leverbiopsin. Efter det att nya snitt gjorts kunde man nu påvisa enstaka mikrogranulom (Figur 1) väl överensstämmande med den histologiska bilden i tidigare rapporterade fall [1-4].

Immunmedierad trombocytopeni är en känd biverkning av kinin och undersökning av vår patient med en flödescytometrisk teknik, utförd på serum insamlat sju månader efter provokationen, har visat en mycket hög titer av kininberoende trombocytantikroppar av IgG-natur (Figur 2).

Antikroppsmedierad trombocytopeni drabbar ca 1/1 000 av de patienter som tar kinin. Trombocytopenin kan komma redan efter några dagar, men oftast inom tre månader efter den första expositionen. Vid reexposition kommer trombocytopenin inom timmar till någon dag; samtidigt ses ofta snabbt insättande flush och frossa.

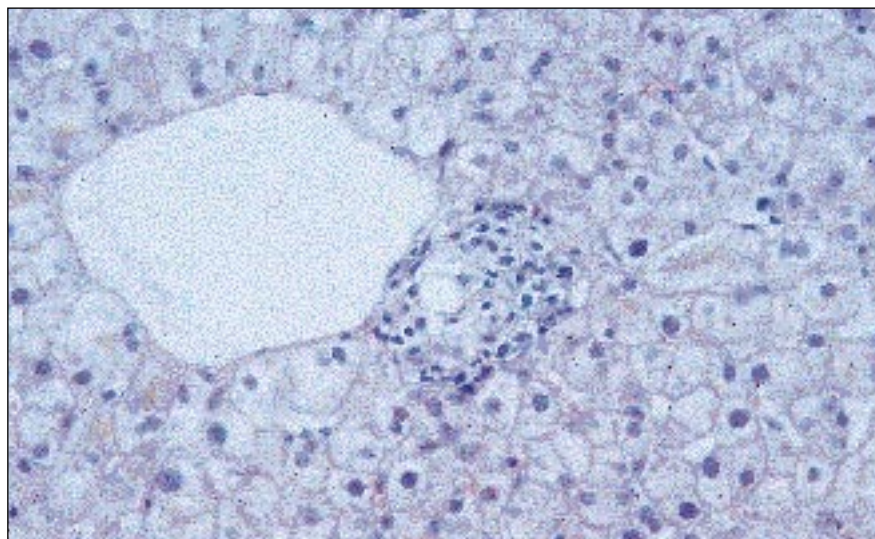
Immunologisk mekanism

Kininet binds till trombocyttan, och troligen sker i samband med detta en omkonfiguration av vissa glykoproteiner (GP) så att nya instabila, immunogena trombocytantigener bildas [5]. Dessa s k neoantigener uttrycks enbart i närvaro av kinin. De glykoproteinkomplex, som konstaterats kunna binda kininberoende antikroppar, är GP Ib/IX och GP IIb/IIIa [6, 7]. De kininberoende trombocytantikropparna finns av IgG- och IgM-typ [8].

Då man aldrig tidigare registrerat någon trombocytopeni i samband med vår patients feberattacker, bortsett från lätt sänkta trombocytal vid några tillfällen med värden kring $120\text{--}130 \times 10^9/\text{l}$, hade vi vid provokationen ingen misstanke om att han kunde ha trombocytantikroppar. Eftersom patienten alltid tillfrisknat spontant inom ett halvt till ett dygn togs aldrig blodstatus mer än vid ankomsten till sjukhuset. Troligen är detta anledningen till att man inte fångade någon mer uttalad trombocytopeni tidigare.

Kinininducerad trombocytopeni svårbehandlad men reversibel

Halveringstiden för kinin är cirka elva timmar. Den långa halveringstiden



Figur 1. Ljuskroskopisk bild av ett av de mikrogranulom som kunde påvisas efter att nya snitt gjorts av den tidigare tagna leverbiopsin. Granulomet innehåller histiocytära celler och är beläget intill en centralven (hematoxylin-eosinfärgning).

gör att det inte går att häva den antikroppsmedierade trombocytopenin snabbt. Alla trombocyter som kommer i kontakt med kininet kommer att uttrycka det annars dolda antigen som antikropparna binder in till. Av denna anledning lönar det sig inte att ge nya trombocyter då även dessa omedelbart kommer att bli utsatta för den antikroppsmedierade destruktionsen i närvaro av kinin. Trombocytinfusion kan därför endast anses indicerad om tecken på allvarlig blödning skulle uppstå.

Livshotande reaktioner och dödsfall

I Australien har den kommitté som tar emot rapporter om läkemedelsbiverkningar gjort en sammanställning av fall med kinininducerad trombocytopeni och andra icke dosberoende biverkningar av kinin [9, 10]. Enligt dessa data är kinin den fjärde mest rapporterade orsaken till droginducerad trombocytopeni. Av 75 rapporterade fall hade flera fått livshotande reaktioner, tre med dödlig utgång. Från USA finns två fall av kinininducerad trombocytopeni med dödlig utgång rapporterade [11]. Både i de amerikanska fallen och i nästan samtliga fall i den australiska rapporten var förskrivningsindikationen nattliga vadrampor.

Kinininducerad leukopeni

I ett fåtal fall med kinininducerad trombocytopeni har man även kunnat konstatera en samtidig sänkning av antalet vita och/eller röda blodkroppar. Detta har gjort att man börjat leta efter kininberoende antikroppar riktade mot andra cellinjer än trombocyter. Hittills finns tre patienter rapporterade med återkommande attacker av pancytopeni i kombination med hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) [8, 12], där man hos alla tre patienterna funnit kininberoende både erytrocyt-, neutrofil- och

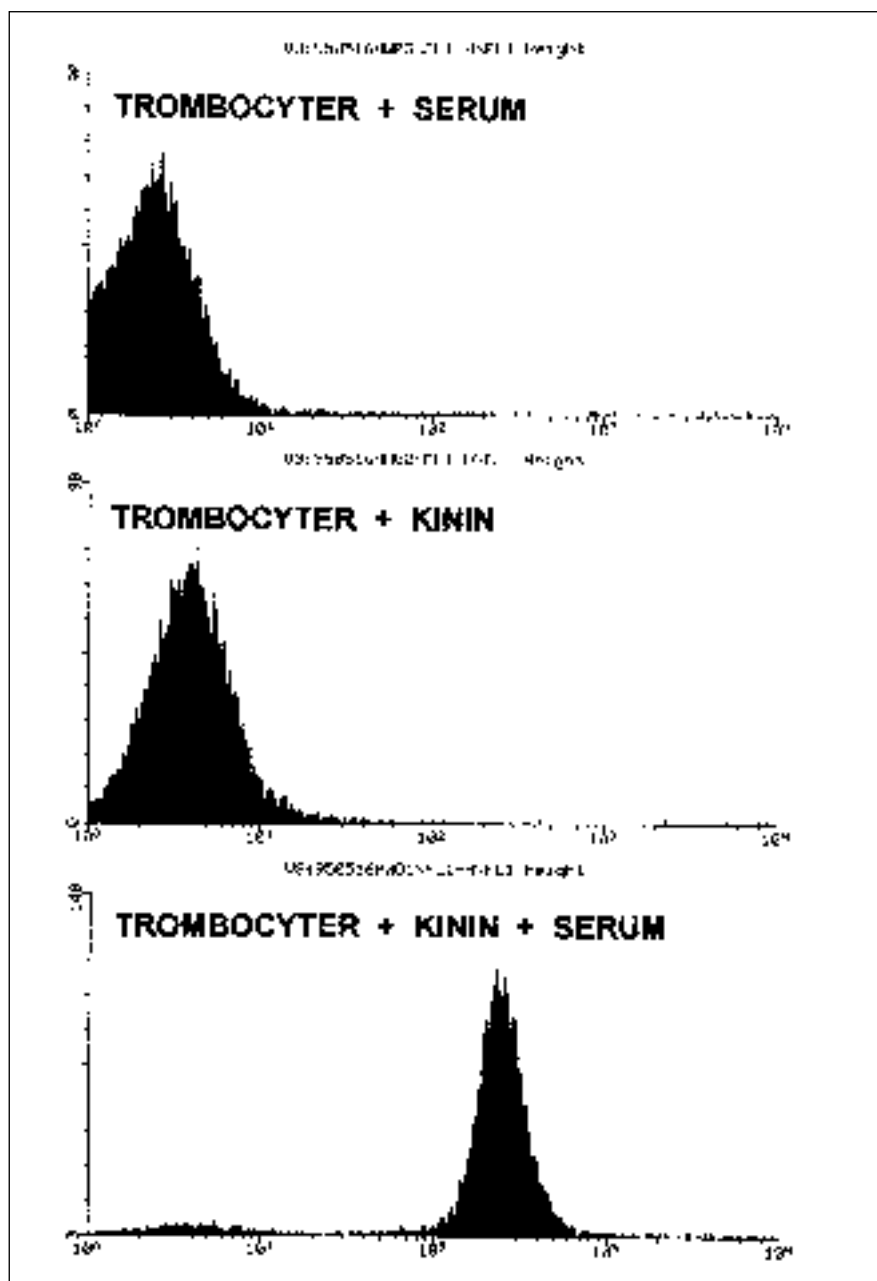
trombocytantikroppar samt i ett av fallen även lymfocytantikroppar [12].

Vi har funnit ett fall som rapporterats tidigare där kinininducerad leukopeni, liksom hos vår patient, framför allt drabbat lymfocyterna [13]. Detta fall, som rapporterades av Schmitt och Tomford i januari 1994, beskriver en kvinna med kinininducerad pancytopeni och koagulopati där de vita blodkropparna två timmar efter den provokation som genomfördes minskat från $7,8 \times 10^9/\text{l}$ till $1,1 \times 10^9/\text{l}$, varav lymfocyterna endast utgjorde $0,068 \times 10^9/\text{l}$; någon analys av kininberoende antikroppar gjordes inte [13]. Då Stronck och medarbetare utöver kininberoende trombocyt-, erytrocyt- och granulocytantikroppar även funnit lymfocytantikroppar hos sin patient [12] antar vi, i likhet med Schmitt och Tomford [13], att lymfocytopenin hos vår patient orsakats av kininberoende lymfocytantikroppar.

Samband kininberoende antikroppar-leverpåverkan?

Frågan vi ställde oss efter provokationen var om det fanns något samband mellan patientens trombocytopeni och hans leverpåverkan. I ett av de fyra tidigare rapporterade fallen av kinininducerad granulomatös hepatit registrerades, liksom hos vår patient, i samband med den akuta reaktionen en samtidig minskning av trombocyter och leukocyter [3], dock mindre uttalat än hos vår patient; trombocyterna minskade till $99 \times 10^9/\text{l}$, vita till $2,8 \times 10^9/\text{l}$. Någon analys av kininberoende antikroppar gjordes inte i detta fall.

Kinin och dess stereoisomer kinidin



Figur 2. Resultaten från den flödescytometriska bestämningen av kininberoende trombocytantikroppar. Denna teknik har tidigare utförligt beskrivits av Visentin och medarbetare [21]. I korthet innebär den att normala blodgrupp 0-trombocyter tvättas och inkuberas i en buffert innehållande 300 µM kininhydroklorid. Därefter sker inkubation med patientserum under 30 minuter. Efter ytterligare tvättningsförfarande detekteras inbundet IgG genom tillsats av fluorescinkonjugerat antisera (RbαHu IgG, Dakopatts, Danmark), och fluorescensintensiteten avläses i en flödescytometer (FACScan, Becton Dickinson, USA). Fluorescensintensiteten är angiven med en logaritmisk skala på X-axeln. Som negativ kontroll användes trombocyter som inkuberats med serum utan kinintillsats. För trombocyterna som inkuberats med patientserum och kinin registrerades en fluorescensintensitet som var ca 200 gånger starkare än den hos de negativa kontrollerna.

har ett flertal biverkningar gemensamma. Immunmedierad trombocytopeni förekommer i ungefär samma frekvens (1/1 000) och antikropparna binder in till samma glykoproteinkomplex på trombocytytan (GPIIb/IX och GPIIb/IIIa). Granulomatös hepatit är däremot mycket oftare rapporterat för kinidin än för kinin. I en retrospektiv undersökning av 90 fall av läkemedelsinducerad hepatit fann man att kinidin var den vanligaste orsaken [14]; 33 av patienterna bedömdes ha kinidininducerad granulomatös hepatit. Av dessa utvecklade sex en samtidig trombocytopeni, varav två med värden under $50 \times 10^9/l$. Dessa patienter testades inte för kinidinberoende trombocytantikroppar.

Bakgrunden till bildningen av immunologiska granulom i levern är dåligt känd. Troligen bildas antigena drog-

proteinkomplex genom att läkemedelsmolekylerna fungerar som haptener och binder till makromolekylära proteiner [15]. Att granulombildningen skulle vara immunkomplexmedierad är kanske den mest förhärskande teorin, men det finns även data som talar för att den kan vara cellmedierad [15].

Ett av de glykoproteinkomplex (GPIIIa) som en del kininberoende trombocytantikroppar binder till, finns även på endotelceller [16, 17], och data finns även som talar för att också ett GPIb-liknande protein förekommer på endotelceller [12, 18]. Mot bakgrund av detta har föreslagits att mekanismen bakom kinininducerad disseminerad intravasal koagulation (DIC) kan vara inbindning av antikroppar även till endotelceller [16]. Denna antikropps-endotelcellsreaktion kan tänkas ha förorsakat frisättning av prokoagulationsmaterial från cellerna. Vår patient fick i samband med provokationen en stegring av D-dimer till 3,0 mg/l, vilket skulle kunna förklaras av en sådan mekanism.

När det gäller bakgrunden till att en del patienter med kininberoende trombocytantikroppar utvecklar akut njursufficiens har Stroncek och medarbetare [12] föreslagit att samtidig förekomst av kininberoende granulocytantikroppar gör att granulocyter adhererar till de mycket små kärlen i njuren och ger renal dysfunktion. En annan teori är att mekanismen är densamma som Spearling föreslagit vid DIC, nämligen antikroppar som reagerar med endotelcellerna. Neahrng och medarbetare [17] har hos patienter med kinininducerat HUS funnit IgG- och IgM-antikroppar som reagerat med endotelceller, och man tänker sig utifrån detta att det kan vara en antikroppsmedierad endotel-skada som ger njurskadan.

Det finns alltså data som talar för att den gemensamma bakgrunden till att en del patienter med kininberoende trombocytantikroppar utvecklar DIC och/eller HUS kan vara antikroppsmedierad endotel-skada. Enligt dessa förklaringsmodeller kan man tänka sig att i stort sett alla organ i kroppen skulle kunna drabbas, t ex levern som hos vår patient. Någon allmänt vedertagen förklaring till mekanismen bakom bildningen av immunologiska granulom i levern finns inte, men att en antikroppsmedierad endotel-skada skulle kunna förorsaka en inflammatorisk reaktion med granulombildning förefaller troligt.

GPIIb- och GPIIIa-liknande molekyler har påvisats på ett flertal olika celler bl a i glatta muskelceller, i fibroblaster och i de vitamin A-lagrande cellerna i levern [19]. I vilken mån immunologisk korsreaktivitet förekommer mellan GPIIb/IIIa och dessa likartade glykoproteiner är hittills dåligt känt. Sådan