

Noe å lære av

Ein 53 år gammal mann med hovudverk og konsentrasjonsvanskar

Anders Vik

anders.vik@unn.no
Medisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Reidar Berntsen

Medisinsk avdeling
Helgelandssykehuset Mosjøen

Vidar Isaksen

Patologisk anatomisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Egil Haug

Hormonlaboratoriet
Aker universitetssykehus

John-Bjarne Hansen

Medisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 2649

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Ein 53 år gammal mann hadde dei siste to åra vore plaga av hovudverk, konsentrasjonsvanskar og redusert yteevne. Han klagde over irritasjon i augo og hadde også lagt merke til at augo periodevis var raude. Han tok difor kontakt med fastlegen sin.

Hovudverk og konsentrasjonsvanskar er uspesifikke symptom som kan ha samanheng med alt frå stress i ulike former til alvorleg intracerebral sjukdom. Nyoppstått hovudverk må alltid føre til at ein tar opp ei grundig sjukehistorie og gjer ei klinisk undersøking. Kvalme, brekning og variasjon gjennom døgnet er viktig å få fram. Finn ein spenning i nakkemusklatur eller nevrologiske utfall? Irritasjon og karinjeksjon i augo er også uspesifikke symptom der etiologien kan vera mangfaldig, frå lokal infeksjon til systemsjukdommar.

Pasienten var tidlegare frisk. Han brukte ingen medisinar, og han var ikkje-røykjar. Siste tida før han gjekk til legen hadde han merka kløe i huden etter varme bad. Klinisk status var normal, bortsett frå at pasienten hadde ein tydeleg raud farge i ansiktet. Blod-

prøver viste eit hemoglobinnivå på 24 g/100 ml, og han vart sendt til medisinsk poliklinikk for vidare utgreiing. På medisinsk poliklinikk var klinisk status uendra. Blodprøver viste hemoglobin 23,6 g/100 ml og hematokrit 68 % (referanseområde 38–48 %)

Pasienten har erythrocytose, dvs. auka tal erythrocyttar i blodet. Den høge hematokritverdien viser dette. Hos pasientar med jernmangel kan hematokritverdien vere høg, medan hemoglobinnivået er relativt sett lågare. Erythrocytose vert difor definert som hematokrit over øvre referansenivå.

Ein skil mellom absolutte og tilsynelatande erythrocytosar. Denne inndelinga kan gjerast på bakgrunn av måling av erythrocyttcellemasse. Dei færreste sjukehus har tilbod om dette, men cellemassen reknast uansett som auka dersom hematokritnivået er over 60 % hos menn eller over 55 % hos kvinner (1). Pasienten har difor absolutt erythrocytose.

Det er vanleg å dele dei absolutte erythrocytosane i primær, sekundær og idiopatisk form. Sekundære og idiopatiske former er vanlegast. Ved sekundær erythrocytose aukar erythropoesen som følge av auka produksjon av erythropoietin. Produksjonen av erythropoietin skjer hovudsakleg i nyrene, men levera bidrar også. Lunge- og hjartesykje som gjev hypoksi er vanlegast, men nyresjukdom, leversjukdom og einskilde svulstypar kan og føre til auka produksjon av erythropoietin. I tillegg kan sjeldne medfødde tilstandar, som autonom høg produksjon av erythropoietin, lågt nivå av 2,3 difosglyserat og mutasjonar i genet til hemoglobin, føre til sekundær erythrocytose.

Primære erythrocytosar er sjeldne. Det er skildra to former: polycythaemia vera og mutasjon i erythropoietinreseptoren som gjer at reseptoren blir konstitutivt aktiv. Dette fører til kontinuerleg stimulering av erythropoesen. Nokre pasientar med absolutt erythrocytose som ikkje kan klassifiserast som primær eller sekundær får diagnosen idiopatisk erythrocytose.

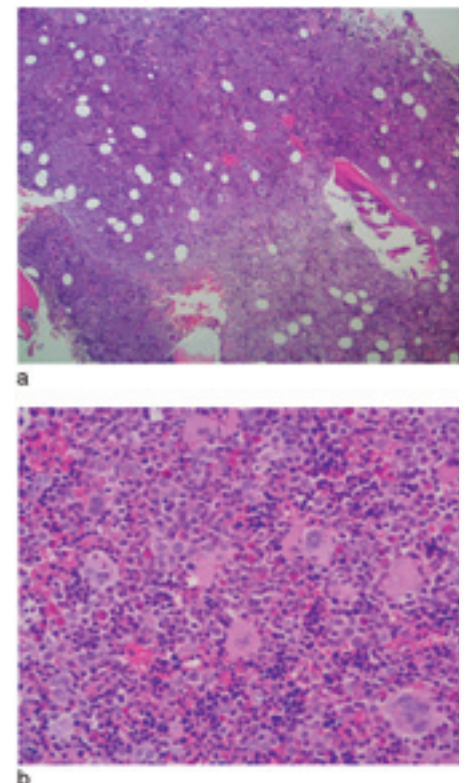
Pasienten hadde leukocyttar på $13,0 \cdot 10^9/l$, blodplater på $412 \cdot 10^9/l$ ($150\text{--}450 \cdot 10^9/l$), MCV 64 fl ($76\text{--}97$ fl), MCH 20 pg ($27\text{--}34$ pg) og vitamin B₁₂ 339 pmol/l ($150\text{--}580$ pmol/l). Leverprøver, elektrolytt-, albumin- og kreatininnivåa var alle i normalområdet.

Ultrafyndundersøking av buken og røntgen thorax viste normale funn, og lungefunksjonen var også normal. Blodutstryk viste anisocytose, lett venstreforskyvning av nøytro-

file granulocyttar med 11 % stavforma og 61 % segmentforma, 22 % lymfocyttar, 2 % monocytter, 4 % eosinofile granulocyttar. Sternalmargutstryk viste hypercellulær marg – rikeleg med megakaryocyttar, 60 % myelopoese med normal utmodning, 25 % normoblastisk erythropoese, 13 % lymfocyttar og 2 % plasmaceller.

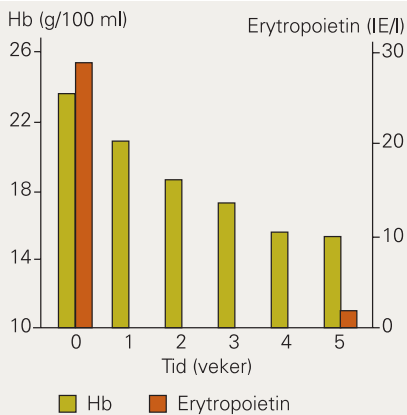
Beinmargsbiopsi viste hypercellulær marg med trilineær hyperplasi (fig 1), og margen var tom for jern. Cytogenetisk undersøkelse av beinmargaspirat viste ingen klonale kromosomavvik.

Det var ingen haldepunkt for å tru at pasienten hadde ein sekundær erythrocytose, men hadde han primær erythrocytose? Diagnosekriteria for polycythaemia vera er vist i ramme 1 (2). Eit sett av hovudkriterium og underkriterium må oppfyllest for å kunne stille diagnosen. Pasienten vår oppfylte to hovudkriterium (erythrocyttcellemasse og fråvær av årsaker til sekundær erythrocytose) og to underkriterium (leukocytose og trombocytose) for diagnosen.



Figur 1 a) Hypercellulær beinmarg, cellularitet rundt 95 % b) Trilineær hyperplasi med auka mengde megakaryocyttar, livleg myelopoese og erythropoese

Figur 2



Endring i konsentrasjonen av hemoglobin og erythropoietin over tid hos ein pasient med polycythaemia vera som hadde svært høg hemoglobinkonsentrasjon. Pasienten fekk behandling med veneseccio

Oksygenmetning under 92 % kan indikere ein kausal samanheng med absolutt erythrocytose. Hos røykjarar må karboksyhemoglobin målast og trekkjast frå for å gje korrekte oksygenmetning. Det er viktig å spørje pasienten om symptom som kan tyde på søvnapné syndrom, då fall i oksygenmetning nat tetid kan føre til erythrocytose. Vert dette ikkje fanga opp, kan pasienten feilaktig bli plassert i gruppa idiopatisk erythrocytose.

Beinmargaspirasjon/-biopsi bør gjerast hos alle med absolutt erythrocytose der etiologien er uklar. Funnet hos pasienten vår er

Ramme 1

Foreslåtte diagnostiske kriterium for polycythaemia vera

- A1 Auka erythrocyttcellemasse (> 25 % over gjennomsnittleg predikert verdi, eller hematokrit ≥ 60 % hos menn eller 56 % hos kvinner)
- A2 Ingen årsaker til sekundær erythrocytose
- A3 Palpabel splenomegali
- A4 Klonal markør, dvs. erverva unormal karyotype
- B1 Trombocytose (> 400 · 10⁹/l)
- B2 Nøytrofil leukocytose (> 10 · 10⁹/l, > 12,5 · 10⁹/l hos røykarar)
- B3 Splenomegali påvist ved ultralydundersøking
- B4 Redusert serum-erythropoietin eller karakteristisk BFU-E vekst
- Diagnosen polycythaemia vera stillast på grunnlag av ein av desse kombinasjonane:
 - A1 + A2 + A3 eller A4
 - A1 + A2 + to av B-kriteria

typisk for polycythaemia vera. Cytogenetisk undersøking med påvising av avvik kan ha prognostisk verdi og er foreslått som eit kriterium for diagnosen (ramme 1).

Diagnosen polycythaemia vera vart stilt. Pasienten vart sett på Albyl E 160 mg dagleg, og det vart starta med veneseccio, i starten 450 ml to gonger i veka. I løpet av ein måned fall hemoglobinnivået til 15,7 g/100 ml og hematokritverdien til 48%. Symptoma forsvann, med unntak av hudkløen.

Denne pasientgruppa er utsett for både arteriell og venøs trombose i alle delar av karsystemet, men mest utsett for perifer arteriolar og cerebrale og abdominale kar. Det har lenge vore kjent at mikrovaskulære komplikasjonar som erytromelalgi (brennande smerte og erytem i hender og føtter) og okulær migrene kan forebyggjast med acetylsalisylsyre. Bruk av acetylsalisylsyre til pasientar med polycythaemia vera for å forebyggje trombose i større kar har vore omdiskutert. Ein tidlegare studie kor ein nytta ein svært høg dose av acetylsalisylsyre (900 mg) gav høg frekvens av gastrointestinal blødning (3). Det er nyleg publisert ein studie som viser at det er trygt å gje låg dose acetylsalisylsyre (100 mg/døgn) som primærprofylakse mot trombose (4).

Serumnivå av erythropoietin ved første konsultasjon på medisinsk poliklinikk var 29,0 IE/l (1,3–21,5 IE/l).

Diagnosekriteria for polycythaemia vera er vist i ramme 1 (2), og redusert serum-erythropoietin er oppført som eit b-kriterium. Diagnosen polycythaemia vera er etter det som blir hevda i fleire artiklar berre aktuell hos pasientar med låg eller normal serumkonsentrasjon av erythropoietin (5–7).

Det høge serumnivået av erythropoietin fekk vi svar på etter nokre veker, og det førte til at vi byrja å tvile på om diagnosen var rett. Kunne pasienten i tillegg ha ein sekundær årsak til erythrocytose som vi hadde oversett?

Kontroll av erythropoietin fem veker etter oppstart med veneseccio viste at konsentrasjonen hadde falle til 2,2 IE/l (fig 2). Pasienten fekk utført veneseccio ved behov, og målet var ein hematokritverdi på under 45%. Så lenge hematokrit låg på dette nivået hadde pasienten lite plager. Plasma-jern var 2 µmol/l (11–30 µmol/l), ferritin 5 µg/l (14–400 µg/l), MCV 58 fl (76–97 fl) og TIBC 75 µmol/l (48–83 µmol/l). Urinsyre og leverprøver var i normalområdet. Ny måling av erythropoietin etter 1,5 år viste også ein verdi i nedre del av normalområdet (5,4 IE/l).

Veneseccio er hovedpilaren i behandlinga av polycythaemia vera. Hematokritverdien bør vere under 45 % hos menn og under 42 %

hos kvinner. Pasienten har jernmangel, som bidrar til å redusere serumnivået av hemoglobin. På grunn av auka cellenedbryting er pasientane utsette for urinsyregikt. Myelosuppressiv behandling i tillegg er aktuelt for pasientar med særskilt høg risiko for trombose eller som utviklar progredierende splenomegali, hepatomegali eller trombocytose. Bakgrunnen for organomegalien er ekstramedullær hematopoese. Pasienten vår har ikkje fått anna behandling enn veneseccio og acetylsalisylsyre. Trombose er den hyppigaste livstrugande komplikasjonen ved denne sjukdommen, men ein del av pasientane vil utvikle akutt myelogen leukemi (ca. 10 %) eller sekundær myelofibrose ved beinmargssvikt (ca. 20 %). Akvagen kløe er eit plagsomt symptom hos nokre pasientar. Bruk av relativt kaldt vatn og frottering ved tørking kan dempe problemet. Antihistamin kan ha effekt, og ved indikasjon for myelosuppressiv behandling er det rapportert at interferon kan vere eit godt val ved samtidig intraktabel kløe (2).

Diskusjon

Det uvanlege hos pasienten vår var svært høg hemoglobinkonsentrasjon kombinert med det høge serumnivået av erythropoietin på diagnosetidspunktet. Kunne hemoglobinkonsentrasjonen i seg sjølv føre til hypoksi og stimulere produksjonen av erythropoietin? Det er vist at oksygentransporten varierer med viskositeten i blodet. Transporten er mest effektiv ved eit hematokritnivå på rundt 40 %, medan oksygentransporten fell både ved høge og låge hematokritverdiar (8). Ved polycythaemia vera er det totale blodvolumet auka, og den totale oksygentransporten er difor høg (8). Pasientar med polycythaemia vera og trombocytose er utsette for trombosering i mikrosirkulasjonen, og aterosklerose kan gje risiko for vevshypoksi (9).

Sannsynleg mekanisme for den høge serumkonsentrasjonen av erythropoietin er vevshypoksi i nyrene. Høg hematokritverdi med høg viskositet har truleg gitt redusert oksygentilførsel til nyrene, då serumkonsentrasjonen av erythropoietin fall etter kvart som hematokritverdien vart seinka.

Konsentrasjon av serum-erythropoietin var ikkje med i dei første kriteria for diagnosen polycythaemia vera på grunn av måletekniske vanskar (10). Erythropoietin vert nå målt med spesifikke immunologiske metodar. Hos pasienten vår blei erythropoietin målt med ein metode der erythropoietin bind seg til to ulike spesifikke erythropoietinantistoff (Immulate 2000). Verken medikament eller stoff som strukturelt liknar på erythropoietin interfererer med analysen. Ved hemolyse eller icterus blir serumkonsentrasjonen for låg. Målemetoden er difor i dag like sikker som andre hormonmålingar.

Det totale blodvolumet er auka ved polycythaemia vera, men ofte er plasmavolumet litt redusert (8). Albuminnivået var på dia-

gnosetidspunktet 41 g/l, kreatininnivået var 73 µmol/l. Då hematokritverdien var redusert til 48% ein måned seinare, var kreatininnivået 83 µmol/l medan albuminnivå var 44 g/l, dvs. ingen større endring. Ein eventuell reduksjon av plasmavolumet kan ikkje forklare den høge konsentrasjonen av serum-erythropoietin hos pasienten vår samanlikna med nivået ved normal hematokrit.

Kasuistikken viser at samtidig høgt nivå av erythropoietin og hemoglobin ikkje alltid utelukkar diagnosen polycythaemia vera.

Manuskriptet ble godkjent 14.10. 2004.

Litteratur

1. Ferrant A. What clinical and laboratory data are indicative of polycythemia and when are blood volume studies needed? *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36: 151–4.
2. Pearson TC, Messinezy M, Westwood N et al. A polycythemia vera update: diagnosis, pathobiology, and treatment. *Hematology*, 2000: 51–68.
3. Tartaglia A, Goldberg J, Berk PD et al. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol* 1986; 23: 172–6.
4. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350: 114–124.
5. Birgegård G, Wide L. Serum erythropoietin in the diagnosis of polycythaemia and after phlebotomy treatment. *Br J Haematol* 1992; 81: 603–6.
6. Messinezy M, Westwood NB, Woodcock SP et al. Low serum erythropoietin: a strong diagnostic criterion of primary polycythemia even at normal haemoglobin levels. *Clin Lab Haematol* 1995; 17: 217–20.
7. Remacha AF, Montserrat I, Santamaria A et al. Serum erythropoietin in the diagnosis of polycythemia vera. A follow-up study. *Haematologica* 1997; 82: 406–10.
8. Means RT. Polycythemia: erythrocytosis. I: Lee GR, Foerster J, Lukens J et al, red. *Wintrobe's Clinical hematology*. 10. utg. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999: 1538–54.
9. van Genderen PJ, Michiels JJ. Erythromelalgia: a pathognomonic microvascular thrombotic complication in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 357.
10. Wassermann LR. The management of polycythemia vera. *Br J Haematol* 1971; 21: 371–6.

Kommentar

Polycythaemia vera

Polycythaemia vera har tradisjonelt vært rubrisert i diagnosegruppen kroniske myeloproliferative sykdommer sammen med essensiell trombocytose, primær myelofibrose og kronisk myelogen leukemi (1). Den siste står i en særstilling fordi den er definert ved en klonal markør; t(9;22)(q34;q11).

Vi mangler en klinisk anvendelig klonal markør for å identifisere og skille polycythaemia vera, essensiell trombocytose og primær myelofibrose fra hverandre. De kliniske manifestasjonene ved disse sykdommene er heterogene, og fenotypene overlapper i stor grad. Å fastsette diagnosen ved kronisk myeloproliferativ sykdom er derfor ofte vanskelig. Samtidig er en diagnostisk avklaring viktig for valg av behandling. Som et hjelpemiddel i diagnostikken av de ulike kroniske myeloproliferative sykdommene har Polycythaemia Vera Study Group utarbeidet diagnostiske kriterier for hver av dem (2). Kriteriene for polycythaemia vera er gjengitt i ramme 1 i Vik og medarbeideres artikkel. En modifisert versjon er nylig publisert av WHO (3).

Vik og medarbeidere beskriver en pasient som ifølge de diagnostiske kriteriene hadde polycythaemia vera. Etter hvert begynte de å tvile på diagnosen pga. overraskende funn av høyt serum-erythropoietinnivå ved diagnosetidspunktet. Dessverre ble ikke funnet verifisert i en ny prøve før behandling, og senere ble

lavt nivå av serum-erythropoietin, som forventet, funnet i to prøver.

Serum-erythropoietin har nylig vært validert i en studie av 241 pasienter med polycythaemia vera, sekundær erythrocytose og idiopatisk erythrocytose (4). Lavt serum-erythropoietin (under nedre normalgrense) hadde høy spesifisitet for polycythaemia vera (97,8%), men sensitiviteten var lav (65,6%). Dette arbeidet viste også at erythropoietin er normalt regulert ved polycythaemia vera. Man fant lavest erythropoietinnivå hos dem med mest uttalt erythrocytose, og erythropoietinnivået tenderte til å stige etter at effektiv behandling var i iverksatt, helt i tråd med Vik og medarbeideres observasjon. Normal regulering av erythropoietinproduksjonen ved polycythaemia vera er en forutsetning for at Vik og medarbeideres forklaring på pasientens høye erythropoietinkonsentrasjon ved diagnosetidspunktet skal være plausibel.

Andre moderne diagnostiske hjelpemidler, som klonogene cellekulturprøver, påvisning av c-mpl-dysfunksjon eller overekspresjon av mRNA for PRV-1 (polycythaemia rubra vera-1) synes også å ha høy diagnostisk spesifisitet for kronisk myeloproliferativ sykdom, men i likhet med serum-erythropoietin er dessverre ikke sensitiviteten like god, og metodene skiller heller ikke mellom polycythaemia vera, essensiell trombocytose og primær myelofibrose.

Felles for disse nye diagnostiske hjelpemidlene er at et «positivt» funn er til stor diagnostisk hjelp, men at et «negativt» funn ikke utelukker kronisk myeloproliferativ sykdom. Kasuistikken viser dette til fulle.

Geir E. Tjønnfjord

geir.tjonnfjord@rikshospitalet.no
Seksjon for blodsykdommer
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Manuskriptet ble godkjent 2.3. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Vardiman JW, Brunning RD Harris NL. Chronic myeloproliferative diseases: introduction. I: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al, red. *WHO classification of tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001: 17–9.
2. Michiels JJ, Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Thrombosis Hemostasis* 1997; 23: 339–47.
3. Pierre R, Imbert M, Thiele J et al. Polycythemia vera. I: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al, red. *WHO classification of tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press, 2001: 32–4.
4. Mossuz P, Girodon F, Donnard M et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004; 89: 1194–8.