

## Noe å lære av

## En 40 år gammel kvinne med anemi

**Odd Kildahl-Andersen**

Medisinsk avdeling  
Hålogalandssykehuset Harstad  
9480 Harstad

**Ketil Thorstensen****Erling Sagen**

Avdeling for medisinsk biokjemi  
St. Olavs Hospital

**Inger Marie Dahl**

Hematologisk seksjon  
Medisinsk avdeling  
Universitetssykehuset Nord-Norge

**Geir Tjønnfjord**

Seksjon for blodsykdommer  
Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen  
på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Delvis basert på et korrespondanseinnlegg  
i *European Journal of Haematology* (1)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 2960

Se også kunnskapsprøve  
på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

*En 40 år gammel kvinne ble innlagt i medisinsk avdeling til utredning for anemi (1). Hun hadde tidligere vært frisk, men hadde de siste månedene før innleggelsen følt seg tiltakende slapp og tungpustet. I en periode hadde hun hatt rikelige og langvarige menstruasjoner. Av egen lege hadde hun fått jerntabletter, men hadde likevel Hb 6,8 g/100 ml.*

*Ved innleggelsen var pasienten i noe redusert allmenntilstand, blek, men med uanstrengt respirasjon. Organstatus var normal, bortsett fra at man mente å kunne palperere uterus. Blodprøvene viste følgende verdier: Hb 6,5 g/100 ml, leukocytter  $6,0 \cdot 10^9/l$ , trombocytter  $327 \cdot 10^9/l$ , SR 10 mm, ferritin 7 µg/l, MCV 78 fl, LD 332 U/l (referanseverdi 150–450 U/l (2)) og bilirubin 8 µmol/l. Direkte antiglobulintest var negativ, og ved senere undersøkelse var haptoglobinkonsentrasjonen normal. Verdiene for vitamin B<sub>12</sub> og folinsyre var normale, og blodutstryk viste forandringer forenlig med jernmangel. Urinen var fysiologisk.*

Det var nyttårshelg og ytterligere utredning ble derfor utsatt. Hun fikk to enheter SAGMAN-erytrocytter og ble utskrevet med p-piller og jerntilskudd med avtale om kontroll ved medisinsk poliklinikk for utredning. Hun ble på bakgrunn av sykehistorien henviset til gynekologisk undersøkelse.

*To uker senere ble det gjort øvre endoskopi med normale funn. Det ble tatt tynntarmsbiopsier, som var normale, og det ble ikke påvist matvareantistoffer. Hb var 7,8 g/100 ml. Peroral jernbelastningsundersøkelse viste at serum-jern før belastning var  $< 2 \mu\text{mol/l}$  og etter jerninntak 28 µmol/l. Det ble ikke påvist blod i avføringen. Tre uker senere var Hb 5,7 g/100 ml. Hun ventet fortsatt på time hos gynekolog, men fortalte at menstruasjonene var blitt mer normale og umulig kunne forklare den fallende hemoglobinverdien.*

Det var merkelig at hun utviklet økende anemi mens hun inntok jern og hadde normalt jernopptak. Hun var igjen behandlingstremende, og i valget mellom blodtransfusjoner og jerninjeksjoner ble det siste valgt. Det ble gitt tre ukentlige injeksjoner i sju uker og hemoglobinverdien steg til 8,8 g/100 ml og ferritinverdien steg til 36 µg/l. Imidlertid falt begge verdiene raskt etter dette, og det var klar indikasjon for å gå videre i utredningen. Pasienten hadde åpenbart et stort og vedvarende jerntap, men man hadde ingen klar formening om hvor pasienten tapte jern.

*Fire måneder etter første innleggelse ble det tatt beinmargsbiopsi og beinmargsutstryk, som begge viste moderat hyperplasi av alle tre cellelinjer og betydelig økning av de mest umodne forstadier i erytropoesen. Forandringene kunne imidlertid være reaktive. Det ble ikke sett jern i preparater farget med kaliumferrocyanid, og det ble ikke sett ringsideroblaster. Jernbelastningen ble gjentatt og var normal. Nye prøver med hensyn til blod i avføringen var positive etter 2–5 sekunder. Under en senere kortvarig innleggelse fikk hun tre enheter SAGMAN-erytrocytter, og ved utskrivningen var Hb 8,6 g/100 ml og ferritin 5 µg/l. Det ble utført røntgen colon, koloskopi og røntgen tynntarm med sonde, og alle undersøkelsene viste normale funn.*

Tynntarmsundersøkelsen er ikke en fullgod undersøkelse på linje med endoskopi når det gjelder å påvise blødningskilde. Vurderin-

gen av videre tiltak var svært vanskelig, og det var et stort mysterium hvorfor hun stadig hadde uttalt jernmangel. Pasienten ble drøftet med spesialister ved et universitetssykehus. Det ble foreslått å gi en ny serie med parenteralt jern for deretter å fortsette med vedlikeholdsbehandling med samme jernpreparat.

*Under behandlingen med jern gitt intramuskulært steg ferritinverdien fra 5 µg/l til 23 µg/l og hemoglobinverdien fra 5,9 g/100 ml til 10,9 g/100 ml, og hun skiftet til inntak av jerntabletter. Da falt imidlertid hemoglobinverdien til 5,6 g/100 ml og ferritinverdien til 10 µg/l. Hun fikk derfor blodtransfusjoner. I tillegg fikk hun igjen jerninjeksjoner, men disse tiltak ga over tid ingen vesentlig bedring av hennes blodverdier.*

Et knapt år etter første innleggelse hadde man ikke funnet årsaken til pasientens jernmangel. På dette tidspunkt hadde hun i tillegg til blodtransfusjoner og inntak av jerntabletter fått ca. 4 g jern som injeksjoner. I den histologiske beskrivelsen av beinmargsbiopsien sto det at bildet var forenlig med jernmangel, men det var også gitt en viss åpning for andre tilstander. Under mistanke om myelodysplastisk syndrom (MDS) av type refraktær anemi (RA) eller type refraktær anemi med blastøkning (RAEB-1, WHO-klassifikasjonen (3)) ble det gjort en ny beinmargsbiopsi etter at beinmargsutstryk hadde vist 5–6 % blaster, men ingen myelodysplastiske forandringer.

*Beinmargsbiopsien, som ble tatt sju måneder etter den første biopsien, viste hyperplastisk beinmarg med forandringer forenlig med myelodysplastisk syndrom type RA eller RAEB-1, men ut fra tidligere påvist blasttall i beinmargsutstryk kunne det være RAEB-1. Det sås intet fargbart jern i beinmargen. I henhold til protokoll for å stille diagnosen myelodysplastisk syndrom ble det tatt en ny biopsi to måneder senere. Histologisk undersøkelse viste forandringer forenlig med myelodysplastisk syndrom av type refraktær anemi. Under opphold ved et universitetssykehus ble det foretatt immunfenotyping av perifer blod og beinmargaspirat, begge var normale. Ved cytogenetisk undersøkelse ble det ikke funnet kromosomale avvik.*

*Vel ett år etter symptomdebut hadde transfusjonsbehovet økt med opptil tre-fire enheter erytrocytter hver tredje uke. Ferri-*

tinverdiene forble lave, 4–6 µg/l før transfusjon og 7–13 µg/l etter transfusjon. Serum-jernnivået var alltid under normalnivå, transferrinnivået var moderat forhøyet, konsentrasjonen av retikulytter, trombocytter og leukocytter var i normalnivå, men erytropoietinkonsentrasjonen i serum var markert forhøyet til 1 084 U/l.

Myelodysplastisk syndrom skulle kunne forklare vår pasients anemi, men jernmangel ses vanligvis ikke ved denne tilstanden. Pasienter med dette syndromet har vanligvis tegn til jernoverskudd. Vår pasient burde ha utviklet en viss grad av hemosiderose etter multiple transfusjoner og parenteral tilførsel av jern. Det er ikke mange årsaker til jerntap av en slik størrelsesorden som hos denne pasienten. Det gjensto derfor bare to mulige forklaringer, venesection, som kunne vært en mulighet, ble vurdert, men etter hvert med stor sannsynlighet utelukket, og jerntap i urinen, men litteraturen ga ingen støtte for en slik hypotese. Normalt finnes kun minimale jernmengder i urinen.

*Det ble fortsatt ikke påvist hemoglobin i urin, men farging av hemosiderin i urinsediment var ikke blitt gjort på dette tidspunkt. To urinprøver tatt med tre ukers mellomrom inneholdt usannsynlig store mengder jern, 805 mg/l og 395 mg/l. Noe senere ble det tatt en rekke urinprøver til jernbestemmelse, før transfusjon, under transfusjon og de påfølgende dager. Verdien før transfusjon var 3,5 mg/l, under transfusjon 1 256 mg/l og deretter fallende verdier. For å utelukke kontaminasjon ble det noe senere tatt kate-terprøver med funn av sterkt forhøyet jernverdi i urinen. Tre ulike testmetoder ble benyttet ved laboratoriet som utførte urin-analysene.*

Det var ingenting å finne i litteraturen om økt jernutskilling i urinen i den størrelsesorden som vår pasient hadde. I miljøene som var involvert i utredningen, var vantro og skepsis til dels svært synlig og hørbar. Imidlertid så vi ingen grunn til å tvile på at vi her sto overfor den første pasienten som fikk diagnosen jernmangelanemi på grunn av eksessivt jern i urinen.

På bakgrunn av de funn som var gjort, ble det bedt om revisjon av beinmargsbiopsiene, noe som ble utført ved to patologisk-anatomiske institusjoner. De konkluderte med erytroid hyperplasi med noe økning i umodne former. Diagnosen myelodysplastisk syndrom ble derfor etter hvert frafalt.

*Pasienten har senere vært utredet på høy medisinsk nivå, bl.a. med nyrebiopsi som viste lettgradig benign nefrosklerose og fokal nodal glomerulosklerose. Det kunne ikke påvises hemosiderin i jernfarget urinsediment. Man fant at jernet ikke er proteinbundet slik man ser det ved paroksysmal nokturn hemoglobinuri og paroksysmal kulde-*

*hemoglobinuri. Det ble ikke funnet noen forklaring på den store jernutskillingen i urinen. Tilfellet har også vært presentert på hematologiske kongresser for eksperter på jernmetabolisme uten at noen har kommet med forklarende innspill.*

*Pasienten har nå i noen år fått ulike jernpreparater intravenøst, og alle gir betydelig økt jernutskilling i urinen uten vesentlige forskjeller mellom preparatene. Det har gitt noe redusert transfusjonsbehov, og hun får blodtransfusjoner med jevne mellomrom. Bortsett fra Hb, MCV, MCH, ferritin, serum-jern og erytropoietin er blodprøvene normale.*

## Diskusjon

Vanligvis er ikke utredning av anemi noe stort diagnostisk problem, men ved mange sykdommer er anemi en følgetilstand og kan slik prege sykdomsbildet så mye at det tar en tid før selve grunnsykdommen oppdages. Det er viktig å kunne fastslå om en anemistilstand er sekundær slik at man kan gå videre i utredningen for å finne en underliggende sykdom. Hos vår pasient var dette bare delvis en aktuell problemstilling, da det tidlig ble klart at jernmangel var årsaken til pasientens anemi.

Vanligvis gir anamnese og klinisk undersøkelse holdepunkter for å anta at en pasients anemi skyldes jernmangel (4). I noen tilfelle tillater man seg å behandle med jern peroralt uten videre utredning. Yngre norske kvinner som har hatt kraftige menstruasjonsblødninger gjennom lengre tid, men som ellers virker friske, gir man jern og kontrollerer hemoglobinnivået etter noen uker. En normalisering av hemoglobinverdien bekrefter vanligvis diagnosen jernmangelanemi. Dette behandlingsforsøket ble også gjort med vår pasient før første innleggelse, men det forventede resultat uteble.

Hemolytisk anemi, folinsyremangel og vitamin B<sub>12</sub>-mangel var allerede tidlig i forløpet uaktuelle problemstillinger. Fordi det ikke var tegn til blod i urinen og ikke omtalt andre åpenbare blodtap i sykehistorien, gjensto det å utrede eventuell gastrointestinal blødning. Det var påvist spor av blod i avføringen, men ikke på noe tidspunkt var det holdepunkt for betydelig blodtap i gastrointestinaltractus. Vedvarende blødning vil etter noen tid gi jernmangel. Ved øvre og nedre endoskopi og røntgen tyntarm med sonde kunne ingen blødningskilde påvises. Det var heller ingen holdepunkter for noen form for malabsorpsjon hos pasienten.

Da urinen var det eneste som gjensto å undersøke i jakten på jernet som bare ble borte på uforklarlig vis, medførte den påviste årsaken til pasientens jernmangelanemi egentlig en helt annen og ny problemstilling, som var fremmed for oss. De ulike instanser i inn- og utland som har vært konsultert, har ikke kunnet gi noen fullgod forklaring på funnene hos vår pasient.

Man har vurdert muligheten for dysfunk-

sjon hos transferrinmolekylet pga. et mikroheterogent transferrinmolekyl med atypisk sialsyreinnhold. Renal tubulær acidose har også vært vurdert. Det har også vært postulert at tilstanden kunne være arvelig, da det finnes slike tilstander som manifesterer seg først senere i livet. Familieanamnesen er imidlertid negativ i så henseende. Det er også tenkelig at jern bindes til en ikke-identifisert proteinkomponent i det retikuloendoteliale system for deretter å filtreres i urinen. Proteinmengdene i urinen har imidlertid vært svært lave, og noe sikkert jernbindende protein er ikke blitt avdekket.

Jern i urinen er hos friske personer normalt sett under 0,1 mg per døgn. Dette utgjør mindre enn 10 % av den jernmengden kroppen skiller ut i løpet av et døgn. Ved intravaskulær hemolyse kan man finne verdier på 3–11 mg i døgnet (5). Hos pasienter med innsatt mekanisk hjerteventil er det blitt funnet verdier opptil 10,8 mg (6). Økte mengder jern i urinen er også funnet hos pasienter med hemokromatose (7) og nefrotisk syndrom (8).

Den tilgrunnliggende årsak til jernmangelanemi hos vår pasient er uløst, og det arbeides fortsatt med å løse gåten. Jern i urinen som forårsaker anemi, må imidlertid være noe som forekommer så ekstremt sjelden at det etter vår mening rutinemessig ikke skal tas med i betraktning ved utredning av pasienter med anemi.

## Litteratur

1. Kildahl-Andersen O, Dahl IM, Thorstensen K et al. Iron deficiency anemia in a patient with excessive urinary iron loss. Eur J Haematol 2000; 64: 204–5.
2. Urdal P, Bolann B, Marstein S et al. Oppdaterte referanseintervaller for klinisk-kjemiske komponenter. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 11: 1515–7.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. World Health Organisation classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2001.
4. Umbreit J. Iron deficiency: a concise review. Am J Hematol 2005; 78: 225–31.
5. Sears DA, Andersen PR, Foy AL et al. Urinary iron excretion and renal metabolism of haemoglobin in haemolytic disease. Blood 1966; 28: 708–25.
6. Roeser HP, Powell LW. Urinary iron excretion in valvular heart disease and after heart valve replacement. Blood 1970; 36: 785–92.
7. Finch SC, Finch CA. Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. A. Iron metabolism in hemochromatosis. Medicine 1955; 34: 381–430.
8. Wiltink WF, van Eijk HG, Bobeck-Rutsaert MM et al. Urinary iron excretion in nephrotic syndrome. Acta Haematol 1972; 47: 269–76.

*Manuskriptet ble mottatt 10.11.2005 og godkjent 8.6.2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.*