

En 50 år gammel kvinne med høyt hemoglobinnivå og jernmangel

Høyt hemoglobinnivå med erythrocytose er en vanlig årsak til utredning. Vi presenterer en kvinne som samtidig hadde jernmangel, høy erythropoietinverdi og funn av monoklonale plasmaceller i beinmargsbiopsi. Utredningen for å finne årsaken til dette sammensatte sykdomsbildet ble svært omfattende.

Se kommentar side 1881 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 50 år gammel kvinne ble henvist til medisinsk poliklinikk for utredning av høyt nivå av hemoglobin (Hb). Primærlegen hadde ved flere anledninger i løpet av to måneder påvist verdier høyere enn 17,0 g/100 ml. Samtidig forelå det lavt ferritinnivå og lavt gjennomsnittlig cellevolum i de røde blodcellene (MCV-verdi), men det var ikke målt erytrocyttvolumfraksjon (EVF).

Hun hadde 32 år tidligere blæremola og ble operert med fjerning av et ovarium. Det ble da gitt kjemoterapi i form av flere kurer med metotreksat og aktinomycin-D. Hun hadde menstruasjoner frem til 48 års alder, da uterus og gjenværende ovarium ble operativt fjernet. I begynnelsen av 40-årsalder

ren ble hun et par år behandlet med jern prepareralt på bakgrunn av påvist jernmangel, og senere fikk hun jern som tablett. Hemoglobinverdien var på den tiden 12,5–13,5 g/100 ml, og hun kjente ikke til at hun tidligere hadde hatt så høye verdier som nå førte til utredning.

Ved konsultasjonen fortalte hun om økende plager med hodepine, ubehag og tørrhetsfølelse i øynene, episoder med sensibilitetsforstyrrelser i høyre ansiktshalvdel og kalde fingre. Blodtrykket var 180/110 mm Hg og organstatus normal. Ved senere kontroller var blodtrykket normalt. Hb var 17,8 g/100 ml, EVF 0,56 og erytrocytter $7,73 \cdot 10^{12}/l$, alle forhøyet. MCV-verdien var 73 fl og ferritin $9 \mu\text{g}/l$, begge nedsatt. Det var normale verdier for senkningsreaksjon (SR), retikulocytter, gjennomsnittskonsentrasjonen av hemoglobin i de røde blodcellene (MCHC), leukocytter, trombocytter, elektrolytter, lever- og galleprøver, kreatinin og vitamin B₁₂. Blodutstryk ble bedømt til å være normalt. Serum-erythropoietinverdi var forhøyet til 48,7 IE/l.

Produksjon av erythropoietin foregår hovedsakelig i nyrene, mens en mindre andel produseres i leveren. Ved fallende oksygenkonsentrasjon i nyrene vil mer erythropoietin produseres og frigjøres fra peritubulære celler. Erythropoietinreseptorer finnes på umodne erytroide celler i beinmargen, og erythropoietin stimulerer disse til modning og proliferasjon og hindrer samtidig apoptose.

Forhøyet erythropoietinnivå talte imot polycythaemia vera (ramme 1) (1), da disse pasientene nærmest uten unntak har suppresserte verdier (2). Den påviste jernmangelen kunne neppe forklare økningen i erythropoietinverdi, da det er hypoksi, eventuelt som følge av anemi, som stimulerer til økt erythropoietinproduksjon. Det var ikke sannsynlig at jernmangelen kunne «nøytralisere» den suppresseringen av hormonet man vanligvis ser ved polycythaemia vera. Men muligheten for denne diagnosen måtte likevel utredes videre.

Pasienten benektet inntak av erythropoietinholdige preparater. Hun hadde heller ikke kjennskap til andre tilfeller i familien der det var påvist forhøyet hemoglobinverdi. Andre årsaker til høy hemoglobin kunne foreligge, og det ble derfor tatt arteriell blodgass, EKG, røntgen thorax og ultralyd av miltt og nyrer, men disse undersøkelsene viste normale funn og ga ikke holdepunkter for årsak til sekundær polycytemi.

Molekylærgenetisk undersøkelse med tanke på mutasjon i genet som koder for Janus kinase 2 (JAK2^{V617F}) i ekson 14 på kromosom 9p var hos vår pasient negativ. I en studie ble mutasjonen påvist hos flere enn 97% av pasientene med diagnosen polycythaemia vera (3).

Pasienten ble innlagt i medisinsk avdeling til utredning for en eventuell erythropoietinproduserende tumor. Det ble ikke påvist blod i avføringen. Blodprøvene var omtrent som ved den polikliniske konsultasjonen (tab 1), men laktatdehydrogenase (LD) var lett forhøyet. Haptoglobin ble ikke målt. I blodutstryk ble noen makrotrombocytter sett. SR var nå 0, og arteriell blodgass viste lett nedsatt pO₂ til 9,9 kPa. Det var normale funn ved CT-undersøkelse av hals, thorax, abdomen og bekken, MR-undersøkelse av hypofysen var normal, gynekologisk undersøkelse var uten annen anmerkning enn det som fulgte av tidligere operasjoner. Verdiene for serumparatyroideahormon (s-PTH) og plasma-PTH-relatert peptid var normale. Serumerythropoietin var nå 55,7 IE/l, ferritin $11 \mu\text{g}/l$, humant choriogonadotropin (HCG) 3 mIU/l, og stoffskiftet var normalt. Spirometriefunn og total diffusjonskapasitet var også normale.

Pasientens diagnose var så langt polycytemi av ukjent årsak. Hun hadde plagsomme symptomer som kunne relateres til denne tilstanden, og det ble derfor i løpet av fire måneder utført blodtappinger til EVF falt til 0,42 og Hb til 12,6 g/100 ml, hvoretter pasientens symptomer nærmest forsvant. Også ved uttalte sekundære polycytemier der det oppstår plagsomme polycytemirelaterte symptomer, kan man foreta blodtappinger. Man fant det ikke korrekt å gi pasienten jerntilskudd så lenge tilstanden ikke var avklart, og jerntilskudd gis heller ikke ved polycythaemia vera og jernmangel.

Siden ikke alle pasienter som har polycythaemia vera med sikkerhet er positive for mutasjonen JAK2^{V617F} med den analyseteknikken som ble benyttet, var det aktuelt å gå videre i utredningen og ta en beinmargsbiopsi.

Ramme 1

Reviderte WHO-kriterier for polycythaemia vera (1)

Hovedkriterier:

1. Hemoglobin > 18,5 g/dl hos menn, > 16,5 g/dl hos kvinner, eller erytrocyttvolumfraksjon > 52 hos menn og > 48 hos kvinner, eller andre parametre som viser økt erytrocyttvolum
2. Funn av mutasjonen JAK2^{V617F} eller en annen funksjonelt lik mutasjon som mutasjon i ekson 12 i JAK2-genet

Bikriterier:

1. Beinmargsbiopsi viser hypercellularitet i forhold til alder med trilineær vekst (panmyelose) med tydelig erytroid, myeloid og megakaryocytisk proliferasjon
2. Serum-erythropoietinnivå under nedre referansegrense
3. Endogen erytroid kolonidanning in vitro

For diagnosen må begge hovedkriterier og ett bikriterium oppfylles, eller første hovedkriterium sammen med to bikriterier

Histologisk undersøkelse av beinmargsbiopsi viste normocellulær beinmarg med noe økt og venstreforskjøvet erytropoese og moderat økt antall lambdapositive monoklonale plasmaceller. Dette kunne passe med monoklonal gammopati av usikker betydning (MGUS) eller begynnende myelomatose (fig 1). Det var svært få kappapositive plasmaceller, og det var ingen sikre tegn til myeloproliferativ sykdom (fig 2). Beinmargsutstryk viste 30 % normoblastær erytropoese, 46 % myelopoese, 3 % myeloblaster, 2 % promyelocytter, 15 % lymfocytter og 4 % plasmaceller som hadde til dels atypisk utseende og der noen lå litt samlet etter hverandre. Det var normal serum-proteinelektroforese uten påviste M-komponenter og det var normal kvantitering av immunglobuliner, men det ble ikke utført immunfiksering av elektroforese i serum. Det ble ikke påvist frie lette kjeder i urin og det var normale røntgenfunn av skjelettet, bortsett fra artroseforandringer.

Pasienten hadde en uforklarlig polycytemi med jernmangel og funn av monoklonale plasmaceller uten tegn til MGUS eller sekretorisk myelomatose. Hennes polycytemi kunne være forårsaket av genetisk skade etter cytostatisk behandling for malign blæremola 32 år tidligere. Aktinomycin-D er toksisk både generelt og med hensyn til beinmargen, noe som særlig forsterkes av strålebehandling. I pasientens papirer er det beskrevet at hun fikk kraftige bivirkninger av cellegiftkurene. Det er kjent at pasienter som får cellegiftkombinasjoner der aktinomycin-D eller metotreksat inngår, ev. sammen med alkylende stoff, har økt risiko for å utvikle sekundære maligne sykdommer. Det er skrevet lite om risikoen for senere utvikling av malign sykdom når kun aktinomycin-D og metotreksat er gitt sammen eller hver for seg.

Fire måneder etter forrige prøve var serum-erytropoietinverdien steget ytterligere til 90,2 IE/l, slik at man kunne mistenke pågående sykdomsutvikling. I denne perioden var det utført noen blodtappinger, men hun utviklet aldri anemi. Det er derfor usannsynlig at den observerte stigningen i serum-erytropoietinverdi var forårsaket av fallet i hemoglobinnivå.

Funnet av monoklonale plasmaceller i beinmargsbiopsi og beinmargsutstryk kunne gi mistanke om begynnende ikke-sekretorisk myelomatose.

Pasienten ble henvist til universitetssykehus for nærmere undersøkelse. Ny beinmargsbiopsi viste samme bilde som tidligere. Pasienten ble henvist til positronemisjons-tomografi (FDG-PET) som ledd i forsøk på å lokalisere en erytropoietinproduserende tumor. Noen sikker tumorlokalisasjon ble ikke avdekket ved undersøkelsen. Det ble heller ikke beskrevet diffust økt opptak i beinmargen, noe som kunne indikert at den var hy-

Tabell 1 Pasientens blodverdier under sykdomsforløpet

Tidspunkt	Hb (g/100ml)	Erytrocytter ($\cdot 10^{12}/l$)	Erytrocyttvolumfraksjon	Erytropoietin (IE/l)	Ferritin ($\mu g/l$)
Første polikliniske konsultasjon	17,8	7,73	0,56	47,8	9
Tre måneder senere, ved innleggelse	17,4	7,47	0,53	55,7	11
Etter gjentatte blodtappinger	12,6	Ikke målt	0,42	90,2	7
Etter jerninntak	17,4	7,33	0,56	96,7	19
Etter nye blodtappinger	13,0	5,99	0,43	123,0	6

perfungerende, slik man ser det ved polycythaemia vera [4]. Det ble nå påvist spor av frie lette kjeder av typen lambda i urinen. Mengden var så liten at den ikke lot seg kvantitere. Proteinelektroforese var normal, og serum- β_2 -mikroglobulin var innenfor referanseområdet. For øvrig var konklusjonen at utredningen ikke ga nye opplysninger utover det som allerede forelå.

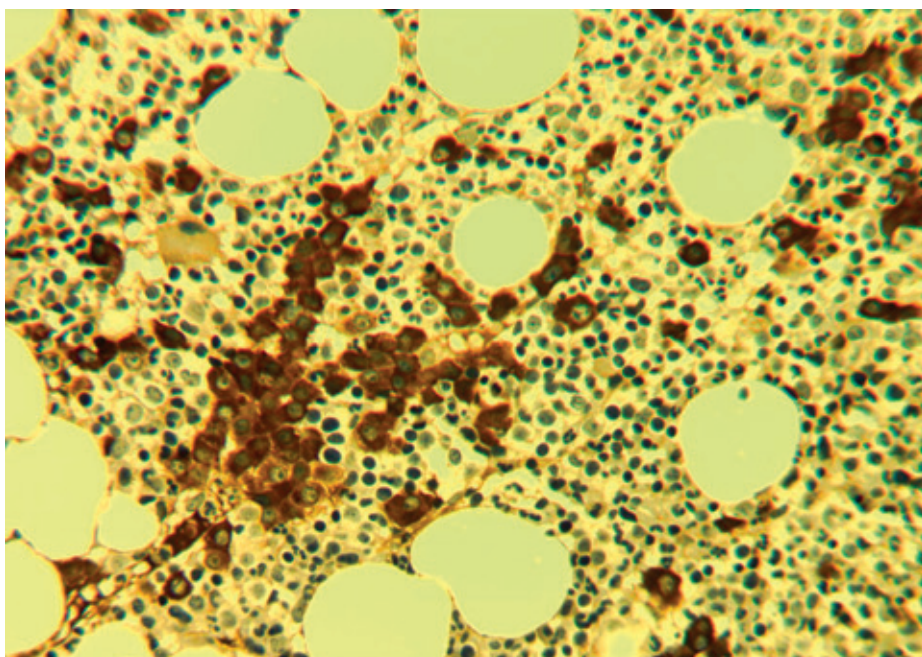
Serumprøve tatt litt senere viste sterk avvikende ratio mellom kappa og lambda lette immunglobulinkjeder i serum, verdien var 0,03, mens referanseområdet er 0,36–1,01. Det var tydelig økt konsentrasjon av lambda lette kjeder. Dette var forenlig med monoklonal gammopati eller myelomatose. Cytogenetisk undersøkelse av beinmarg viste ingen kromosomale avvik.

Ved kontroll en knapp måned senere hadde hun stigende erytrocyttnivå til $6,79 \cdot 10^{12}/l$, EVF til 0,46 og hemoglobin til 13,7 g/100 ml. MCV og MCH var under referanseområdet. Etter forslag fra universitetssykehuset fikk pasienten jerntabletter noen uker, og ferritinverdien steg fra 6 $\mu g/l$ til 19 $\mu g/l$. Hemoglobinverdien, EVF og antall erytrocytter steg

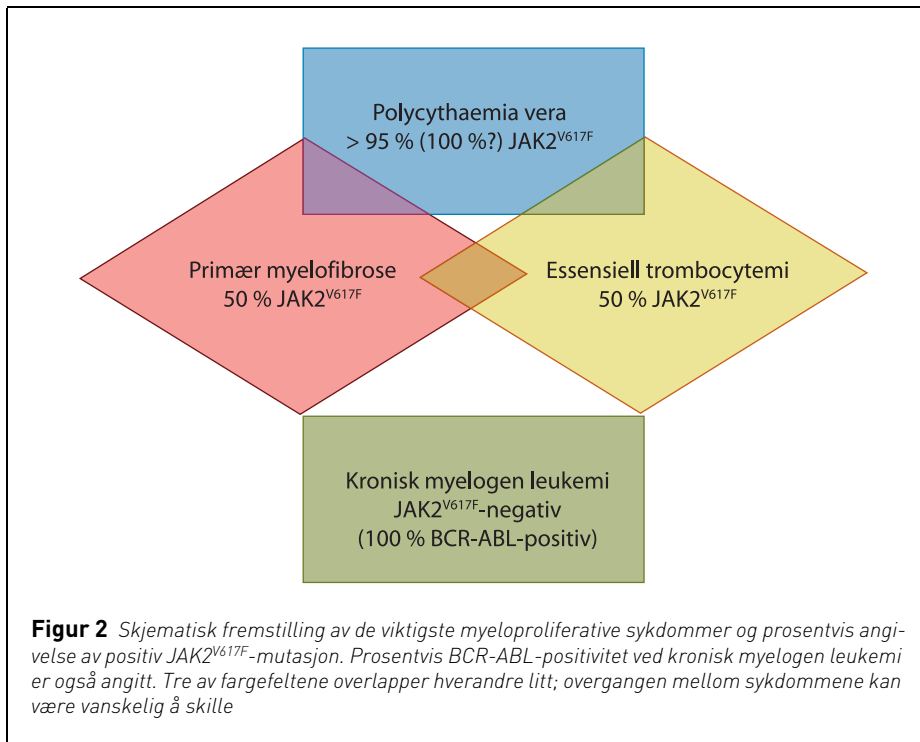
da kraftig, og pasienten fikk symptomer, slik at ytterligere venesectio måtte foretas. Serum-erytropoietinverdien steg til 123 IE/l.

De aktuelle diagnosene var en erytropoietinproduserende tumor eller «idiopatisk» erytrocytose. Hos noen pasienter som har fått denne benevnelsen, er det beskrevet mutasjoner i ekson 12 i *JAK2*-genet (5). Ved isolert erytrocytose er det også funnet flere mutasjoner i genet som koder for erytropoietinreseptoren (6). Disse pasientene har imidlertid lave nivåer av serum-erytropoietin.

Det forelå en monoklonal gammopati av usikker betydning, dette basert på funn i beinmargsutstryk, beinmargsbiopsi, funn av små mengder monoklonale lette kjeder i urinen og tydelig avvikende kappa-lambda-lettekjede-ratio i serum. Det er trolig pasientens monoklonale plasmaceller som er kilden til det høye erytropoietinnivået, da nylig utførte analyser av pasientens plasmaceller har påvist omtrent ti gangers økning i uttrykt erytropoietin-mRNA sammenliknet med kontrollcellelinjer (A. Waage, personlig meddelelse).



Figur 1 Immunhistokjemisk farging av beinmargsbiopsi der plasmaceller positive for λ -kjeder er godt synlige i preparatet



Diskusjon

Utredning av forhøyet hemoglobinnivå er en vanlig problemstilling ved medisinske poliklinikker. Det foreligger handlingsprogrammer for slik utredning, og det er bestemte hematologiske funn som indikerer at det foreligger tilstander som omfattes av begrepet myeloproliferative sykdommer (7). Ved funn av høy hemoglobinverdi over en viss tidsperiode er det anbefalt å utrede menn med EVF > 0,52 og kvinner med EFV > 0,48. Polycytemier har tradisjonelt vært inndelt i primære (polycythaemia vera) og sekundære polycytemier. De sekundære kan ha en rekke årsaker, og utredningen av høyt hemoglobinnivå dreier seg nærmest alltid om enten å finne en årsak til sekundær polycytemi eller å utelukke at en slik påvisbar årsak foreligger. De fleste erythrocytose er ervervet. Medfødte former er sjeldne. Noen er medierte ved økt serum-erythropoietinnivå som igjen er forårsaket av hypoksi pga. kroniske lunge sykdommer, hypoventilasjonssyndromer, røyking, kardiale shunter eller ulike nyresykdommer. Andre årsaker er tumorsykdommer med økt erythropoietinproduksjon eller medikamenter. Av og til foreligger en «idiopatisk» erythrocytose hvor ingen årsak påvises.

Noen sikker årsak til pasientens polycytemi ble ikke funnet under utredningen ved innleggelsene, men over tid var det stigende serum-erythropoietinverdi, slik at mistanken om en erythropoietinproduserende tumor etter hvert ble styrket. Å lokalisere en slik tumor viste seg å være vanskelig.

Ved sekundære polycytemier er det ikke vanlig å behandle med blodtapping, og slik behandling har ikke særlig lindrende virkning på de symptomer pasienten måtte ha. Sekundære polycytemier som ses ved med-

fødte cyanotiske hjertefeil, kan imidlertid bli så uttalt at blodtapping er den behandlingen som med rask virkning kan lindre en pasients hyperviskositetsymptomer. Vår pasient som spontant anga symptomer som vanligvis forekommer ved polycythaemia vera, hadde noe overraskende god effekt av denne behandlingen.

Pasienter som gjennomfører blodtapping, vil etter en tid utvikle jernmangel. Det har vært ulike meninger om pasientene skal få jerntilskudd eller ikke, da det antas at mikrocytære erythrocytter kan påvirke blodets viskositet i negativ retning. Vår pasient hadde jernmangel allerede før blodtapping ble iverksatt. Selv om diagnosen var usikker, ble det i utgangspunktet bevisst valgt ikke å gi pasienten jern, i samsvar med hva man vanligvis anbefaler når det foreligger polycythaemia vera (7). Et senere behandlingsforsøk med jerntabletter forårsaket stigende blodverdier og subjektive symptomer.

Både klinisk og ved blodprøver hadde pasienten flere funn som kunne støtte diagnosen polycythaemia vera. Verdier for EVF og hemoglobin var i utgangspunktet så høye at de tilfredstilte de diagnostiske kriteriene satt i det nordiske handlingsprogrammet og i forslag til revidert program fra Verdens helseorganisasjon (1, 7). To undersøkelser talte imidlertid imot diagnosen: serumverdien for erythropoietin var økt og ikke supprimert, og mutasjonsanalysen for JAK2^{V617F} var negativ. Så å si alle pasienter med diagnosen polycythaemia vera har serum-erythropoietinverdier under nedre referansegrense eller i nedre normalområde (2). Andelen med denne diagnosen der det foreligger mutasjon i genet som koder for JAK2, er generelt angitt å være omkring 95 % (1), men det

er også vist at det foreligger mutasjoner i gens ekson 12 hos noen pasienter med polycytemi (5), pasienter som tidligere var blitt omtalt å ha «idiopatisk erythrocytose». Den prosentandelen pasienter som er positiv, er avhengig av hvilke analysemetoder man benytter og hvilke mutasjoner man ved enkelte laboratorier har analysemetoder for. Ved å anvende ulike analysemetoder er det funnet at mutasjoner i JAK2-genet er til stede hos alle pasienter som har polycythaemia vera (8). Andre funn hos pasienten som ikke støttet diagnosen polycythaemia vera var det morfologiske beinmargsbildet, fravær av leukocytose og trombocytose, og milten var normalt stor.

Genetisk skade av ikke-kartlagt natur er mulig, og to forhold hos pasienten gjør at slik skade er tenkelig. Hun hadde gjennomgått ganske hard cellegiftbehandling vel 30 år tidligere, og denne behandlingen kunne ha gitt genetisk senskade, selv om maligne sekundære hematologiske sykdommer vanligvis opptrer etter kortere latenstid, slik man har observert etter behandling for Hodgkins sykdom (9). Det ble påvist monoklonale plasmaceller i beinmargsbiopti og beinmargsutstryk, noe som har sin årsak i somatisk genetisk skade.

Pasientens absolutte erythrocytose kunne være såkalt idiopatisk, en tilstand der man sterkt mistenker eller har bekreftet at det foreligger forhøyet cellevolum av erythrocytter, men der verken kriteriene for polycythaemia vera er oppfylt, eller det kan påvises andre ervervede eller medfødte årsaker til tilstanden. Familiære tilstander med erythrocytose og høyt serum-erythropoietinnivå er også nylig beskrevet (10). Hos noen pasienter finner man fortsatt ikke noen sikker påvist årsak til høyt hemoglobin.

Forekomst av polycytemi og plasmacellesykdom er beskrevet av flere, også ett tilfelle der det samtidig var påvist forhøyet serum-erythropoietinnivå (11). Det er også påvist at plasmaceller fra pasienter med plasmacellesykdommer uttrykker erythropoietin-mRNA og erythropoietinreseptor-mRNA (12). Det er grunn til å anta at vår pasients monoklonale plasmaceller kan være kilden til det høye erythropoietinnivået. Analysene som viser at pasientens plasmaceller uttrykker høyt erythropoietin-mRNA, støtter dette. Det gjenstår å vise at funnet fører til økt erythropoietinproduksjon.

Odd Kildahl-Andersen

odd.kildahl-andersen@unn.no

Jonas Holte

Medisinsk avdeling

Universitetssykehuset Nord-Norge – Harstad

9480 Harstad

Helge Stalsberg

Patologisk-anatomisk avdeling

Universitetssykehuset Nord-Norge

9038 Tromsø

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110: 1092–7.
- Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006; 107: 4214–22.
- Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB et al. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary fibrosis – impact on disease phenotype. *Eur J Haematol* 2007; 79: 508–15.
- Quarles van Ufford HM, de Jong JA, Baarslag HJ et al. F-18 FDG PET in a patient with polycythemia vera. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 780–1.
- Scott LM, Tong W, Levine RL et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 459–68.
- Al-Sheikh M, Mazurier E, Gardie B et al. A study of 36 unrelated cases with pure erythrocytosis revealed three new mutations in the erythropoietin receptor gene. *Haematologica* 2008; 93: 1072–5.
- Hasselbach H, Andreasson B, Knutsen H et al. Nordic MPD Study Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. www.legeforeningen.no/asset/38584/1/38584_1.pdf [16.3.2009].
- Wang YL, Vandris K, Jones A et al. JAK2 mutations are present in all cases of polycythemia vera. *Leserbrev. Leukemia* 2008; 22: 1289.
- Abrahamsen JF, Andersen A, Hannisdal E et al. Second malignancies after treatment of Hodgkin's disease: The influence of treatment, follow-up time, and age. *J Clin Oncol* 1993; 11: 255–61.
- Percy MJ, Beer PA, Campbell G et al. Novel exon 12 mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. *Blood* 2008; 111: 5400–2.
- Inase N, Shichiri M, Marumo F. Secondary polycythemia associated with multiple myeloma. *Jpn J Med* 1989; 28: 396–8.
- Gooding RP, Bybee A, Cooke F et al. Phenotypic and molecular analysis of six human cell lines derived from patients with plasma cell dyscrasia. *Br J Haematol* 1999; 106: 669–81.

Manuskriptet ble mottatt 13.11. 2008 og godkjent 11.6. 2009. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.

Kommentar

Er høyt hemoglobinnivå farlig?

Høyt hemoglobinnivå er ansett som en stor fordel i kondisjonsidretter, og det er ikke uten grunn at bruk av erytropoietin er populært hos enkelte utøvere innen langrenn og sykkelidrett. Men hos pasienter med økt erytrocyttproduksjon, polycytemi, foreligger ofte besværlige symptomer i form av hodepine, leddstivhet, tretthet og svimmelhet.

Kildahl-Andersen og medarbeidere beskriver en pasient med monoklonal plasmacellesykdom. Med utgangspunkt i økende serum-erytropoietinverdier gjennomføres en malignitetsutredning som avdekker en plasmacellesykdom. Forfatterne finner økt mRNA for erytropoietin i plasmacellene og antyder at de monoklonale plasmacellene produserer erytropoietin. Dette gir pasienten et høyere nivå av erytrocytter, bestemt med måling av hemoglobin og erytrocyttvolumfraksjon. Produksjon av erytropoietin skjer hovedsakelig i nyrene, men er påvist i mange ulike vev (1). Tilsvarende finnes reseptorer for erytropoietin i mange ulike cellyper, inklusive plasmaceller og nevroner, og ikke bare på umodne forstadier til erytrocytene.

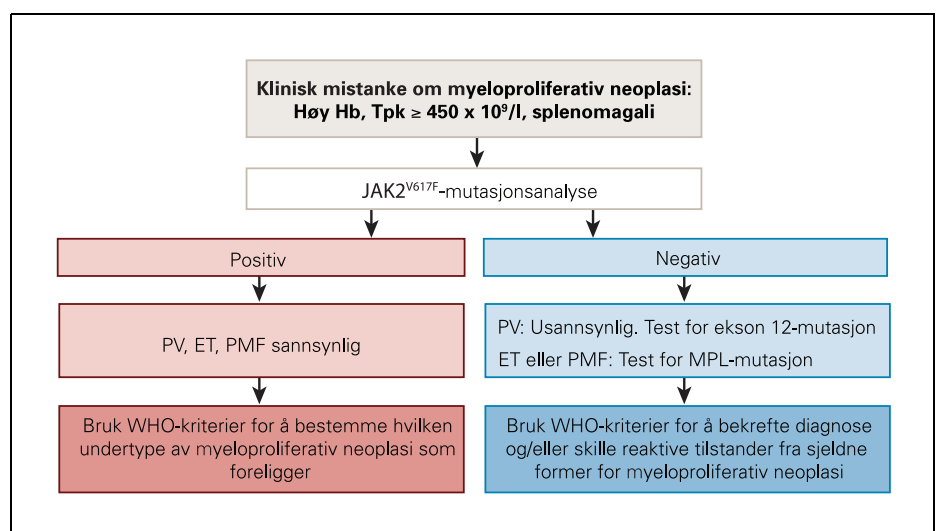
Hvordan kan en plasmacelle få økt produksjon av erytropoietin? Genet er trolig lite aktivt i en normal plasmacelle, men som forfatterne antyder, kan ulike former for genskade eller påvirkning av DNA-pakking i plasmacellen aktivere genet for erytropoietin. Eksempelvis kan en kromosomtranslokasjon som senfølge av cellegiftbehandling flytte den meget aktive promoterregionen for immunoglobulin nær genet for erytropoietin. Dette er kjent fra kromosomtranslokasjoner i lymfoceller. Her har en del pasienter lymfoceller der promoterregionen for immunoglobulin tungkjede er flyttet nær det cellegiftbeskyttende BCL2-genet. Analyse

av kromosomtranslokasjoner i plasmaceller er etablert ved St. Olavs hospital for å bestemme prognose ved myelomatose, og slike analyser vil kanskje forklare hvordan den aktuelle pasienten har fått økt produksjon av erytropoietin.

Er et isolert funn av høyt hemoglobinnivå og erytrocyttvolumfraksjon noe å bekymre seg over? Et typisk pasienteksempel kan være en mann i trettiårene som ble innlagt med sterke brystmerter etter en hard tårn på fiskebåt med lite væskeinntak og lite søvn. Undersøkelsen viste hjerteinfarkt og hemo-

globinverdi på 20, men koronarangiografi viste normale funn. Dette var pasientens første symptom på polycythaemia vera. Sykdomsmekanismene inkluderer arterielle og venøse tromboser i tillegg til hyperviskositet med kompromittert mikrosirkulasjon (2).

Polycythaemia vera er en stamcellederivert klonal myeloproliferativ neoplasi som forekommer hos omtrent 2 av 100 000 (3). Median overlevelse fra symptomdebut er 18 måneder ubehandlet, men med behandling er median overlevelse ti år. WHO-hovedkriteriene for diagnosen polycythaemia vera in-



Figur 1 Ved myeloproliferativ neoplasi inngår nå mutasjonsanalyse i diagnosekriteriene i tillegg til perifer blodverdier mildt størrelse og beinmargsundersøkelse og brukes som tegn på monoklonalitet og neoplasi. Mutasjon undersøkes i genet for JAK2 eller i andre relevante gen, for eksempel i reseptoren for trombopoietin. JAK2^{V617F}-mutasjon forekommer hos 95 % av pasientene med polycythaemia vera, mutasjon i ekson 12 av JAK2-genet forekommer hos mindre enn 2 % av pasientene med polycythaemia vera, mens JAK2- eller MPL-mutasjoner finnes hos ca. 70 % av pasientene med essensiell trombocytose. Tpk: blodplater; PV: polycythaemia vera; ET: essensiell trombocytose; PMF: primær myelofibrose; JAK2: janus kinase 2; MPL: reseptor for trombopoietin