

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.

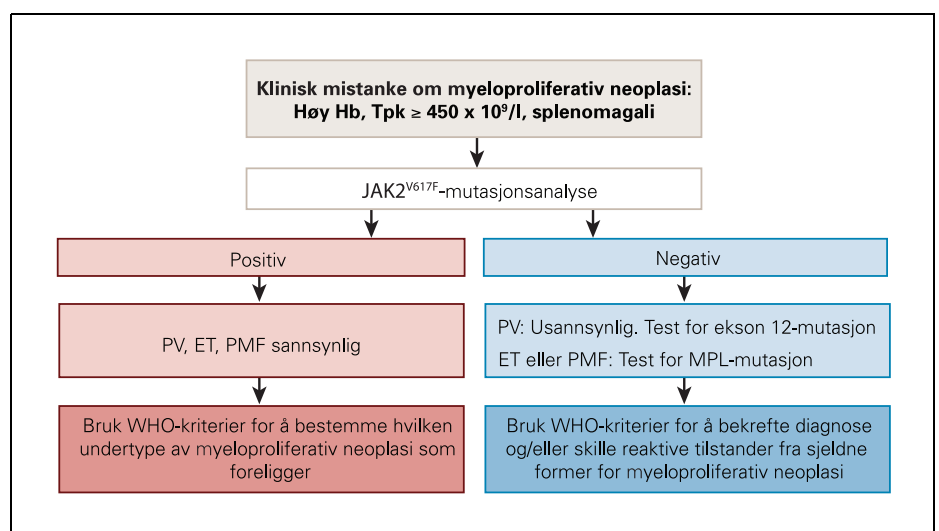
Hvordan kan en plasmacelle få økt produksjon av erytropoietin? Genet er trolig lite aktivt i en normal plasmacelle, men som forfatterne antyder, kan ulike former for genskade eller påvirkning av DNA-pakking i plasmacellen aktivere genet for erytropoietin. Eksempelvis kan en kromosomtranslokasjon som 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 perifere 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

kluderer: 1) hemoglobin over 18,5 (menn) eller 16,5 (kvinner) og 2) JAK2-mutasjon samt bikriteriene a) hypercellulær og trilineær beinmargsbiopsi, b) subnormalt erytropoietinnivå, og c) erytroid kolonidanning in vitro uten tilsetning av erytropoietin.

Diagnosen stilles med to hovedkriterier og ett bikriterium, eller det første hovedkriteriet og to bikriterier. I 2005 beskrev tre forskningsgrupper en spesifikk mutasjon i genet for JAK2 (JAK2^{V617F}) i blodceller hos mer enn 95 % av pasientene med polycythaemia vera (4). JAK2 er et budbringerenzym som formidler signal fra aktivert erytropoietinreseptor. Det tok knapt to år fra oppdagelsen av denne mutasjonen til en test var etablert som rutinediagnostikk ved våre største kliniske laboratorier (5). Måltrettet behandling mot mutert JAK2 har imidlertid latt vente på seg. Venesectio sammen med daglig 75 mg acetylsalisylsyre er derfor førstevalg som terapiform for våre pasienter med polycytemi. Behandlingsmål er erytrocyttvolumfraksjon under 0,45 for menn og under 0,42 for kvinner. Hos pasienter som tåler venesectio dårlig eller får økte verdier av leukocytter og trombocytter, er behandling med interferon- α eller hydroksyurea, en mild celleveksthemmer, effektive og trygge alternativer.

Bjørn Tore Gjertsen

bjorn.gjertsen@med.uib.no

Hematologisk seksjon

Medisinsk avdeling

Haukeland universitetssykehus

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol* 2008; 141: 14–31.
2. Froom P. Blood viscosity and the risk of death from coronary heart disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 513–4.
3. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 171–91.
4. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007; 109: 5104–11.
5. Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser. <https://forum2.ihelse.net/genetiskeanalyser/> (20.6.2009).

Manuskriptet ble mottatt 20.8. 2009 og godkjent 25.8. 2009. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.