

Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord lastes opp i <http://mc.manuscriptcentral.com/tidsskriftet>.

Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Forfattere av vitenskapelige artikler har automatisk tilsvaretsrett (jf. Vancouver-gruppens regler).

Erythrocytose til besvær

I Tidsskriftet nr. 18/2009 legger Odd Kildahl-Andersen og medarbeidere frem en kasuistikk om en 50 år gammel kvinne med høyt hemoglobinnivå og jernmangel (1). Grunnet høyt erytropoietinnivå var polycythaemia vera lite sannsynlig, og man fant ingen annen sykdom som kunne forklare tilstanden. Pasienten hadde samtidig MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) og en beinmarg med monoklonale plasmaceller, men uten patologisk økt mengde plasmaceller. De beskrev også en ti ganger økning i uttrykt erytropoietin-mRNA i pasientens plasmaceller. Ut fra dette konkluderes det med at det trolig er plasmacellene som er kilden til det høye erytropoietinnivået.

Det er mulig at deres teori er riktig, og jeg kjenner ikke betydningen av økt mRNA for erytropoietin i plasmacellene. En annen mulig forklaring på pasientens tilstand er en medfødt erythrocytose. Forfatterne skriver at «Familiære tilstander med erythrocytose og høyt serum-erytropoietinnivå er også nylig beskrevet» og refererer til en artikkel om HIF2 α -mutasjon fra 2008. Utover dette diskuteres ikke denne muligheten.

Familiære erythrocytoser med høyt erytropoietinnivå deles i utgangspunktet inn i to grupper (2). Den ene er de som har redusert p50 (partialtrykk av oksygen når 50 % av hemoglobinet er mettet, noe som kan måles på blodgassmaskin) grunnet venstreforskyvning av oksygendissosiasjonskurven, og inneholder høyoksygenaffinitetshemoglobinopater, 2,3-bisfosfoglyseratmangel og methemoglobinemi. Den andre gruppen, med normal p50, er VHL-mutasjoner, PHD2-mutasjoner og HIF2 α -mutasjoner. Fellestrekket ved alle disse er en erythrocytose med økt EPO fordi termostaten i nyrene er forskjøvet.

I kvinnens anamnese var det flere år med jernsubstitusjon, parenteralt og peroralt, og pasienten ble hysterektomert ved 48 års alder. Dette tyder på et betydelig menstruasjonsproblem som kan ha kamuflert en erythrocytose. Da hennes menstruasjonsblødninger ble eliminert, gikk det ikke lang tid før erythrocytosen manifesterte seg. Dette er meget forenlig med medfødt erythrocytose.

Pasienten hadde i forløpet en stigende erytropoietinnivå, men dette var ved alle refererte anledninger i etterkant av en periode med blodtappinger. Forfatterne mener det er usannsynlig at dette henger

sammen, da hun ikke fikk anemi. Dette er misforstått. Ved disse lidelsene er termostaten forskjøvet og erytropoietinproduksjonen vil variere med hemoglobinnivået på et høyere nivå av Hb enn vi ellers ser. Erytropoietinnivået vil ved disse tilstandene alltid stige etter tapping uavhengig av hemoglobinnivå. Igjen er hennes funn forenlig med medfødt erythrocytose.

Det er selvfølgelig mulig at forfatterne har rett i sin konklusjon. Man kommer imidlertid ikke bort fra at tilstanden er meget forenlig med medfødt erythrocytose, og dette er ikke diskutert eller utredet. En meget god gjennomgang av en slik utredning er publisert i mars i år (2).

Fredrik Hellem Schjesvold

Medisinsk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus

Litteratur

1. Kildahl-Andersen O, Holte J, Stalsberg H. En 50 år gammel kvinne med høyt hemoglobinnivå og jernmangel. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1878–81.
2. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. Leukemia 2009; 23: 834–44.

O. Kildahl-Andersen og medarbeidere svarer:

Vår pasient har vært en diagnostisk utfordring, og vi er positive til innspill for å komme videre slik at vi kan stille en presis årsaksdiagnose med hensyn til pasientens polycytemi (1).

Imidlertid har vi ikke gode holdepunkter for at det hos vår pasient dreier seg om familiær erythrocytose. Ingen av pasientens foreldre eller mange søsken har kunnet opplyse om forhøyede aktuelle blodverdier. Pasienten selv har aldri hatt menoragi eller andre menstruasjonsplager slik innsenderen antar, men ble hysterektomert da hun selv ba om det i forbindelse med operasjon på bakgrunn av rumpert ovarialcyste. Pasienten har ikke kjennskap til at det ved blodprøver forelå noen stigning i hennes hemoglobinverdi de første par årene etter dette. Hennes påviste jernmangel oppsto ikke før etter 40 års alder, og den gitte jernsubstitusjon gjorde at hun verken var anemisk eller hadde forhøyede blodverdier.

Serum-erytropoietinverdiene var forhøyet og stigende før blodtappinger var iversatt, slik det gjengitt i tabell 1 (1), men vi er enige i at gientatte tappinger aksele-

verte økningen. Diagnosen familiær erythrocytose ble under utredningen vurdert og aktuell litteratur gjennomgått, men denne årsaken ble funnet mindre sannsynlig, og ble derfor ikke diskutert i den publiserte artikkelversjonen. En medvirkende årsak til dette var at da artikkelen var innsendt etter revisjon, fikk vi beskjed om å forkorte den i betydelig grad. Antallet referanser ble sterkt redusert. Delvis av samme grunn ble ikke sykehistorien så detaljert beskrevet, den ble i tillegg ytterligere anonymisert.

Det må tilføyes at artikkelens eksterne fagvurderere ikke hadde vesentlige innvendinger til vår teori om årsaken til pasientens polycytemi, men derimot gjorde en av dem oss oppmerksom på litteratur som kunne støtte vårt forslag til diagnose (2). Endelig årsaksdiagnose er imidlertid ikke satt, så vi tar med oss Schjesvolds kommentarer og litteraturhenvisning i vårt videre arbeid.

Odd Kildahl-Andersen

Jonas Holte

Helge Stalsberg

Universitetssykehuset Nord-Norge

Litteratur

1. Kildahl-Andersen O, Holte J, Stalsberg H. En 50 år gammel kvinne med høyt hemoglobinnivå og jernmangel. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1878–81.
2. 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.

Transferrinmetning ikke screeningstest alene

Arvelig hemokromatose har vært viet en del oppmerksomhet i det norske medisinske miljøet de siste årene, og internasjonalt er regulering av jernmetabolismen et omfattende forskningsfelt. Viktige artikler publisert i Tidsskriftet fører forhåpentligvis til at flere leger undersøker jernlager hos pasienter som kommer med såkalte uspesifikke symptomer. Det er imidlertid et viktig forhold som bør presiseres klarere: Man kan ikke bruke bare transferrinmetning som kriterium for videre utredning av et eventuelt tilfelle av arvelig hemokromatose. Gjør man det, overses de tilfellene av hemokromatose der transferrinmetning ikke er forhøyet, men der ferritinnivået likevel kan være svært høyt. Dette er ofte tilfellet for hemokromatose type 4 (1, 2), også kalt

«The ferroportin disease». Berit Borch-Iohnsen og medarbeidere skriver i Tidsskriftet nr. 9/2009 at tilstanden er sjelden (3). Dette er imidlertid slett ikke sikkert, siden flere epidemiologiske undersøkelser (for eksempel Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag) har basert sine estimater av utbredelse av hemokromatose på transferritinmetning som screeningtest (4). Hemokromatose type 4, som skyldes en eller flere mutasjoner på SLC40A1-genet på kromosom 2 (autosomt dominant arv), kan forekomme langt oftere enn antatt, fordi man ofte går videre med gentest bare om transferritinnivået er forhøyet. I en av Tidsskriftets tidligere artikler er ett hovedbudskap at «Når både serum-ferritin og transferrinmetning er forhøyet, bør det utføres gentest» (5). Dette bekrefter Tor-Arne Hagve og medarbeidere i Tidsskriftet nr. 9/2009, men de skriver også at i praksis gir høy transferrinmetning *og/eller* plasmaferritin mistanke om hemokromatose (6). Ut fra den mengde publikasjoner som har kommet de siste årene om hemokromatose type 4, er det min overbevisning at denne tilstanden ikke er så sjelden, og at forhøyet ferritinnivå alene bør lede legen til videre undersøkelser. Gentesten bør da omfatte fokus på SLC40A1-genet på kromosom 2, ikke bare de to bedre kjente mutasjonene på HFE-genet (C282Y og H63D).

Tore Bjerke
Høgskolen i Lillehammer

Litteratur

1. Pietrangolo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 131–8.
2. Cemesi L, Forni GL, Soriani N et al. Genetic and clinical heterogeneity of ferroportin disease. *Br J Haematol* 2005; 131: 663–70.
3. Borch-Iohnsen B, Hagve T-A, Hauge A et al. Regulering av jernbalansen. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 858–62.
4. Åsberg A, Hveem K, Thorstensen K et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65 238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1108–15.
5. Moulund G, Bratland B, Homnes M-B et al. Forhøyet serum-ferritinnivå og hemokromatose i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 20–2.
6. Hagve T-A, Åsberg A, Ulvik R et al. Hemokromatose – fra underdiagnostisert kuriositet til folkesykdom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 863–6.

A. Åsberg og medarbeidere svarer:

Vi er enige med Tore Bjerke i at s-transferrinmetning ikke bør brukes som *eneste* test hvis pasienten har symptomer som kan tyde på arvelig hemokromatose. Utredningen blir mest effektiv om vi måler både s-ferritinnivå og s-transferrinmetning.

Når prøveresultatene skal tolkes, må vi huske at inflammasjon øker s-ferritinnivå og reduserer s-transferrinmetning. De fleste tilfeller av isolert høy verdi av s-ferritin er forårsaket av andre tilstander enn arvelig

hemokromatose, og utredningen må ikke begrenses til den tilstanden (1). Høye verdier av s-transferrinmetning taler for arvelig hemokromatose av type I, II eller III (2). Type IV, «ferroportinsykdommen», deles gjerne i type IV A med normal eller lav s-transferrinmetning og jernopphopning i makrofager, og type IV B med høy s-transferrinmetning og jernopphopning i parenkymale celler. Type A skyldes redusert ferroportinfunksjon, mens type B skyldes økt funksjon.

Av alle disse typene arvelig hemokromatose er type I (den *HFE*-assosierte) den langt vanligste. Forekomsten av type IV har, så vidt vi vet, ikke vært undersøkt i noen uselektert populasjon. I en *selektert* populasjon av 900 pasienter med «elevated serum iron indices» var det 56 pasienter hvis funn ikke kunne forklares ut fra vanlige årsaker til økte jernlagre, og heller ikke av hemokromatose type I, II eller III (3). Av disse 56 pasientene hadde 68% isolert høyt s-ferritinnivå og resten hadde høye verdier av både s-ferritin og s-transferrinmetning. Bare to av de 56 pasientene hadde mutasjoner i ferroportinogenet, så type IV-hemokromatose kan sies å være sjeldent.

Dersom *HFE*-gentest utføres og resultatet blir negativt, kan det hende at pasienten har en mutasjon som er assosiert med hemokromatose type II, III eller IV, eller en annen sjelden tilstand, men i hvilken grad dette trenger å klarlegges for best å styre behandlingen, må avgjøres i hvert enkelt tilfelle.

Hvis vi derimot vil *screene* for arvelig hemokromatose, er trolig s-transferrinmetning et bedre valg enn s-ferritinnivå (4). Imidlertid er det ingen enighet om man *bør* screene for arvelig hemokromatose, for ingen har sikkert vist at nytten overstiger kostnaden (1).

Arne Åsberg
Ketil Thorstensen
Trondheim

Rune Ulvik
Bergen

Berit Borch-Iohnsen
Tor-Arne Hagve
Anton Hauge
Oslo

Litteratur

1. Åsberg A. Screening for arvelig hemokromatose? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 15.
2. Brissoit P, Troade MB, Bardou-Jacquet E et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev* 2008; 22: 195–210.
3. Pelucchi S, Mariani R, Salvioni A et al. Novel mutations of the ferroportin gene (SLC40A1): analysis of 56 consecutive patients with unexplained iron overload. *Clin Genet* 2008; 73: 171–8.
4. Åsberg A, Thorstensen K, Irgens W et al. Screening for hemochromatosis. *Blood* 2008; 111: 3896.

Larveterapi – også i Sachsenhausen

Det var med stor interesse jeg festet meg ved artikkelen «Larveterapi i sårbehandling» i Tidsskriftet nr. 18/2009 (1). Jeg mener å besitte noe informasjon om denne terapien.

Min far Per Roth (1914–2008) var fange i Sachsenhausen 1943–45 og ble satt til å jobbe som sykepleier på sykebrakkene (Revier) under blant annet legene Sven Oftedal (1905–48) og Per Græsli (1903–45) (2). Sven Oftedal ble sosialminister i Einar Gerhardsens første regjering etter krigen, men døde allerede i 1948. Per Græsli døde dessverre i Sverige på hjemturen.

I sykebrakkene hadde man begrenset med hjelpemidler og alle mulige sykdommer innpå livet, så behovet for improvisasjon og kreativitet var stort. Min far fortalte min bror og meg blant annet at man benyttet fluelarver til å kurere «fæle» betente sår og fortalte med innlevelse hvor effektivt det var. Etter at larvene hadde gjort sitt, fremsto sårene usedvanlig rene og fine og grodde fint. Spesielt nevnte han at arrene etter bruk av larver på brannsår, syntes å være langt fra så fremtredene som de ellers ville ha vært.

Som et eksempel ellers på improvisasjon og kreativitet, kan jeg nevne at man også fikk noe tilgang på Prontosil, det første sulfapreparatet. Pasienter som fikk dette, fikk rødfarget urin og måtte late vannet i bøtter. Så klarte man å gjenvinne stoffet via en metode som en norsk kjemiker, som var fange, klarte å utvikle. Sven Oftedal sa til min far at han lærte mer «legekunst» i årene i Sachsenhausen enn han hadde lært i hele sin legekarriere ellers.

Det skal bli spennende å følge den videre utviklingen av terapien. At det man har oppfattet som middelaldersk behandling, blir gjenstand for fornyet interesse lover bra.

Øyvind Roth
Hafersjørd

Litteratur

1. Falch BM, de Weerd L, Sundsfjord A. Larveterapi i sårbehandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1864–7.
2. Wikipedia. http://no.wikipedia.org/wiki/Per_Roth (8.10.2009).

«Fem om dagen» – tøft for magen?

I 1901 introduserte Schmidt & Strasburger begrepet «gjæringsdyspepsi» for å beskrive et syndrom som i dag ville bli oppfattet som irritabel tarm (1). Diagnosen er fremdeles kjent blant eldre kolleger, men betegnelsen har for lengst forsvunnet fra lærebøkene. Det er kanskje synd, for som Hurst & Knott påpekte allerede i 1931, ser fermenteringsforstyrrelser ut til å være et hyppig, men