
En mann i 20-årene fra Midtøsten med akutte magesmerter og ikterus

NOE Å LÆRE AV

GURO ARCHER LAURITZEN

Avdeling for patologi

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: idé samt utforming og utarbeiding av manuset.

Guro Archer Lauritzen er bioingeniør og kvalitetsrådgiver. Hun har spesialistgodkjenning i hematologi, immunologi, blod- og urinmorfologi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ERIK ØGLÆND BJØRNESTAD

erikbjorne@hotmail.com

Diakonhjemmet Sykehus

og

Avdeling for blodsykdommer

Oslo universitetssykehus

Forfatterbidrag: utforming, datainnsamling, revisjon og godkjenning av manuset.

Erik Øglænd Bjørnstad er lege i spesialisering i blodsykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LUDVIG NILS WIND DAAE

Avdeling for medisinsk biokjemi

Diakonhjemmet Sykehus

Forfatterbidrag: revisjon og godkjenning av manuset.

Ludvig Nils Wind Daae er pensjonert overlege. Han har tidligere skrevet flere vitenskapelige artikler om urinundersøkelse.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En mann i 20-årene ble innlagt ved kirurgisk avdeling grunnet magesmerter med takvise forverringer gjennom et halvt døgn. Utredningen avdekket en tilstand som man sjelden ser i norske sykehus.

Pasienten var en mann i 20-årene fra Midtøsten, men som hadde bodd i Norge de siste årene. Han snakket ikke godt norsk, så anamneseopptak foregikk på engelsk. Han var tidligere frisk, hadde ingen allergier og brukte ingen rusmidler, legemidler eller kosttilskudd. Det var ingen kjente sykdommer i familien.

Pasienten ble henvist fra legevakt med mistanke om gallestein. Han kom gående til akuttmottaket, var vel trent og i god allmenntilstand.

Magesmertene var moderate, og han hadde lette korsryggssmerter. Han oppga ingen endring i naturlige funksjoner og var uten aktuell reiseanamnese.

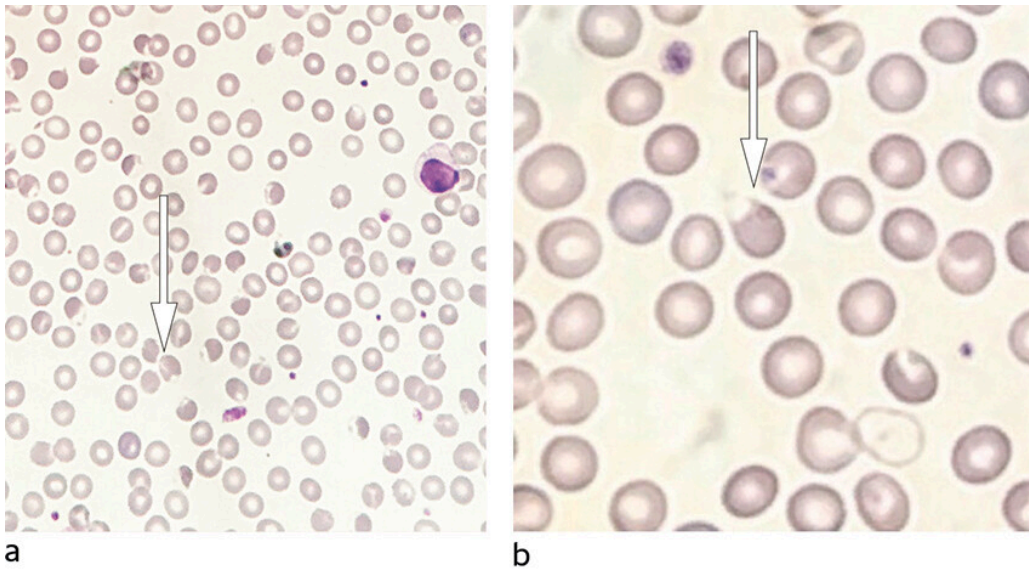
Han fremsto som normohydrert og var normalvektig. Skleraene var åpenbart ikteriske. Øvrig klinisk undersøkelse avdekket blodtrykk på 107/56 mm Hg, regelmessig puls på 86 slag/min, kroppstemperatur på 37,3 °C, respirasjonsfrekvens på 20 per minutt og oksygenmetning på 97 %. Det var normale funn ved undersøkelse av hals, hjerte og lunger. Han var direkte trykkømt under høyre kostalbue og positiv for Murphys tegn. Det var ellers normale funn ved undersøkelse av abdomen og underekstremitetene. Hemofec var negativ.

Basert på anamnese og klinisk undersøkelse mistenkte man galleveissykdom. Pasienten ble henvist til ultralydundersøkelse av abdomen.

Det ble tatt orienterende blodprøver, som viste hemoglobin 11,7 g/dL (referanseområde 13,4–17,0), gjennomsnittlig cellevolum i de røde blodcellene (MCV) 88 fL (82–98), trombocytter $175 \times 10^9/L$ ($145–390 \times 10^9/L$), leukocytter $14,8 \times 10^9/L$ ($3,5–10 \times 10^9/L$), bilirubin 312 $\mu\text{mol/L}$ (5–25), kreatinin 80 $\mu\text{mol/L}$ (45–90) og CRP 38 mg/L (< 5). Hematologiinstrumentet på laboratoriet rapporterte om tilstedeværelse av kjerneholdige erytrocytter i blodprøven, og det ble derfor laget et blodutstryk.

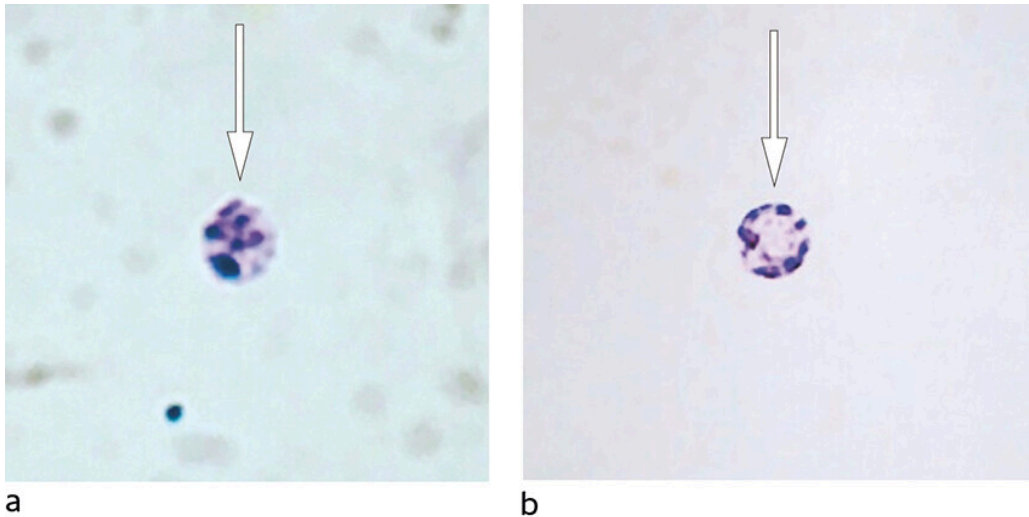
Bioingeniøren som tok blodprøver av pasienten, var opplært i hematologisk diagnostikk, inkludert blodutstryk. Kombinasjonen av anemi, hyperbilirubinemi og funn av kjerneholdige erytrocytter ga mistanke om hemolyse. Bioingeniøren informerte kliniker om mistanken og anbefalte etterbestilling av flere blodprøver. På bakgrunn av funn i blodutstryk anbefalte hun urinprøve til strimmeltest og mikroskopi.

Utfyllende blodprøver viste haptoglobin < 0,1 g/L (0,4–2,1), retikulocytter $128 \times 10^9/L$ ($27,0–120 \times 10^9/L$), ferritin 2 235 $\mu\text{g/L}$ (30–400), vitamin B₁₂ 571 pmol/L (150–650). Laktatdehydrogenase (LD) kunne ikke analyseres grunnet ikterisk serum. Blodutstryk ble vurdert umiddelbart, og de viktigste funnene var aniso- og poikilocytose med bittceller (bite cells) og blemmeceller (blister cells) (figur 1) samt en del kjerneholdige erytrocytter.



Figur 1 May-Grünwald-Giemsa-farget blodutstryk. Bildet viser bittceller (a) og blemmeceeller (b) som følge av oksidativt stress og akutt hemolyse hos pasienten. Foto: Guro Archer Lauritzen

Urinstrimmeltest viste utslag på leukocytter, albumin og blod. Urinprøven var rødbrun, og urinmikroskopi viste funn av noen hyaline sylindre, kornede sylindre og cellesylindre. Det var også funn av enkelte leukocytter og erythrocytter. Erythrocyttene hadde små inklusjoner, såkalte Heinz-legemer (figur 2).



Figur 2 Urinsediment med Sternheimer og Malbin fargemetode. Urinmikroskopi viste erythrocytter med inklusjoner av typen Heinz-legemer (a og b).

Diagnosen hemolytisk anemi mistenkes ved anemi, økt antall retikulocytter, forhøyet nivå av laktatdehydrogenase, nedsatt mengde eller bortfall av haptoglobin og forhøyet mengde ukonjugert bilirubin. Vår pasient hadde normocytær anemi, som sammen med lett retikulocytose, hyperbilirubinemi og bortfall av haptoglobin styrket mistanken om pågående hemolyse.

Blodutstryk er et nyttig diagnostisk verktøy, som kan gi hurtige og presise diagnostiske avklaringer ved blant annet hemolyse. Anisocytose betyr at det er størrelsesvariasjon av erythrocyttene. Poikilocytose betyr formvariasjon av erythrocyttene. Bittceller er erythrocytter som mangler en «bit». Dette «bittet» er en konsekvens av at makrofagene i milten forsøker å bryte ned oksidativt skadde erythrocytter. Funnt av kjerneholdige erythrocytter er ofte et tegn på

akselerert erytropoese. Rødbrun urin gir mistanke om hemoglobinuri, og hemoglobinnedbrytningsprodukter i urin (utslag på blod ved strimmeltest) indikerer intravaskulær hemolyse. Det mest påfallende ved urinmikroskopien var funn av Heinz-legemer. Dette er utfellinger av denaturert hemoglobin (1–3). Heinz-legemer i urin samt funn av bittceller og blemmeceller i perifert blodutstryk indikerte at pasientens hemolyse var forårsaket av oksidativ skade i erytrocyttene.

Ultralydundersøkelse av abdomen viste en tynnvegget galleblære uten tegn til konkrementer. Det var ingen patologiske funn i lever. Galleveissykdom ble derfor utelukket. Arbeidsdiagnosen var hemolytisk anemi av ukjent årsak. Det kliniske bildet var fredelig, og pasienten ble innlagt til observasjon uten ytterligere diagnostiske eller terapeutiske tiltak.

Dagen etter innleggelsen ble pasienten funnet ukontaktbar på baderomsgulvet. Stansteam ble tilkalt, men han kviknet raskt til uten tiltak. Han ble tilsett av lege og overført til intensivavdeling for videre vurdering. Hemoglobinnivået hadde falt fra 11,7 g/dL til 10,4 g/dL. Legen tolket det aktuelle som en hemolytisk tilstand og mistenkte pågående autoimmun hemolyse med varmeantistoffer.

Man startet behandling med metylprednisolon (Solu-Medrol) 100 mg × 1 intravenøst. Det ble rekvirert direkte antiglobulintest (DAT), fibrinogen, D-dimer, kuldeagglutinin samt serologiske prøver for hepatittvirus, hiv og syfilis. Pasienten ble henvist til CT toraks/abdomen/bekken for å utelukke akutt indre blødning som forklaring på bevissthetstapet. CT påviste splenomegali, med 14 cm som største anterior-posteriore mål (referanse < 12 cm). Det var ellers ingen patologiske funn.

Både D-dimer og fibrinogen var innenfor normalområdet, og sammen med fravær av trombocytopeni og hjelmceller i blodutstryk kunne man usannsynliggjøre trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP). Man konkluderte med at pasientens bevissthetstap skyldtes vasovagal synkope i forbindelse med toalettbesøk.

De viktigste videre stegene i utredningen av hemolytisk anemi består av grundig anamneseopptak, klinisk undersøkelse og utvidede hematologiske prøver. Rask debut av symptomer eller ikterus gir mistanke om en akutt hemolytisk tilstand der kroppens mekanismer for hemmetabolisme overbelastes, hvilket gir opphopning av bilirubin i serum. Nylig oppstart av medikamenter kan indikere legemiddelutløst hemolyse. Nylige blodtransfusjoner kan vekke mistanke om en akutt eller forsinket transfusjonsreaksjon. Familieanamnese kan styrke mistanken om arvelig årsak til hemolysen. Tilstedeværelse av hepato-/splenomegali kan finnes ved myelo- eller lymfoproliferativ sykdom.

Foruten orienterende hematologiske prøver er det essensielt å rekvirere blodutstryk samt direkte antiglobulintest (DAT) / Coombs' test. Blodutstryk vil kunne avklare livstruende diagnoser som trombotisk trombocytopenisk purpura, sistnevnte brukes for å avklare om hemolysen er immunmediert eller ei.

Direkte antiglobulintest viser om pasientens erytrocytter er dekket med IgG, komplement eller begge deler. Ved autoimmun hemolytisk anemi er det som regel autoreaktivt IgG (varmeantistoffer) som er årsaken, og direkte

antiglobulintest er da positiv for IgG som er bundet til erythrocyttoverflaten. Man kan imidlertid også ha kuldeagglutinin sykdom, som innebærer at de aktuelle antistoffene bare binder seg til erythrocyttene ved temperaturer lavere enn kroppens kjernetemperatur. Disse antistoffene er som oftest av typen IgM og løsner fra erythrocyttoverflaten ved oppvarming. Direkte antiglobulintest kan også være positiv i dette tilfellet, fordi erythrocyttene blir dekket med komplement C3d, som blir sittende fast på erythrocyttene uavhengig av temperatur. Arbeidsdiagnosen var på dette tidspunktet autoimmun hemolyse med varmeantistoffer. Dette var bakgrunnen for oppstart av behandling med steroider.

Pasienten var stabil, og på dag 3 ble behandlingen endret fra intravenøs metylprednisolon til standard behandling mot autoimmun hemolyse: prednisolon per os 1 mg/kg \times 1. Til tross for dette falt pasientens hemoglobinnivå gradvis, og på dag 4 var det 6,1 g/dL. Allmenntilstanden var hele tiden god og han hadde normale vitale parametre. Imidlertid utviklet han dyspné ved minimal aktivitet og anga en tendens til angina pectoris. Han fikk derfor transfusjon med én enhet erythrocyttkonsentrat. Det ble på dette tidspunktet klart at direkte antiglobulintest var negativ, og det var heller ingen funn av kuldeagglutininer. Øvrige mikrobiologiske og serologiske prøver var også negative.

Fordi direkte antiglobulintest var negativ, ble arbeidsdiagnosen autoimmun hemolytisk anemi forkastet. Oppmerksomheten ble nå rettet mot å lete etter alternative forklaringer til hemolysen. Man så igjennom laboratorieprøver og fokuserte på urinfunn. Det var allerede bestilt analyse for paroksysmal nattlig hemoglobinuri, hemoglobinelektroforese og glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel. Aspirasjon og biopsi av beinmarg ble gjennomført, og anamnese ble på nytt gjennomgått i detalj i samtale med tolk. Det viste seg at han hadde hatt en hendelse som barn der han var blitt gul i huden. Videre hadde han i forkant av den aktuelle innleggelsen inntatt et måltid bestående av favabønner.

Pasientens etnisitet sammen med anamnesticke opplysninger om en tidligere gjennomgått liknende hendelse førte til at man fikk sterk mistanke om glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel. Analyse for denne sykdommen var klar fem dager etter innleggelse. Mengden av enzymet glukose-6-fosfatdehydrogenase var svært lav, 12 U/10¹² erythrocytter (referanseverdi 200–400 U/10¹²). Enzymaktiviteten var < 10 %, forenlig med en alvorlig enzymmangel. Elektroforese av hemoglobin viste normale funn. Test for paroksysmal nattlig hemoglobinuri var negativ. Øvrige blod- og beinmargsundersøkelser indikerte ingen annen underliggende sykdom. Steroidbehandlingen ble seponert, og ingen videre tiltak ble gjort. Pasienten ble utskrevet dag 7 med god allmenntilstand og hemoglobinnivå på 7,2 g/dL.

Diskusjon

Glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel er den mest utbredte genetiske enzymdefekten på verdensbasis. Anslagsvis er det 400–500 millioner mennesker som har denne tilstanden, som er mest utbredt i

middelhavslandene, Afrika, Asia og Midtøsten (1, 4).

Glukose-6-fosfatdehydrogenase er et nødvendig enzym for å beskytte erytrocyttene mot oksidativt stress (4). Pasientene er vanligvis symptomfrie frem til de eksponeres for en oksidativ «trigger», som kan være et legemiddel eller en interkurrent sykdom (4). En annen klassisk trigger er inntak av favabønner (figur 3). Utvikling av hemolyse etter inntak av disse kalles favisme (1). Det første tilfellet av favisme i Norge ble beskrevet i 1998 (5), men tilstanden er ellers lite beskrevet i norsk litteratur. Et favismeanfall kan medføre en svært alvorlig og til og med livstruende hemolyse. Symptomer og tegn på tilstanden kan forklares av akutt hemolyse med medfølgende anemi og hyperbilirubinemi. Pasienten kan fremstå klinisk syk, blek og/eller ikterisk, slapp og tungpustet. Vår pasient var imidlertid i god allmenntilstand og var lite preget av hemolysen.



Figur 3 Favabønner. Foto: edoneil/iStock

De fleste pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel har ingen symptomer før de får plutselige episoder med akutt hemolyse (1, 6). Akutt intravaskulær hemolyse gir forhøyet plasmanivå av hemoglobin, som blant annet binder seg til nitrogenoksid. Reduksjon i nitrogenoksidkonsentrasjon kan gi vasomotoriske endringer i vener og arterier og kan blant annet føre til magesmerter. Slike vasomotoriske endringer var trolig forklaringen på vår pasients mage- og ryggsmarter. Feber er ikke uvanlig, men var ikke til stede i vårt tilfelle. Milten kan være forstørret grunnet ekstramedullær hematopoese,

noe man også så hos vår pasient. Urinen er ofte mørk. Språkutfordringer førte i vårt tilfelle til et upresist anamneseopptak. Dette var spesielt tydelig ved spørsmål om naturlige funksjoner. Pasienten anga normal vannlating, mens man objektivt så mørk brun urin. Repeterte samtaler med tolk ga viktig informasjon om hendelser i barndommen samt nylig inntak av favabønner, noe som ledet til diagnosen.

I den aktuelle kasuistikken bemerket bioingeniør hemolysemønster allerede i de første blodprøvene samt ved blod- og urinmikroskopi. I samråd med kliniker ble relevante diagnostiske prøver bestilt. For å stille diagnosen glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel må man ha en mistanke om tilstanden. Mistanken kan fattes ved kombinasjonen av etnisitet, hereditet, tidligere liknende hendelser og et aktuelt klinisk og biokjemisk bilde med negativ direkte antiglobulintest ved akutt hemolyse. Andre aktuelle differensialdiagnoser er trombotisk trombocytopenisk purpura, hemoglobinopatier, medfødte erytrocyttmembrandefekter som sfærocytose og elliptocytose, samt paroksysmal nattlig hemoglobinuri. Blodutstryk med funn av bittceller og blemmeceller styrker mistanken. Måling av aktivitet av glukose-6-fosfatdehydrogenase i erytrocytter vil gi en sikker diagnose.

Behandlingen av glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel består hovedsakelig av å fjerne utløsende triggere, det være seg infeksjon, medikamenter eller favabønner. Det bør gis støttende behandling i form av intravenøs hydrering og blodtransfusjon ved hemoglobin < 7–8 g/dL. Plasma-hemoglobin er nyretoksisk og kan medføre akutt nyreskade. Hemodialyse kan bli aktuelt ved vedvarende nyresvikt. De fleste pasienter viser imidlertid spontan bedring uten behov for omfattende behandling.

Pasientene må rådes til å unngå inntak av favabønner i fremtiden. De bør også unngå legemidler som 4,4'-diaminodifenylsulfon (Dapson), fluorkinoloner, nitrofurantoin og sulfonylurea. Pasientene bør få grundig informasjon om tilstanden og oppfordres til å opplyse om den ved legekontakt. Videre kan de henvises til nettsiden for god pasientinformasjon, som også finnes på flere ulike språk ([7](#)).

Mikroskopi av blod og urin er hjørnesteiner i utredningen av hemolyse. Kasuistikken belyser nytten av disse enkle og ofte undervurderte undersøkelsene. Den belyser også viktigheten av en grundig anamnese og samarbeid mellom bioingeniører og klinikere.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371: 64–74. [PubMed][CrossRef]
2. Fertman MH, Fertman MB. Toxic anemias and Heinz bodies. *Medicine (Baltimore)* 1955; 34: 131–92. [PubMed][CrossRef]

3. Daae LNW, Andersen H. Intracellular inclusions detected in stained urinary sediment. *Clin Chem* 2017; 63: 1048–9. [PubMed][CrossRef]
 4. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 2020; 136: 1225–40. [PubMed][CrossRef]
 5. Holm B, Jensenius M. Favisme. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 384–5. [PubMed]
 6. Luzzatto L, Arese P. Favism and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *N Engl J Med* 2018; 378: 60–71. [PubMed][CrossRef]
 7. G6PD deficiency favism. <https://www.g6pd.org/> Lest 28.1.2022.
-

Publisert: 2. mai 2022. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0686

Mottatt 29.9.2021, første revisjon innsendt 23.12.2021, godkjent 28.1.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. juni 2026.