
Refraktär anemi

Riitta Johnsson

Refraktär anemi är en terapiresistent anemi med långsamt förlopp, som ofta utvecklas till en mera akut, leukemisk sjukdom enligt klassificering av det myelodysplastiska syndromet. Också hos yngre patienter bör man misstänka sjukdomen, speciellt om det finns benmärgstoxiska faktorer, så som cancermediciner, i anamnesen. Eftersom förändringen sker redan på stamcells-nivå, ser man störningar i samtliga cellinjer med ursprung i benmärgen. De vanligaste fynden i den perifera blod bilden som bör leda till utredning av en eventuell refraktär anemi är pancytopeni, hypokromi, basofila prickar, makrocytos och monocytos.

Ordet refraktär betyder svårbehandlad, motspänstig, i praktiken behandlingsresistent.

Ett fel i hemoglobinsyntesen leder till att erythrocyter sönderfaller redan under utvecklingen i benmärgen. En sådan rubbning leder vanligen till att patienten blir anemisk trots att benmärgen är rik på celler. Tillståndet kallas ineffektiv erythropoes. En i princip liknande mekanism torde förklara även leukopenin och trombocytopenin trots att skademekanismerna på cellnivå inte är lika lätta att påvisa.

Efter de första fallen, beskrivna redan på 50-talet, har flera artiklar publicerats där hematopoetiska rubbningar av den här typen omväxlande kallats dyserytropoes, dysmyelopoies, sideroblastanemi, refraktär anemi eller senast myelodysplasi (1, 2). Den sistnämnda termen har redan ersatt en del av de tidigare brukliga benämningarna på idiopatiska eller primära anemiformer, och numera hör refraktär anemi (RA) enligt FAB-klassificeringen till det myelodysplastiska syndromets I-II klass (3).

Vid sekundära tillstånd är terminologin oklarare: en del av litteraturen talar om sideroblastanemier, en del om refraktär anemi. I allmänhet har benämningarna dyserytropoes och sideroblastanemi bibehållits som namn på sällsynta ärftliga rubbningar av erythrocytproduktionen (4). Även i Finland

förekommer några sideroblastanemisläkter (5) och några fall med dyserytropoes av grupp II har diagnostiserats.

Den tidigare allmänt brukliga benämningen sideroblastanemi är faktiskt missvisande. En sideroblast är en normal företeelse, en kärnförande cell där järnfärgningen visar blåfärgade korn som tecken på normalt depjärn. Beroende på anemins svårhetsgrad är järnabsorptionen ökad, och på cellnivå syns detta som grova aggregat i cytoplasmat eller som ett pärlband kring kärnan, s.k. ringsideroblaster.

Även vid andra tillstånd med rubbningar av hemoglobinsyntesen, till exempel vissa hemoglobinopatier, och vid megaloblastos kan det finnas patologiska sideroblaster, och i noggranna studier har man gjort differentialdiagnostiska indelningar enligt förekomsten av granuler (6). Men vid den dagliga mikroskoperingen behövs detta knappast eftersom andra inslag i tillståndet är mer avgörande.

FÖRFATTAREN

MKD Riitta Johnsson är överläkare vid Maria sjukhus laboratorium i Helsingfors.

Tabell 1. Klassificeringen av myelodysplastiska tillstånd

1. RA (refraktär anemi)
2. RARS = RA + 15 % av de kärnförande erythrocyterna är ringsideroblaster
3. RAEB = RA + under 5 % blaster i det perifera blodet/under 20 % i benmärgen
4. CMML = kronisk myelomonocytär leukemi med absolut monocytos utöver de föregående
5. RAEB-t, dvs. sjukdomen blir akutare, blastinslaget ökar

Myelodysplastiskt syndrom

Klassificeringen av myelodysplastiska syndrom presenteras i tabell 1.

Etiologi

Samma gamla "syndabocker" föreslås: strålning, kemikalier och virus. En klonal förändring har skett på stamcellsnivå. Flera faktorer medverkar till att sjukdomen utvecklas. Ungefär hälften av patienterna har kromosomförändringar, och de typiska bland dem finns i kromosomerna 7, 5, 8 och 19.

Monosomi 7 innebär en dålig prognos. Ensamt förekommande har en deletion av långa armen av kromosom 5 (5q-) en god prognos, men tillsammans med flera kromosomförändringar blir prognosen sämre. Övriga kromosomförändringar korrelerar inte klart med prognosen (2).

Förekomst

Incidensen är 3–5/100 000. Den förekommer huvudsakligen hos äldre; hos barn är den synnerligen sällsynt. Det finns ingen skillnad mellan könen; ett undantag är 5q- syndromet (makrocytär anemi, lindrig trombocytos och mikromegakaryocyter i benmärgen) som vanligen förekommer bara hos kvinnor. Med ökande livslängd kan man förutspå en ökning av de myelodysplastiska tillstånden även i Finland.

Symptom och kliniska fynd

I början förekommer bara symptom förknippade med anemin. Ibland utvecklas sjukdomen långsamt och hemoglobinet kan sjunka ytterst lågt innan patienten söker sig till undersökningar. Disposition för

Tabell 2. Laboratoriefynd i den perifera blod bilden vid myelodysplastiska tillstånd och differentialdiagnostiska alternativ

- Pancytopeni
- megaloblastisk anemi
 - SLE
 - hypoplasi (bl.a. PNH)
 - aleukemisk leukemi
 - härcellsleukemi
 - hypersplenism
- Hypokromi
- järnbrist: dietär brist, blödning, intravaskulär hemolys
 - sekundär anemi
- Basofila prickar
- toxiska tillstånd (infektion, intoxication)
 - megaloblastisk anemi
 - talassemier
 - blyförgiftning
 - dyserytropoes
- Makrocytos
- megaloblastisk anemi
 - alkohol, leversjukdom
 - retikulocytos
 - endokrinologiska sjukdomar
 - splenektomi/hyposplenism
 - mediciner
 - obstruktiv lungsjukdom
- Erytroblastos
- leukoerytoblastiskt tillstånd
 - vissa leukemiformer
 - megaloblastisk anemi
 - livlig erytropoes: blödning, hemolys, behandling med tillväxtfaktor
- Pelger-Huëts anomali
- ärftlig egenskap
 - myeloproliferativa sjukdomar
 - akuta leukemier
 - agranulocytos
 - mediciner

blödningar och infektioner kan förekomma. En klinisk undersökning visar ofta ingenting anmärkningsvärt. Utöver anemirelaterade förändringar är levern och mjälten ibland något förstörade.

Laboratoriefynd

I det perifera blodet och benmärgen förekommer flera morfologiska förändringar i alla cellinjer utom de lymfatiska cellerna.

Fynden i den perifera blod bilden visas i tabell 2. De mest typiska förändringarna ges som rubriker och de differentialdiagnostiska alternativen som en förteckning under dem.

Utom basofila prickar förekommer även andra inklusionskroppar: Howell-Jollys och Pappenheimers kroppar. Poikilocyto-

sen är i allmänhet brokig; sällan förekommer någon dominerande poikilocytyp. I ett typiskt fall finns en dubbelpopulation: normokroma och hypokroma erythrocyter samt en lindrig polykromasi.

I början finns en relativ monocytos som senare blir absolut när RA förändras i riktning mot leukemi. Cellerna är stora, och en del påminner om lymfocyter som stimulerats till det yttersta. Kärnan är ofta deformerad och sprucken.

Trombocyterna företer en avsevärd variation i storleken.

I benmärgen är hematopoesen vanligen livlig. Hos 10 procent av patienterna är märgen hypoplastisk (oftare i sekundära tillstånd som provocerats av cytostat- eller strålbehandling). Erytropoesen har en megaloid morfologi och ofta finns ett inslag av celler med flera kärnor. Megakaryocyterna är delvis mikromegakaryocyter. Granulocyttopoesens celler är stora och avvikande närmast i kärnan. I en järnfärgning ses rikligt med järn och patologiska sideroblaster.

Andra undersökningar

Fetalhemoglobinet andel är ökad. I en färgning av leukocyternas alkaliska fosfat är poängtalet (score) nedsatt.

Mycket sällan behövs följande undersökningar: bestämning de röda blodkropparnas livstid – lindrigt nedsatt; granulocyternas funktionsanalyser – försvagad kemo-taxis och fagocytosförmåga; trombocyternas funktionsanalyser – försämrad aggregation.

Behandling

Ingen specifik behandling finns tillgänglig. Det är skäl att remittera yngre patienter till hematologiska enheter.

De flesta av orsakerna till sekundära re-

fraktära anemier kan misstänkas redan på basis av anamnestiska uppgifter, men ibland är man tvungen att göra ett verkligt detektivarbete. Som exempel kan nämnas de numera i Finland sällsynta blyförgiftningsfallen. För en tid sedan publicerades i *Duodecim* ett fall av blyförgiftning (7) som berodde på att en bilkylare hade använts vid destillering av hembränt. Nyligen publicerades ett annat fall (8) med en person som sugit på en nyckelkedja och fått blyförgiftning.

Det är skäl att hålla i minnet en sällsynt men för diagnostiken särdeles besvärlig situation, nämligen möjligheten för att åldringar samtidigt kan ha flera sjukdomar som leder till ineffektiv erytropoes och ibland mycket likartade förändringar, såsom t. ex. MDS och megaloblastisk anemi.

Riitta Johnsson
Maria Sjukhus
Lappviksgatan 16
00180 Helsingfors

Litteratur

1. Jacobs A, Clark RE. Pathogenesis and clinical variations in the myelodysplastic syndromes. *Clin Haematol* 1986;15:925-51.
2. Mufti GJ, Galton DAG. Myelodysplastic syndromes: natural history and features of prognostic importance. *Clin haematol* 1986;15:953-71.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T et al. Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;81:189-99.
4. Valentine WN. Sideroblastic anemias. In: Williams WJ, Beutler E et al redaktörer. *Hematology*. 3rd ed. McGraw-Hill Book Company 1983; 537-46.
5. Pasanen AVO, Salmi M, Vuopio P, Tenhunen R. Heme biosynthesis in sideroblastic anamia. *Int J Biochem* 1980;12:969-74.
6. Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology* 7th ed. Churchill Livingstone Inc; 1991:p115-17.
7. Mustajoki P. Lyijymyrkytys pontikasta. *Duodecim* 1978;94:993-96.
8. Kiviranta T, Korppi M. Valmiiksi pureskeltu johtolanka. *Duodecim* 1993;109:257-8.