

Hemolytisk anemi orsakad av glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Tillstånd med diagnostiska fallgorpar

DANIEL ERIKSSON HOGLING, ST-läkare
daniel.eriksson-hogling@karolinska.se

CHRISTIAN UNGE, med dr, biträ-

dande överläkare; båda akutkliniken, sektionen för akut internmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) är den vanligaste medfödda enzymdefekten hos människan och finns hos ca 400 miljoner människor i världen [1]. Incidensen är högre i malariaendemiska områden, framför allt i Afrika, Mellanöstern och södra Asien, vilket antyder att G6PD-brist sannolikt verkar skyddande mot malaria [2].

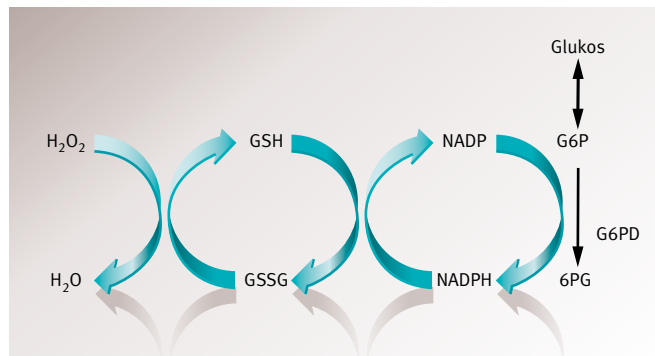
Drygt 140 olika mutationer av enzymbristen har identifierats, varav de flesta är punktmutationer. Genen är X-bunden, varför G6PD-brist är vanligare hos män [3]. Enzymet G6PD katalyserar det första och hastighetsbegränsande steget i hexosmonofosfatshuntens (HMP-shuntens), dvs oxidationen av glukos-6-fosfat till 6-fosfoglukonolaktos och det samtidiga bildandet av NADPH från NADP (Figur 1). NADPH är bl a viktigt för kroppens försvar mot fria radikaler vid oxidativ stress. Erythrocyter är särskilt beroende av G6PD då enzymet är det enda som förser dem med NADPH [3]. Faktorer som kan ge upphov till oxidativ stress och därigenom hemolytisk anemi hos individer med G6PD-brist redovisas i Fakta 1.

Varierande symtobild

Favism, dvs hemolys efter intag av favaböner (bondböner) (Figur 2), har varit känd sedan mer än 2 000 år. Redan Pythagoras ska ha förbjudit sina anhängare att äta favaböner. Alla typer av G6PD-brist ger dock inte upphov till favism [4].

G6PD finns i kroppens alla celler, men de kliniska konsekvenserna av G6PD-brist blir störst i erythrocyterna, där HMP-shuntens är det enda sättet att tillverka NADPH eftersom de saknar mitokondrier [3]. G6PD-bristens svårighetsgrad varierar beroende på hur stor enzymaktivitet som finns kvar. Den kliniska bilden varierar från symtomfrihet till kronisk hemolys, och sjukdomen kan debutera tidigt i form av neonatal ikterus.

Symtomen innefattar ospecifika anemisymtom som trötthet och yrsel samt ikterus och ryggvärk. I de blodkemiska analyserna ses en bild som vid hemolytisk anemi. Diagnosen ställs genom mätning av enzymets aktivitet i blodet. G6PD-brist påverkar i de flesta fall inte förväntad livslängd [3]. Det finns ingen specifik behandling vid G6PD-brist. Patienterna uppmanas att undvika de faktorer som kan utlösa hemolys.



Figur 1. Glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) katalyserar reaktionen i vilken glukos-6-fosfat (G6P) oxideras till 6-fosfoglukonolaktos (6PG). Samtidigt omvandlas NADP till NADPH, som i sin tur kan reducera oxiderat glutation (GSSG) till dess reducerade form (GSH). GSH behövs för reduktion av väteperoxid (H_2O_2) vid oxidativ stress.

Vid behov, om symtomgivande anemi uppkommer, kan blodtransfusioner ges [5].

FALLET

Fallet rör en 46-årig man som sökte akutmottagningen på Karolinska universitetssjukhuset Huddinge på grund av misstänkt blod i urinen sedan två dagar samt trötthet och diffusa buksmärter sedan någon vecka. Han var tidigare väsentligen frisk, utöver episoder med buksmärta av oklar orsak sedan barndomen. Han intog inga läkemedel regelbundet. Han var ursprungligen från Marocko och huvudsakligen arabisktalande. Medföljande sambo hjälpte till att tolka på akutmottagningen.

Vid ankomsten var han blek, trött, afebril, takypnoisk och ikterisk. Saturationen var 87 procent med 10 liter syrgas på mask. Hjärtat auskulturerades med regelbunden rytm med frekvensen 93 slag/minut. Buken var generell palpationsöm. EKG var normalt. Laboratorieprov visade: CRP 88 mg/l, glukos 6,3 mmol/l, kreatinin 124 μ mol/l, elektrolytstatus i övrigt normalt. Blodstatus var Hb 96 g/l, MCV 107 fL, TPK $181 \times 10^9/l$ och LPK $18,3 \times 10^9/l$. Leverprov visade bilirubin 93 μ mol/l, ASAT 1,93 μ kat/l, ALAT 0,44 μ kat/l, ALP 1,0 μ kat/l och pankreasamylas 0,13 μ kat/l. D-dimer var 2,6 mg/l. Blodgas med 10 l syrgas visade pH 7,51, pCO_2 4,9 kPa, pO_2 34,5 kPa och basöverskott 6 mmol/l. DT av torax och buk beställdes men visade ingen lungemboli och inget avvikande i buken. En del emfysematösa bullae och mindre bronkiektasier noterades dock (patienten var rökare).

Patienten handlades på akutmottagningen av kirurgjouren, vars preliminära bedömning blev oklar buksmärta med hematuri. De differentialdiagnoser som övervägdes var schistosomiasis (snäckfeber), annan parasitinfektion och viral hepatit. Patienten lades in fastande på kirurgisk akutvårdsavdelning med intravenös tillförsel av vätska och smärtlindring vid behov samt erhöLL hematurikateter med spoldropp. Hb sjönk under natten till 84 g/l, och patienten transfunderades därför

SAMMANFATTAT

Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist är den vanligaste medfödda enzymdefekten hos människan och kan ge upphov till episoder med hemolytisk anemi utlösta av yttre faktorer, såsom vissa läkemedel, intag av favaböner eller annan allvarlig sjukdom. **Vid episoder** med hemolytisk anemi kan ibland normala vär-

den av glukos-6-fosfatdehydrogenas uppmätas i blodet även hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.

Vi presenterar ett fall av hemolytisk anemi där diagnosen glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist kunde ställas först efter upprepad mätning av enzymaktivitet.

FAKTA 1

Faktorer som kan utlösa hemolys hos patienter med G6PD-brist [3, 5]

- Vissa läkemedel, bl a antibiotika, tex nitrofurantoin, sulfa och antimalariamedel.
- Infektioner, tex med cyto-
- megalo-, hepatit A- eller hepatit B-virus, pneumoni och tyfoidfeber.
- Annan allvarlig sjukdom, tex diabetes eller hjärtinfarkt.
- Kraftig fysisk ansträngning.
- Favaböner.



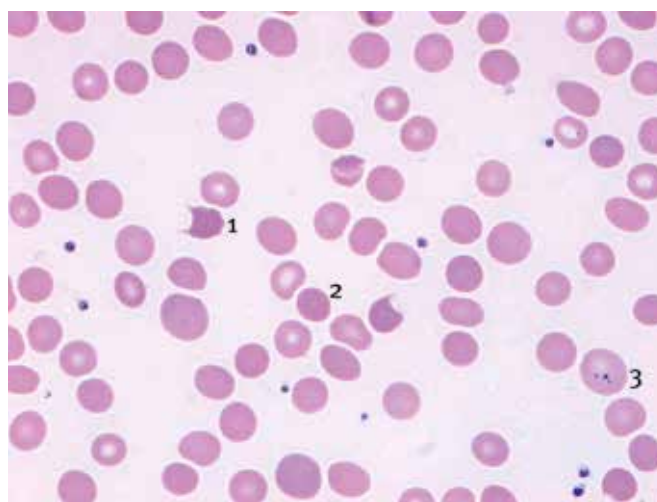
Figur 2. Favabönan, *Vicia faba*.

med två enheter erythrocytkoncentrat. Morgonen därpå var Hb 96 g/l. Patienten togs över som medicinpatient efter samråd med medicinbakjour, men låg kvar på kirurgisk akutvårdsavdelning som satellitpatient på grund av platsbrist. Tillståndet bedömdes preliminärt som oklar inflammatorisk sjukdom med hematuri, men även reumatologisk systemsjukdom övervägdes. Utvidgad blodprovstagnning visade SR 46 mm, normal differentialräkning av leukocyter, LD 31,6 μ kat/l (referensvärde <3,5 μ kat/l). Dagen därpå, ett och ett halvt dygn efter inläggningen, hade Hb sjunkit till 88 g/l. Kompletterande anemiprov visade nu fortsatt förhöjt bilirubin med övervikt av okonjugerat bilirubin, retikulocyter $126 \times 10^9/l$ (referensvärde 30–110), järn 6 μ mol/l, ferritin 3244 μ g/l, kobalamin och folat u a. Urinsticka visade 2+ för albumin, 1+ för ketoner och 3+ för erythrocyter. Haptoglobin var <0,10 g/l. Slutsatsen blev att patienten hade hemolytisk anemi, och i samråd med hematologkonsult påbörjades behandling med prednison. DAT (direkt antiglobulintest) utföll dock negativt, vilket uteslöt autoimmun hemolys.

Vid fördjupad anamnes via tolk framkom att patienten hade haft återkommande episoder med buksmärta sedan ca 7 års ålder tre till fyra gånger per år. Möjligen kunde han även erinra sig ha blivit gul i samband med dessa episoder. Smärtan blev värre under ramadan, då han fastade. Tre dagar före ankomsten till sjukhuset hade han börjat arbeta som taks kattare. Han hade inte upplevt några urinvägssymtom utöver röd urin. På direkt fråga framkom att han ätit favaböner två dagar innan han kom till sjukhuset.

Blodmorfologisk analys i samband med den hemolytiska episoden visade sfärocyter, schistocyter (fragmenterade erythrocyter), polykromasi och Pappenheimers kroppar, dvs en bild som vid hemolys. Dessutom sågs sk bite cells, som kan ses vid just oxidativ hemolys vid G6PD-brist [2] (Figur 3). Bestämning av G6PD-aktivitet visade 5,2 U/g Hb (referensvärde >4,2 U/g Hb), dvs normala nivåer. Blodmikroskopi för malaria utföll invändningsfritt. HIV- och hepatitserologi visade endast immunitet mot hepatit A. Ultraljudsundersökning visade ingen portavenstrombos. Cristapunktion utfördes och vi-

»Utlösande faktorer ... var sannolikt intag av favaböner och möjligen kombinationen med hård fysisk ansträngning i form av taks kattning.«



Figur 3. Blodmorfologisk analys visade förekomst av sk bite cells (1), sfärocyter (2) och Pappenheimer-kroppar (3), vilket kan ses vid hemolys till följd av oxidativ stress hos patienter med G6PD-brist.

sade inga tecken på blodmalignitet. Hb-elfores utföll utan Hb-variant eller talassemia.

På avdelningen förbättrades patienten kliniskt och laboratoriemässigt med stigande Hb och sjunkande hemolysprov. B-retikulocyter steg till maximalt $198 \times 10^9/l$. Urinen klarnade och spoldroppet avvecklades. Patienten skrevs ut till hemmet med planerad uppföljning på hematologmottagningen, där förnyad blodprovstagnning efter två veckor visade B-G6PD 3,5 U/g Hb, förenlig med måttlig G6PD-brist. Patienten mådde bra vid uppföljningen, hemolysproven hade normaliserats och B-retikulocyter hade sjunkit till $65 \times 10^9/l$.

DISKUSSION

G6PD-brist är den vanligaste medfödda enzymbristen hos människan. Diagnosen bör övervägas hos patienter som kommer från malariaendemiskt område och insjuknar med hemolytisk anemi, i synnerhet om hereditet finns och utlösande faktor i anslutning till den hemolytiska episoden kan identifieras. Utlösande faktorer för hemolys i det presenterade fallet var sannolikt intag av favaböner och möjligen kombinationen med hård fysisk ansträngning i form av taks kattning.

Normal G6PD-aktivitet kan ibland mätas vid hemolytiska episoder även hos patienter med G6PD-brist. Anledningen till detta är att enzymet är instabilt och nivåerna därför är högre i retikulocyter än i äldre erythrocyter, vilka konsumeras först vid hemolys, och normalt ses ökade nivåer av retikulocyter vid hemolys. Detta fenomen är vanligare vid lindriga varianter av sjukdomen. Olika typer av analysmetoder finns tillgängliga vid misstanke om G6PD-brist. I detta fall användes spektrofotometri. Molekylära diagnosmetoder kan vara användbara vid screening i populationer och familjer eller vid prenatal diagnostik. Identifiering av specifika mutationer kan vara av värde för bättre kartläggning av klinisk fenotyp och bidra med epidemiologisk information. Eftersom genen för G6PD är X-bunden är diagnostik av G6PD-brist hos heterozygota kvinnor en extra utmaning då de biokemiska testen har lägre sensitivitet hos dessa kvinnor. Analys av kvoten G6PD/6-fosfoglukonatdehydrogenas har föreslagits för att skärpa diagnostiken i denna grupp [6].

Upprepade mätningar av enzymaktivitet kan krävas

Patientfallet i denna artikel illustrerar att diagnosen G6PD-brist utifrån mätningar av enzymaktivitet i blodet kan vara svår att ställa i samband med en hemolytisk episod och att upprepade mätningar därför kan vara av värde vid normalt initialt prov och kvarstående klinisk misstanke. I det aktuella

■ KLINIK & VETENSKAP FALLBESKRIVNING

fallet var patienten dels transfunderad före provtagningen, och dessutom kontrollerades det första värdet i anslutning till en hemolytisk episod, vilket initialt gav ett falskt normalt värde. Sannolikt bidrog retikulocytpåslaget i samband med den hemolytiska episoden till den normala uppmätta enzymaktiviteten. Vid uppföljningen hade retikulocytvärdet normaliserats, och mätning av enzymaktiviteten indikerade då måttlig G6PD-brist.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ SUMMARY

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is the most common human enzyme defect and may cause episodes of hemolytic anemia triggered by exogenous agents, such as certain drugs, intake of fava beans or physical stress. Normal levels of enzyme activity may be present during episodes of hemolysis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. We present a case concerning a man with hemolytic anemia where the diagnosis was made only after repeated analysis of enzyme activity.

REFERENSER

1. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev.* 2007;21(5):267-83.
2. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature.* 1995;376(6537):246-9.
3. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008;371(9606):64-74.
4. Al-Ali, AK. Common G6PD variant from Saudi population and its prevalence. *Ann Saudi Med.* 1996;16(6):654-6.
5. Youngster I, Arcavi L, Schechmster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713-26.
6. Minucci A, Giardina B, Zuppi C, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase laboratory assay: How, when, and why? *IUBMB Life.* 2009;61(1):27-34.