

# Hb 17 g/l! Överlevde utan synbara men

## Rapport om ett fall av extrem pernicios anemi



**ANDERS LINDGREN**, med dr, överläkare  
anders.al.lindgren@vgregion.se  
**ANDERS LASSON**, överläkare;

båda medicinkliniken, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

En fråga man ibland ställer sig är hur lågt Hb-värde man kan ha och ändå överleva. Vi rapporterar här om en patient som inkom med extremt lågt Hb-värde och ändå överlevde, synbarligen utan sequelae av sitt allvarliga sjukdomstillstånd.

### FALLBESKRIVNING

Patienten var en 45-årig tidigare frisk man med något avvikande personlighet. Vid 26 års ålder påbörjade han akademiska studier efter att först ha studerat på Komvux. Dessa studier avbröts dock snart. Patienten ska också ha haft ett förvärvsarbete under en tid, men detta upphörde då han säger sig ha »gått i väggen«. Vi har inte funnit några belägg för någon form av missbruk i anamnesen. Han har hela tiden bott hemma hos sin mor utan sjukskrivning eller socialt understöd.

Det nu aktuella sjukdomstillståndet började med tilltagande avtackling 5–6 år före ankomsten. Trots moderns uppmaningar vägrade patienten att söka medicinsk vård. Patienten angav att han hela tiden trodde att det var något som skulle gå över av sig självt. De sista åren före ankomsten till sjukhus blev han tröttare och alltmer sängliggande. Cirka 10 dagar före ankomsten började patienten kräkas och kunde knappt behålla någon föda, och benen bar knappt längre. Han sökte då på vårdcentralen, där man kontrollerade Hb-värdet, vilket visade sig vara extremt lågt, 17 g/l. Han remitterades akut till medicinkliniken.

I ankomststatus fann man en avmagrad, kakektisk man med gulaktig hy och gula sklera. Mun och svalg inspekterades retningsfritt utan tecken på papillatrofi. Hjärta, lungor och buk undersöktes u a. Hjärtfrekvensen var 80 slag/minut. Senreflexer var lättutlösta, men höger akillesenerflex var något svagare än vänster. Patienten förnekade känselnedsättning, och vibrationssinnet undersöktes u a. Vid ankomsten vägde patienten 33 kg, och längden uppmättes till 166 cm, vilket gav ett BMI på 12. Patienten angav sin normala vikt i vuxen ålder till 57–67 kg.

För de viktigaste laboratorieparametrarna, se Tabell I.

### Diagnos

Eftersom patienten hade makrocytär anemi, lågt serum-B<sub>12</sub>, förhöjt serumhomocystein samt LD-stegring mer än 20 gånger över normalvärdesgränsen som tecken på intramedullär hemolys, var ju diagnosen pernicios anemi redan från början ganska uppenbar. Den kunde sedan bekräftas med serumbe-

**TABELL I.** Den aktuella patientens blodstatus vid ankomst till sjukhus.

Laboratorieparameter	Värde (referensvärde)
<i>Blodstatus</i>	
B-Hb	17 g/l (134–170)
B-LPK	$5,61 \times 10^9/l$ (3,5–8,8)
B-TPK	$67 \times 10^9/l$ (145–348)
B-EVF	0,048 (0,393–0,501)
E-MCV	107 fl (82–98)
B-EPK	$0,45 \times 10^{12}/l$ (4,25–5,71)
B-retikulocyter	0,52 % (0,5–2,5)
B-retikulocyter	$2 \times 10^9/l$ (22–139)
INR	2,0
<i>Järn- och vitaminstatus</i>	
S-järn	32 $\mu\text{mol}/l$ (9–34)
S-transferrin	1,3 g/l (2,0–3,0)
S-TIBC	32 $\mu\text{mol}/l$ (47–80)
S-ferritin	221 $\mu\text{g}/l$ (28–400)
S-kobalaminer	<111 pmol/l (140–725)
S-folat	8,7 nmol/l (6,0–39)
<i>Övriga laborativärden</i>	
S-kreatinin	186 $\mu\text{mol}/l$ (60–105)
S-albumin	38 g/l (36–45)
S-bilirubin	95 $\mu\text{mol}/l$ (5–25)
S-ALP	1,49 $\mu\text{kat}/l$ (0,6–1,8)
S-ALAT	0,40 $\mu\text{kat}/l$ (<1,10)
S-ASAT	0,76 $\mu\text{kat}/l$ (0,25–0,75)
S-LD	74 $\mu\text{kat}/l$ (1,8–3,4)
S-haptoglobin	<0,06 g/l (0,24–1,9)
S-homocystein	62 $\mu\text{mol}/l$ (5–15)
S-pepsinogen A	6 $\mu\text{g}/l$ (>25)
S-gastrin	>480 pmol/l (<75)
Gliadinantikroppar	42 AE (<18)
Transglutaminasantikroppar	Negativt
S-T4, fritt	11 pmol/l (10–24)
S-T3, fritt	1,8 pmol/l (2,8–6,5)
S-TSH	4,2 mIE/l (0,4–4,0)

stämning av pepsinogen A och gastrin och senare även med gastroskopi där biopsier från corpus ventriculi visade uttalad korpusatrofi, medan biopsier från duodenalslemhinnan var normala.

### Sjukdomsförlopp

Patienten transfunderades långsamt med sammanlagt 7 enheter erythrocytkoncentrat de första dygnet, varefter man övergick till peroral behandling med cyanokobalamin, 2 mg  $\times$  2 de första veckorna och därefter 1 mg  $\times$  1. Trots ett normalt serumfolat ordinerades folsyra den första tiden. Alla blodparametrarna normaliserades relativt snabbt förutom trombocyterna,

### SAMMANFATTAT

**Överlevnad** utan påtagliga men är möjlig vid extrem anemi, som utvecklets under lång tid.

**Pernicios anemi** är en sjukdom orsakad av vitamin B<sub>12</sub>-malabsorption på grund av svår atrofi i ventrikels korpuslemhinna.

**Diagnosen** ställs i dag i regel genom påvisande av makrocytär anemi med låga vitamin B<sub>12</sub>-koncentrationer samt korpusatrofi påvisad genom bestämning av serumgastrin och serumpepsinogen A eller gastroskopi med biopsier från ventrikelslemhinnan.

som sjönk under första veckan från 78 till  $21 \times 10^9/l$ . Järnmättnaden sjönk när järnet åter kunde börja mobiliseras för erythropoesen. Serumkreatininet, som var förhöjt på grund av intorkning, sjönk när patienten fick vätska och kunde börja dricka. Patienten hade en del näsblödningar under de första dagarna när trombocytterna sjönk till 21 och INR (international normalized ratio) inte hunnit normaliseras.

Patienten återhämtade sig snabbt både fysiskt och mentalt och började äta normalkost med god aptit.

När patienten skrevs ut efter 20 dagar, vägde han 37 kg, och vid återbesök 2 månader efter ankomsten hade vikten gått upp till 49 kg, vilket innebar en 50-procentig viktuppgång. Hb-värdet hade samtidigt stigit till 130 g/l.

## DISKUSSION

Det aktuella fallet uppvisar i flera avseenden bilden av en klassisk pernicios anemi, vilken i sin uttalade form är en ovanlig diagnos i dag. Vitamin B<sub>12</sub>-brist hos icke-mag-tarmopererade patienter som inte är veganer orsakas i cirka 90 procent av fal-len av kronisk atrofisk gastrit, medan de övriga huvudsakligen orsakas av obehandlad celiaki [1].

Fram till 1970-talet ansåg man att det var bristen på intrinsic factor i ventrikelslemhinnan som var orsaken till vitamin B<sub>12</sub>-malabsorption, vilket kunde påvisas med Schillingtest med och utan tillägg av intrinsic factor. Så småningom började man upptäcka att B<sub>12</sub>-brist även kunde föreligga med normalt Schillingtest [2] och man myntade begreppet »malabsorption av födoämnesbundet vitamin B<sub>12</sub>«.

Vid Schillingtest tillförs vitaminet i vattenlöslig form. Då man i stället tillförde vitaminet bundet till ett födoämnesprotein, vilket är det fysiologiskt riktiga när kroppen tillförs vitaminet med kosten, kunde man med hjälp av modifierade Schillingtest konstatera att malabsorption även kan ses vid mer måttlig korpusatrofi med fortfarande bibehållen produktion av intrinsic factor [3]. Orsaken härtill är minskad produktion av saltsyra och pepsin och därigenom försämrad spjälkning och frisättning av vitamin B<sub>12</sub> från födoämnesproteinet.

Definitionsmässigt innebär pernicios anemi brist på intrinsic factor, vilket ses vid den mest uttalade formen av korpusatrofi då produktionen av intrinsic factor, som normalt föreligger i stort överskott, försvinner.

Den nu aktuella patienten hade uttalad korpusatrofi, varför man utan att mäta koncentrationen av intrinsic factor får utgå från att patienten hade en pernicios anemi. Den analysmetod av kobalaminkoncentrationen som användes vid tillfället är tyvärr alltför grov, eftersom den inte tillåter någon exakt koncentrationsbestämning vid värden under 111 pmol/l. Man får dock utgå från att kobalamindena var i det närmaste helt uttömda.

## Få fall beskrivna i litteraturen

Den förväntade överlevnaden vid obehandlad pernicios anemi anges allmänt till mindre än 3 år och ytterst sällan till 5 år [4]. Enligt de uppgifter vi fått började vår patient tackla av redan 5–6 år före ankomsten. Patienten inkom med Hb 17 g/l och hade dessutom tecken på intorkning i form av förhöjt serumkreatinin, varför patientens Hb-värde i realiteten får misstänkas ha varit ännu lägre.

Vi har i litteraturen lyckats finna endast en patient som överlevt med lika lågt eller lägre blodvärde. Det var en 21-årig surinamesisk man med heterozygot sickelcells-β-talassemi och samtidig hemolys och aplastisk kris med ett Hb-värde på 11 g/l. Den aplastiska krisen ansågs orsakad av en parvovirus B19-infektion. Patienten hade transfunderats många gånger under

barndomen och brukade då kunna hålla ett blodvärde mellan 40 och 90 g/l, och var således adapterad till ett relativt lågt Hb [5].

Från Danmark har rapporterats om en 52-årig kvinna med en ulcererande gastrointestinal stromatumör i pylorus med Hb 18 g/l [6].

I en sammanställning av 181 patienter med pernicios anemi i Hongkong var det lägsta rapporterade Hb-värdet 31 g/l [7].

I en sammanställning från Los Angeles av 219 patienter med pernicios anemi rapporterades det lägsta Hb-värdet vara 21 g/l [8].

## Förenligt med liv?

Den fråga man naturligtvis ställer sig är hur ett så lågt Hb-värde kan vara förenligt med överlevnad. Den långa adaptationstiden i det aktuella fallet spelade säkert en avgörande roll kombinerat med patientens relativt låga aktivitetsgrad.

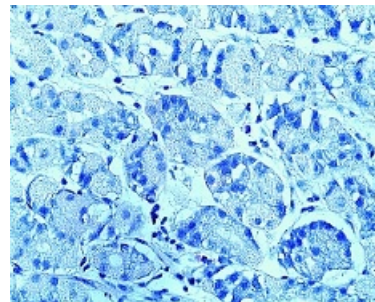
De fysiologiska kompensationsmekanismer som står till buds är dels ökad syrefrisättning från hemoglobinet, dels ökning av hjärtminutvolymen. Det förstnämnda orsakas av den intracellulära hypoxin, som ger en förskjutning av oxihemoglobinet dissociationskurva åt höger genom ökning av 2,3-difosfoglycerat. Detta medför minskad syrgasaffinitet och därigenom ökad syrgasavgivning i perifer vävnad.

Någon större ökning av hjärtminutvolymen var inte trolig i detta fall, eftersom patienten hade en sinusrytm med frekvens 80 slag/minut vid ankomsten.

Lawson och medarbetare rapporterade 1972 om en anmärkningsvärt hög mortalitet bland patienter med pernicios anemi i Glasgow [9]. På ett sjukhus dog således 15 av 108 (14 procent) patienter med megaloblastisk anemi och hematokrit <0,25, trots att diagnosen var ställd och behandling insatt. En teori som då fördes fram var att den kraftiga cellnybildning med behov av intracellulärt kalium och följande sänkning av serumkalium som sker när myelopoese kommer igång orsakar en hypokalemi som skulle vara orsak till den höga mortaliteten. Någon motsvarande ökad mortalitetsrisk kunde dock inte noteras hos patienter behandlade för järnbristanemi trots att serumkalium även i denna patientgrupp sjönk i samma utsträckning under behandling.

En liknande studie från Los Angeles kunde inte heller påvisa en ökad mortalitet hos 101 patienter med svår (Hb ≤80 g/l) pernicios anemi [8].

**Figur 1.** Normal ventrikelslemhinna, hematoxylin-eosinfärgning (×40).



**Figur 2.** Atrofisk slemhinna från ventrikels korpusdel, hematoxylin-eosinfärgning. I körtelrören är huvud- och parietalceller ersatta av metaplasier, s k goblet-celler (×100).

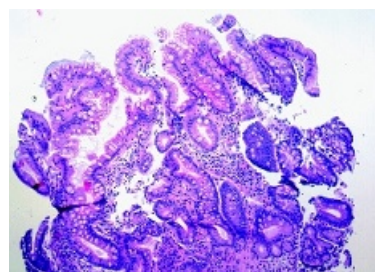


Foto (Figur 1 och 2): Juraj Sloboda, laboratoriet för klinisk patologi och cytologi, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås.

Vår patient hade under vårdtiden ett konstant högt serumkaliumvärde på 4,2–5,0 mmol/l, trots att ingen kaliumsubstitution gavs.

## Mag-tarmsymtom vanligt vid obehandlad pernicios anemi

Brist på vitamin B<sub>12</sub> kan ge både anemi och neurologiska symtom. Trots uttalad brist uppvisade den aktuella patienten inga neurologiska symtom, vilket anses drabba 10–15 procent av patienterna med pernicios anemi [10]. Orsaken till att vissa patienter med vitamin B<sub>12</sub>-brist utvecklar neurologiska och andra symtom är ofullständigt känd.

Mag-tarmsymtom ses hos två tredjedelar av patienter med obehandlad pernicios anemi. Aptitförlust är vanligt; viktne- gång, anorexi och kräkningar kan också ses, som i vårt fall [11].

Patientens förhöjda INR tolkades som nutritionellt betingad (trots att patienten sade sig alltid ha ätit mycket grönsaker).

K-vitamindepåerna i kroppen är relativt små, och plasmakoncentrationerna av framför allt den dietära och för koagulationen mest aktiva formen, fyllokinon, sjunker snabbt redan efter ett par dagar utan tillförsel [12, 13]. Det är därför rimligt att anta att det höga INR-värdet orsakades av patientens anorexi veckorna före ankomsten till sjukhuset. Det kontrasterar starkt mot ett väsentligen normalt serumalbumin, som visserligen torde varit skenbart förhöjt sekundärt till patientens intorkning, men det kunde ändå ha förväntats vara betydligt lägre med tanke på patientens starkt försämrade födo- intag med kraftig viktne- gång som följd.

Vid uttalad megaloblastisk anemi får man också trombocytopeni [14]. Det kan tyckas lite märkligt att patientens trombocyter sjönk i antal under den första veckan från 78 till 21 × 10<sup>9</sup>/l, varefter de under nästkommande vecka snabbt steg till 385 × 10<sup>9</sup>/l. En tänkbar förklaring till detta skulle kunna vara att trombocyterna, som har en livslängd på cirka 8 dagar, vid ankomsten till sjukhuset var i snabbt sjunkande antal på grund av helt uttömda B<sub>12</sub>-depåer. På samma sätt som det tar 5–6 dagar innan retikulocyterna når maximalt antal, kan man tänka sig att detsamma gäller för megakaryocyterna och att det således tar ungefär 1 vecka innan det sker en ordentlig trombocyt- uppgång i blodet.

## Ett extremt fall

Såvitt vi har kunnat finna har det inte tidigare publicerats något fall från Sverige med så extremt lågt Hb och lycklig utgång; även i den internationella litteraturen synes fallbeskrivningar av Hb-värden på den nu rapporterade nivån med lycklig utgång således vara mycket sällsynta.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

*Kommentera denna artikel på lakartidningen.se*

## REFERENSER

- Lindgren A. Utvärdering av analysmetoder. Mag- tarmstatus bästa diagnostikum vid misstänkt B<sub>12</sub>-brist. *Läkartidningen*. 2000;97: 3987-92.
- Streeter AM, Shum HY, Duncombe VM, Hewson JW, Thorpe MEC. Vitamin B<sub>12</sub> malabsorption associated with a normal Schilling test result. *Med J Aust*. 1976;1:54-5.
- Doscherholmen A, Silvis S, McMahon J. Dual isotope Schilling test for measuring absorption of food-bound and free vitamin B<sub>12</sub> simultaneously. *Am J Clin Pathol*. 1983;80: 490-5.
- Chanarin I. The megaloblastic anaemias. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1979. p. 328.
- Biesma DH, Nieuwenhuis HK. Life-threatening anaemia caused by B19 parvovirus infection in a non-immunocompromised patient. *Neth J Med*. 1997;50:81-4.
- Saldo M, Møller K, Friis-Hansen LJ. Ekstrem anæmi udløst af en hæmorrhagisk gastrointestinal stromatumor. *Ugeskr Læger*. 2005;167(4):407-9.
- Wun Chan JC, Yu Liu HS, Sang Kho BC, Yin Sim JP, Hang Lau TK, Luk YW, et al. Pernicious anemia in chinese: a study of 181 patients in a Hong Kong hospital. *Medicine*. 2006;85:129-8.
- Carmel R. Treatment of severe pernicious anemia: no association with sudden death. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(6):1443-4.
- Lawson DH, Murray RM, Parker JLW. Early mortality in the megaloblastic anaemias. *QJM*. 1972; 41:1-14.
- Walton J, editor. Brain's diseases of the nervous system. 10th ed. Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 538.
- Chanarin I. The megaloblastic anaemias. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1979. p. 321-2.
- Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanoue T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:846-52.
- Suttie JW, Mummah-Schendel LL, Shah DV, Lyle BJ, Greger JL. Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am J Clin Nutr*. 1988;47:475-80.
- Chanarin I. The megaloblastic anaemias. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1979. p. 203.