



Anemiutredning

Varberg 7/10 2014

Mikael Olsson, Hallands Sjukhus Varberg



Anemiutredning

- Hur utreder vi anemi?
- Hur vet vi om det är järnbrist?
- Hur skall vi ge järn?
- När kan det vara behov av blodtransfusion?
- Vad kan allmänläkaren handlägga?
- När är det dags för remiss till hematolog?

Anemi är ett symtom på många olika saker, som kan bero på många olika saker!

Malabsorption

Brist på byggstenar

Inflammation

• Aplasi

Hemoglobinopati

Cancer

AUTOIMMUNITET

EPO-brist

Blödning

B12-brist

Hemolys

Några anemidiagnoser

- Järnbristanemi D50
- Sekundär anemi
 - Anemi vid kronisk sjukdom D63.8* +...
 - Renal anemi D63.8*+N18
- Hemoglobinopati D56
- B12-bristanemi D51
- Blödningsanemi D62.9
- Hemolys D59 (D55, D58)
- Benmärgssjukdom Cxx.x

3 viktiga frågor

- Är anemin associerad med andra hematologiska avvikelser?
 - ➔ Överväg benmärgsundersökning!
- Finns det ett adekvat retikulocytsvar?
 - ➔ Hemolys eller blödning!
- Hur är MCV?
 - ➔ Mikro/normo/makrocytär utredning?

Är anemin associerad med andra hematologiska avvikelser?

- LPK höga eller låga? → "Diff"?
 - ≠Reaktiv leukocytos?
 - Blaster? Akut leukemi? - AKUT REMISS!
 - Lymfocytos? Kronisk leukemi?
 - Plasmaceller?
 - Vänsterförskjuten diff med basofili – KML?
- TPK höga eller låga?
 - ≠Reaktiv trombocytos (CRP, järnbrist)?
 - ≠Alkohol?

Finns det ett adekvat retikulocytsvar?

- Retikulocyter > 100 anses garantera en god benmärgsfunktion!
- → Akut blödning eller hemolys?
 - Haptoglobin – sänkt värde talar för hemolys
 - LD, Bilirubin – stegrad värde talar för hemolys

Hur är MCV?

- Avspeglar erytropoesens förmåga att bilda Hb vs den proliferativa förmågan
- Normal överlevnadstid av röda blodkroppar ligger kring 4 månader, men mycket kortare vid hemolys.
- MCV förändras långsamt! →

Avvikande MCV talar för att en rubbning av erytropoesen har förelegat en relativt
LÅNG TID!



Mikrocytär anemi

1. Järnbrist?
2. (långvarig) sekundäranemi/anemi vid kronisk sjukdom
3. Thalassemi?



Normocytär anemi

1. Höga retikulocyter? Hemolys/blödning
2. Njursvikt/Leversjukdom/Thyroideasjd?
3. Anemi vid kronisk sjukdom/tidig järnbrist (Lågt S-Fe?)?
4. Benmärgssjukdom?

Makrocytär anemi

1. Megaloblastisk störning? – hypersegmenterade neutrofila +makroovalocyter? → B12/Folsyrabrist, läkemedel (exvis Methotrexate)
2. Retikulocytos? → Hemolys/blödning?
3. Alkoholtoxicitet? Leversjukdom? Hypotyreos?
4. Benmärgssjukdom – ssk MDS



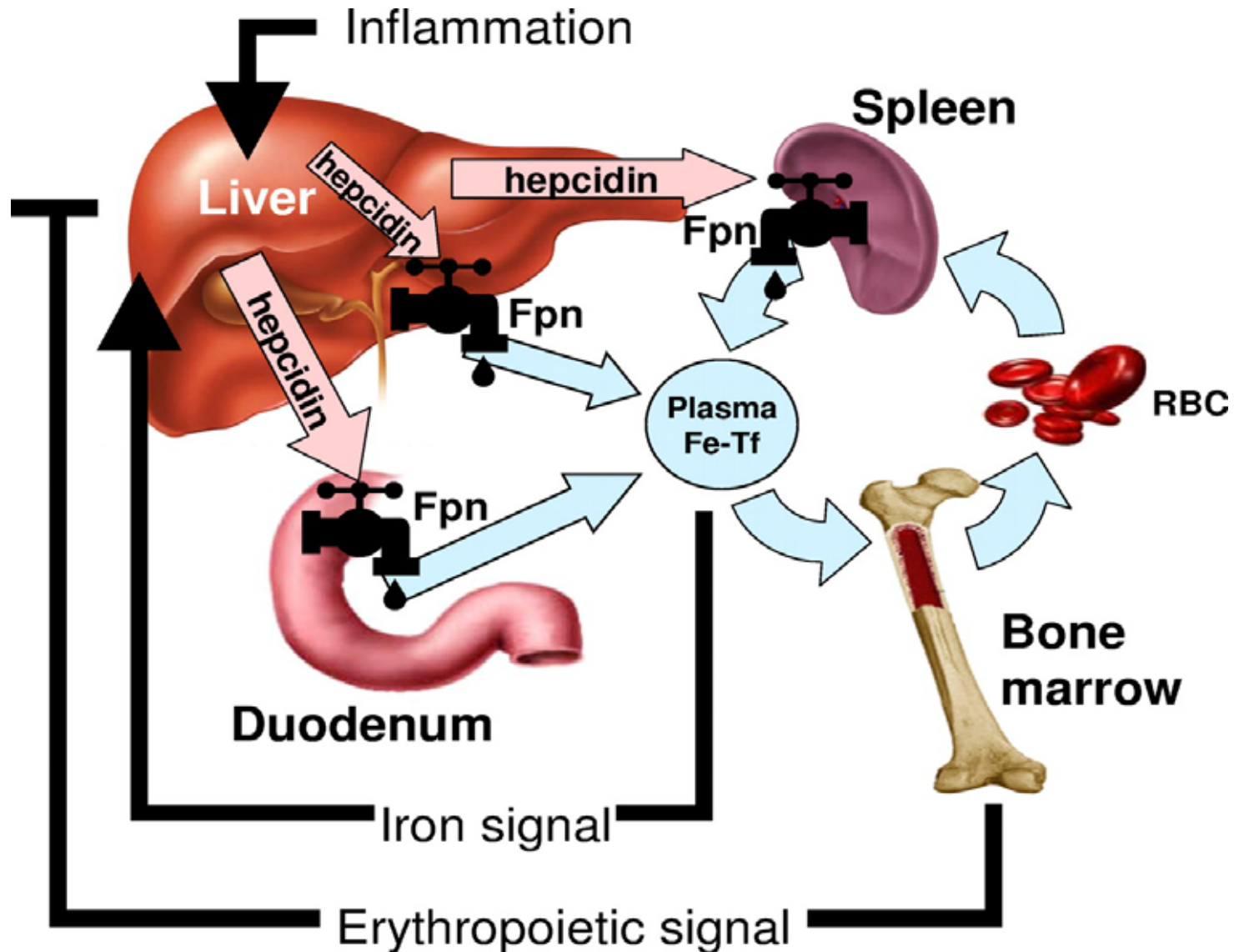
MIKROCYTÄR ANEMI



Hur vet vi at det är järnbrist?

- Enkelt vid isolerad järnbrist
- Svårt vid samtidig inflammation
- Tag alltid hänsyn till aktuellt CRP eller andra inflammationsmarkörer vid tolkning av järnstatus!

The role of hepcidin in iron metabolism.





Värdering av järnstatus

- S-Fe
- Transferrin/Transferrinmättnad
- Ferritin

- ...och CRP!

Värdering av järnstatus

- Transferrinmättnad < 16% talar för järnbrist – absolut eller funktionell
- Transferrin
 - Viktigaste transportören av järn
 - Syntesen stimuleras av låga järndepåer
 - ➔ Värdet blir förhållandevis högt vid järnbristanemi
 - Syntesen hämmas vid inflammation
 - ➔ Värdet blir förhållandevis lågt vid ACD

Värdering av järnstatus

- Ferritin
 - Kroppens depå av järn intracellulärt
 - P-Ferritin deltar i princip inte i järnomsättningen och dess betydelse i cirkulationen är okänd
- Lågt P-ferritin <30 och i synnerhet <15 är en mycket pålitlig markör för järnbrist
- P-ferritin är även en inflammationsmarkör – Absolut järnbrist kan föreligga även vid P-Ferritin 30-100 i närvaro av inflammation
- P-Ferritin över 100 utesluter en absolut järnbrist



Värdering av järnstatus

- Transferrinreceptor
- Benmärg
- Ret-He

Järnbristanemi D50

- MCV lågt
- Transferrin högt eller i övre delen av referensområdet
- Lågt Ferritin <30 (<100)



Järnbristanemi - utredning

- Måste anpassas individuellt beroende av bl.a. kön och ålder och anamnestiska fynd
- Gastrointestinal blödningskälla?
 - Ulcus? Tumör? IBD?
- Malabsorption?
 - Celiaki? IBD? Atrofisk gastrit?
- Gynekologbedömning?

Järnbehandling

- Med en adekvat substitution stiger Hb med åtminstone 1 g/l per dag
- I v järnbehandling kan höja Hb snabbare
- ➔ Transfusion är endast undantagsvis lämpligaste behandlingen för järnbristanemi

Järnbehandling – p.o.

- Förstahandsalternativet vid ren järnbrist
- 100-200mg/dygn, ev glesare vid intolerans
- Fortsätt 2-3 månader efter Hb restituerats, eventuellt längre tid vid pågående järnförluster
- Mycket låg kostnad
- Påtaglig frekvens av intolerans – dålig compliance (30-50%)
- Begränsat upptag – svårt att tillföra tillräcklig mängd vid stora järnförluster



Järnbehandling – i.v. FASS-indikationer

- Kliniskt behov av att snabbt leverera järn till järndepåer
- Då perorala järnpreparat inte tolereras av patienten och vid bristande följsamhet,
- Aktiv inflammatorisk tarmsjukdom hos patienter då perorala järnpreparat är ineffektiva.
- Diagnosen måste vara baserad på laboratorieprov!

Ferinject

- 1000 mg /max 15mg/kg kan ges som infusion på en kvart – minsta vikt 66 kg för en dos på 1000 mg
- Typisk dos på 1500 mg kan ges:
 - Med 2 infusioner med en veckas mellanrum
- Läkemedelskostnad hög



Ferinject

- ...ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat är tillgängliga
- Mycket låg frekvens av allvarlig reaktion



Järnbristanemi – uppföljning!

- Är orsaken klarlagd?
- Är orsaken åtgärdad?
- Tål patienten behandlingen? Compliance?
- Vad är risken att problemet återkommer?
- Långsiktig Hb-kontroll?
- Långsiktig Ferritin-kontroll?
- Långsiktig behandling?

Hemoglobinopati D56

- Mikrocytos utan inflammation eller järnbrist är ett typiskt fynd vid Beta-Thalassemia minor
- ”Fraktionerade hemoglobiner” ger diagnos.
- Information – ev släktutredning
- Ibland specifika problem – ex vis järninlagring, Sickle-cell anemi etc



NORMOCYTÄR ANEMI

Sekundär anemi – ACD, D63.8

- CRP högt
- MCV normalt eller lågt (talar för långvarig rubbning)
- Retikulocyter < 100
- Transferrin lågt, ofta med låg järnmättnad indikerande en ”funktionell” järnbrist
- Ferritin > 100, gråzon mellan ca 30-100 där en absolut järnbrist kan föreligga vid inflammation.

ACD - utredning

- I princip liktydigt med SR-utredning
- Systematisk anamnes och status med fördjupad utredning med ledning av detta
 - Infektion?
 - Tumör?
 - Reumatisk sjukdom?
- Kan dölja sig både järnbrist och blödning i detta – F-Hb kan vara en bra screening för att avgöra behov av skopier.



ACD - behandling

- Undanröj orsaken!
- Transfusion?
- EPO? +i.v järn?

Hemolys D59 (D55,D58)

- Inte sällan en snabb anemisering
- Karaktäriseras av:
 - Lågt/omätbart Haptoglobin
 - Högt retikulocyttal – ibland makrocytos
 - Bilirubinstegring
 - LD-stegring
- Indelas i immunologisk respektive Icke-immunologisk hemolys efter DAT – ”Coombs test”
- Hematologen utreder och behandlar!



Blödningsanemi D62.9

- Oftast uppenbar större blödning – snabb anemisering
- Retikulocytos!
- Särskilj från kronisk blödning som orsak till järnbrist
- En klar indikation för blodtransfusion vid påverkad cirkulation, pågående blödning etc

Renal anemi D63.8 + N18

- Oftast en normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal – ”EPO-brist”
- Vanligt vid $GFR < 30$, men kan förekomma redan vid $GFR < 50$
- Tänk på att kreatininvärdet är beroende av relationen mellan muskelmassa och njurfunktion!
- Ibland behov av benmärgsutredning
- Ofta inslag av funktionell järnbrist
- Behandlas med EPO - Målvärde Hb 120g/l

Benmärgssjukdom – Cxx.x

- MCV normalt eller högt
- Retikuloocyter < 100, rubbning LPK, TPK
- ”Ingen annan förklaring”
- Splenomegali
 - Lymfom?
 - KML/myeloproliferativ sjukdom?
 - Myelofibros?
- Lymfadenopati - Lymfom?
- M-komponent
 - IgM – Waldenström? Lymfom?
 - IgG/A – Myelom? Värk? Ca^{2+} ? Krea?



° MAKROCYTÄR ANEMI

B12-bristanemi D5 I

- Makrocytär anemi – megaloblastisk störning
- Ofta pancytopen bild - differentialdiagnos!
- Ineffektiv erytropoes - lågt haptoglobin, högt LD, låga retikulocyter
- Snabb stegring av retikulocyter vid korrekt behandling
- Hcy eller MMA kan användas för att försöka värdera signifikansen av gränsvärden på B12. Njurfunktions-nedsättning är en felkälla!

B12 –bristanemi – Orsak?

- Ventrikelplastik?
- Atrofisk gastrit? – uppföljning!
- Celiaki?
- IBD?



Benmärgssjukdom – Cxx.x

- MDS – MyeloDysplastiskt Syndrom
”Refraktär anemi”, D46
- Pre-leukemiskt tillstånd med ineffektiv erythropoes
- EPO?
- Vidaza?
- Allogen transplantation?

Anemiutredning sammanfattning

- Hb, LPK, TPK, ”diff”
- Retikulocyter
 - Haptoglobin, LD, bilirubin
- MCV – Utred med denna utgångspunkt!
- CRP
- S-Fe, Transferrin, Ferritin
- F-Hb
- Krea, Leverprover, T4 TSH
- B12, folsyra, (MMA, Hcy)

När är det dags för blodtransfusion?

- När man måste höja Hb snabbt
 - Ex vis akut blödning
- När man inte kan höja Hb på annat sätt
 - Ex vis kronisk benmärgssvikt
- Relativt kontraindicerat vid autoimmun hemolys, ges på sk "vitalindikation".

Eller lite mer om transfusion? Ett akut fall av järnbrist?

 **FRÅGOR?**

Transfusion – biverkningar

- Total risk rapporterad biverkan <0.5 ‰
- Olika typer av hemolytiska/febrila reaktioner vid transfusionen
- Transfusionsorsakad cirkulationsöverbelastning
- Anafylaktoida reaktioner
- Post-transfusions purpura
- Transfusionsorsakad GvHD
- Transfusionsorsakad lungskada (TRALI)

TRALI

- Okunskap leder till underrapportering
- Incidens ca 1/5000 transfunderade enheter
- Troligen ca 100 fall/år i Sverige
- Ledande dödsorsak bland transfusionsreaktioner – mortalitet troligen kring 10%
- Akut inflammatoriskt lungödem inom 6h från transfusion
- Troligen en predisponerande faktor som infektion eller trauma kombinerat med förekomst av leukocytantikroppar i transfusionen.

Transfusioner i Halland

Klinik	ÅR 2013
Akutkliniken	888
Anestesikliniken	1167
Barnkliniken	162
Hud/infektionkliniken	213
Kirurgkliniken	2799
Kvinnokliniken	692
Medicinkliniken	4620
Ortopedkliniken	1695
Rehabkliniken	68
Urologkliniken	318
Öron/näs/halskliniken	86
Kungsbacka*	292
Närsjukvård	112
Privata	210
Summa:	13322

Diagnosfördelning medklin SV

Diagnos	Andel av vårdtillfällen med transfusion
Järnbrist	32%
Anemi UNS	30%
Hematologisk sjukdom	21%
Akut större blödning	10%
Malignitet (ej blodsjukdom)	7%
ACD	<1% (3 av 500)
Oklart	<<1% (1 av 500)

Intryck från diagnosgenomgången

- Anemi UNS är gravt överutnyttjad
 - Använd även vid uppenbar annan orsak, som blodsjukdom etc
 - Tyder på bristfällig anemidiagnostik?
- Sekundäranemi/ACD gravt underutnyttjad
 - Intryck av att patienten ofta felaktigt får diagnosen järnbristanemi/anemi UNS
- 38% har en etablerad transfusionsindikation
- 62% har en oklar eller kanske rentav olämplig transfusionsindikation

Kvinna född 1950

- För fem år sedan opererad för bröstcancer med axillutrymning. Efterföljande hormonell behandling. ”Friskförklarad”.
- Op knäprotes pga artros 2010.
- Anemi 2010 med järnbristmönster. Gastro- & koloskopi u.a. Åt järn ett tag. Fick en del problem med magen.
- Op andra knäet 2012 med anemi 88 som blev 114 efter omkontroll.

Kvinna född 1950

- Inskickas akut från gynekologisk hälsokontroll där man konstaterat Hb 53g/l.
- Kan tillstå att hon känt sig tröttare än vanligt. Bejaktar också ansträngningsdyspné och hjärtklappning som blivit värre under våren. Förnekar blödningssymtom på alla sätt, men tror hon gått ned en del i vikt, kanske 5 kg under våren.
- Status i vila helt opåverkad inklusive vitalparametrar utan avvikelse.



Kvinna född 1950 – handuppräckning!!!!

- Inläggning?
- Poliklinisk handläggning?



Kvinna född 1950 – handuppräckning!!!!


- Provtagning:
 - MCV
 - MCV, retikulocyter
 - MCV, retikulocyter, LPK, TPK
 - ... + ”diff”
 - ... + S-järn, transferrin, ferritin, B12, folsyra, haptoglobin, S-elfores

Kvinna född 1950

- MCV 62 (82-98)
- Retikulocyter 72
- LPK 5.97, TPK 500
- "Diff" normal
- S-Fe 0.02, Transferrin 4.02, Ferritin <5,
(Kobalamin 233, folat 26, I,
haptoglobin 2, I I, S-elfores "lätt
inflammation, Ig något låga – U-elfores?)

MCV=62

- Hur länge har patienten haft järnbrist(anemi)?
 - Minst 2 månader
 - Max 2 veckor
 - Max 2 dagar
 - Max 2 timmar



Kvinna född 1950 – akut behandling handuppräckning!!!!

- Transfusion med
 - 1 enhet blod
 - 2 enheter blod
 - 3 enheter blod
 - 4 enheter blod
- Järn po
- Järn iv
- Ingen behandling på akuten/mer utredning

Kvinna född 1950 – Vad hände?

- Planerades för akut CT-thorax med frågeställning lungemboli (D-dimer ”pos på VC”+påtaglig ansträngningsdyspné)
- Lades in & planerades sedan för 4-5 enheter blod
- Men...

Kvinna född 1950

- Erhöll inget blod!
- Hade jättesvårt med po järn 2010
- Fick iv Ferinject 1000mg (+1 till injektion 1 vecka senare)

Kvinna född 1950 – Hur gick det?

Datum	130627	130703	130715	130729
Hb	53g/l	82g/l	112g/l	133g/l

Med en adekvat substitution stiger Hb med **åtminstone** 1g/l per dag
Iv järnbehandling kan höja Hb snabbare

Transfusion är endast undantagsvis
lämpligaste behandlingen för
järnbristanemi!



Kvinna född 1950 – Hur gick det?

- CT Thorax var normal
- CT Buk var normal
- Någon kände en knuta i bröstet –
mammografi + punktion benigt
- Nya skopier negativa

Kvinna född 1950 - reflektion

- Patienten ter sig överutredd och underbehandlad - Trots att tendensen till järnbrist varit känd sedan 2010 så har behandlingen inskränkts till ett par månader med järntabletter som patienten hade stora besvär av.
- Dålig uppföljning av järnbrist leder allt som oftast till sjukhusvård med dyr och onödig utredning och behandling med risk för ytterligare komplikationer!
- Om orsaken till järnbristen är oklar eller oåtgärdad lär problemet återkomma!