
En tre år gammel gutt med ryggsmarter, feber og colafarget urin

NOE Å LÆRE AV

SILJE AGNETHE STOKKE KVISTAD

sgns@helse-bergen.no

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Haukeland universitetssjukehus

og

Universitetet i Bergen

Silje Agnethe Stokke Kvistad er lege i spesialisering i immunologi og transfusjonsmedisin og ph.d.-stipendiat.

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

MARIA WINTHER GUNNES

Barne- og ungdomsklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Maria Winther Gunnes er ph.d., spesialist i barnesykdommer og overlege.

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

KRISTIN GJERDE HAGEN

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin

Haukeland universitetssjukehus

Kristin Gjerde Hagen er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege.

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

SIGBJØRN BERENTSEN

Seksjon for forskning og innovasjon

Haugesund sjukehus

Sigbjørn Berentsen er dr.med., spesialist i indremedisin og var tidligere seksjonsoverlege og førsteamanuensis. Han har forsket på autoimmun hemolytisk anemi med hovedvekt på kuldeagglutinin sykdom. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Maria Winther Gunnes og Kristin Gjerde Hagen har bidratt like mye til denne artikkelen.

Anemi hos barn er en vanlig problemstilling. Årsaken er noen ganger vanlig og lett å diagnostisere, slik som jernmangel eller infeksjon. Andre ganger møter man sjeldne tilstander som utfordrer klinikerne, slik vår kasuistikk illustrerer.

En tre år gammel gutt ble vurdert ved legevakten grunnet mage- og ryggsmarter. En uke før dette hadde han hatt øye- og ørebetennelse og var blitt behandlet med peroralt penicillin og fucidin øyedråper med god effekt. Han hadde nå feber, ryggsmarter og misfarget urin. Urinstiks viste hemoglobin 3+, nitritt 1+, protein 1+. C-reaktivt protein (CRP) var 119 mg/l (< 5 mg/l).

Legevaktlege mistenkte urinveisinfeksjon, men ønsket å utelukke glomerulonefritt. Pasienten ble henvist til barneavdeling.

Ved innkomst ble tidligere sykehistorie gjennomgått. Som ettåring hadde han vært innlagt med sepsis uten sikkert infeksjonsfokus. Samme året hadde han fått diagnostisert astma og hadde siden hatt hyppige luftveisinfeksjoner. Han brukte inhalasjonssteroider fast (flutikason 50 µg x 2) og adrenergikum (salbutamol 0,1 mg x 4). De siste månedene hadde han hatt intermitterende smerter i begge knær og var henvist til barnepoliklinikk.

Blodprøver viste hemoglobin 11,4 g/dl (10,6–13,8 g/dl), leukocytter $10,2 \cdot 10^9/l$ ($5,5\text{--}12,5 \cdot 10^9/l$), trombocytter $226 \cdot 10^9/l$ ($228\text{--}435 \cdot 10^9/l$) og CRP 142 mg/l. Urinstiks viste hemoglobin 1+, leukocytter 1+ og protein 1+.

Vakthavende barnelege vurderte det som en sannsynlig pyelonefritt og barnet ble utskrevet med peroral mecillinamkur 10 mg/kg x 3.

To dager senere kom gutten til planlagt undersøkelse på poliklinikken for utredning av knesmertene. Han var nå ikterisk og med betydelig redusert allmenntilstand og ble innlagt. Han var afebril og sirkulatorisk stabil, men hadde lett takykardi med puls 135/minutt (70–110/min) og blodtrykk 90/50 mm Hg (80–105/40–60). Blodprøver viste hemoglobin 7,0 g/dl, CRP 83 mg/l og leukocytter $15,9 \cdot 10^9/l$. Det ble startet intravenøs behandling med ampicillin og gentamicin. Flere diagnoser ble nå vurdert, blant annet glomerulonefritt, hemolytisk-uremisk syndrom og sepsis.

Utslag på «blod» på urinstiks indikerer oftest erytrocytter i urinen (hematuri), men kan alternativt skyldes fritt hemoglobin (hemoglobinuri), som sannsynligvis forelå her. Forskjellen kan vanligvis lett avklares ved urinmikroskopi, som dessverre ikke ble utført. Akutt glomerulonefritt hos barn

presenterer seg oftest med hematuri og symptomer på væskeoverskudd, og noen kan ha nyresvikt. Vanligste etiologi hos barn er streptokokkinfeksjon i hals eller øvre luftveier. Hemolytisk-uremisk syndrom rammer i hovedsak barn i alderen 1–5 år og kjennetegnes av triaden hemolytisk anemi, trombocytopeni og akutt nyresvikt. Pasientene har ofte hematuri (1).

Ultralyd av abdomen viste en moderat forstørret milt. Ultralyd av knær var upåfallende. Bilirubin var 75 $\mu\text{mol/l}$ ($< 19 \mu\text{mol/l}$), laktatdehydrogenase 1 700 U/l ($< 400 \text{ U/l}$), haptoglobin $< 0,10 \text{ g/l}$ ($0,4\text{--}1,9 \text{ g/l}$), trombocytter $248 \cdot 10^9/\text{l}$ og retikulocytter $95 \cdot 10^9/\text{l}$ ($36\text{--}60 \cdot 10^9/\text{l}$). Blodutstryk viste ingen schistocytter som forventet ved hemolytisk-uremisk syndrom, men granulocytose og monocytose forenlig med infeksjon eller inflammasjon. Polyspesifikk («enkel») direkte antiglobulintest var positiv. Monospesifikk («utvidet») direkte antiglobulintest var positiv på C3c og C3d, forenlig med autoimmun hemolytisk anemi med komplementaktivering.

Høyt bilirubinnivå ses ved leverpatologi og hemolyse.

Differensialdiagnostikken kan søkes avklart ved spesifikt å måle ukonjugert (indirekte reagerende) og konjugert (direkte reagerende) bilirubin. I praksis kommer man vanligvis til målet ved å sammenholde totalbilirubinverdier med andre leverprøver (først og fremst transaminaser) og hemolyseparametere (haptoglobin, laktatdehydrogenase og eventuelt absolutt retikulocyt-tall). I dette tilfellet var det høye bilirubinnivået helt klart forårsaket av hemolyse.

Ved autoimmun hemolytisk anemi foreligger det autoantistoff mot erytrocytter, og sykdomsgruppen inndeles i varmeantistofftype, kuldeantistofftype og blandet type. Tilstanden er sjelden hos barn (2). Når en anemi er vist å være hemolytisk, utføres direkte antiglobulintest (DAT, tidligere kalt direkte Coombs' test) for å påvise autoimmun patogenese med immunglobulin og/eller komplementprotein på erytrocyttoverflaten. Monospesifikk direkte antiglobulintest viser vanligvis IgG på erytrocyttoverflaten ved varmeantistofftypen, men ikke ved kuldeantistoffmediert sykdom (3, 4). Positiv prøve på komplementprotein C3d og eventuelt C3c viser komplementaktivering, som alltid foreligger ved autoimmun hemolytisk anemi av kuldeantistofftype.

Vurderingen var nå at barnet hadde hemolytisk anemi som komplikasjon til infeksjon. Ved nye blodprøver om kvelden var det ytterligere fall i hemoglobinnivå fra 7,0 g/dl til 6,3 g/dl. Dette ble vurdert som sannsynlig fortynning etter væsketilførsel.

På dag 2 etter innkomst hadde gutten god allmenntilstand, men stigende puls til 140–150/min ved aktivitet. Han vegret seg for å tisse grunnet smerter.

Urinen var colafarget uten koagler. Gutten var tydelig ikterisk, men ble vurdert som klinisk stabil og man besluttet å vente med blodtransfusjon.

Autoimmun hemolytisk anemi kan være primær eller sekundær til andre tilstander, oftest lymfoproliferativ sykdom eller en autoimmun tilstand som systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt eller andre. Tilstanden kan også utløses av antibiotika eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler. I noen tilfeller kan en akutt infeksjon være årsak til tilstanden. I en fransk

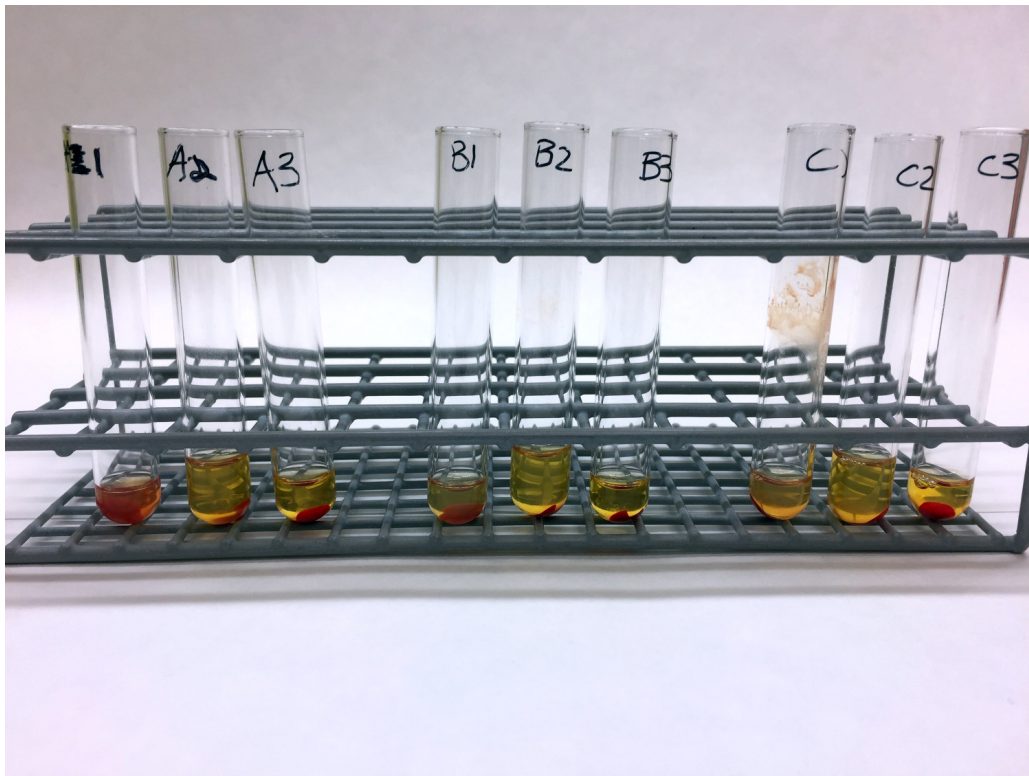
kohortstudie med 265 barn med autoimmun hemolytisk anemi var tilstanden postinfeksiøs hos 10 %, assosiert med annen immunologisk sykdom hos 53 % og primær i 37 % av tilfellene (2).

Tredje dag var allmenntilstanden forverret, og gutten klaget nå over smerter i ledd og hode. Han var blek og hadde økende takykardi med puls 150/min og blodtrykk 74/33 mm Hg. Nye blodprøver viste hemoglobin 4,6 g/dl, og han fikk transfusjon av erytrocytter 5 ml/kg med bruk av blodvarmer. Det ble nå gjort ny vurdering av årsak til den autoimmune hemolytiske anemien. Flere tilstander ble vurdert, herunder autoimmune sykdommer, malignitet og immundefekter som autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS) eller alvorlig kombinert immunsvekthet (severe combined immune deficiency, SCID). Man hadde ikke utelukket at tilstanden kunne skyldes infeksjon eller være utløst av mecillinambehandling. Det ble bestilt revmatologiske prøver, blodprøver med henblikk på Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus og parvovirus, prøver fra nasopharynx med tanke på Mycoplasma pneumoniae, tarmpatogene mikrober samt lymfocyttkvantitering og væskestrømscytometrisk subklassifisering av lymfocytter i blod. Etter å ha konferert med Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin ble kuldeagglutinintitrering rekvirert, da sekundært kuldeagglutinin syndrom var en mulig differensialdiagnose. Etter transfusjon steg Hb til 7,3 g/dl. Ved autoimmun hemolytisk anemi av kuldeantistofftype forårsaker autoantistoffet oftest agglutinerings av røde blodceller og kalles da kuldeagglutinin. Kuldeagglutinerer binder seg til overflateantigen I eller i på erytrocyttene (4, 5). Primær kuldeagglutinin sykdom er forårsaket av lymfoproliferativ benmargssykdom, men forekommer ikke hos barn. Sekundært kuldeagglutinin syndrom kan skyldes for eksempel Mycoplasma pneumoniae eller Epstein-Barr-virus. Ved disse tilstandene finner man i tillegg til positiv direkte antiglobulintest for C3d et kuldeagglutinintiter på minst 64, oftest langt høyere (4, 5).

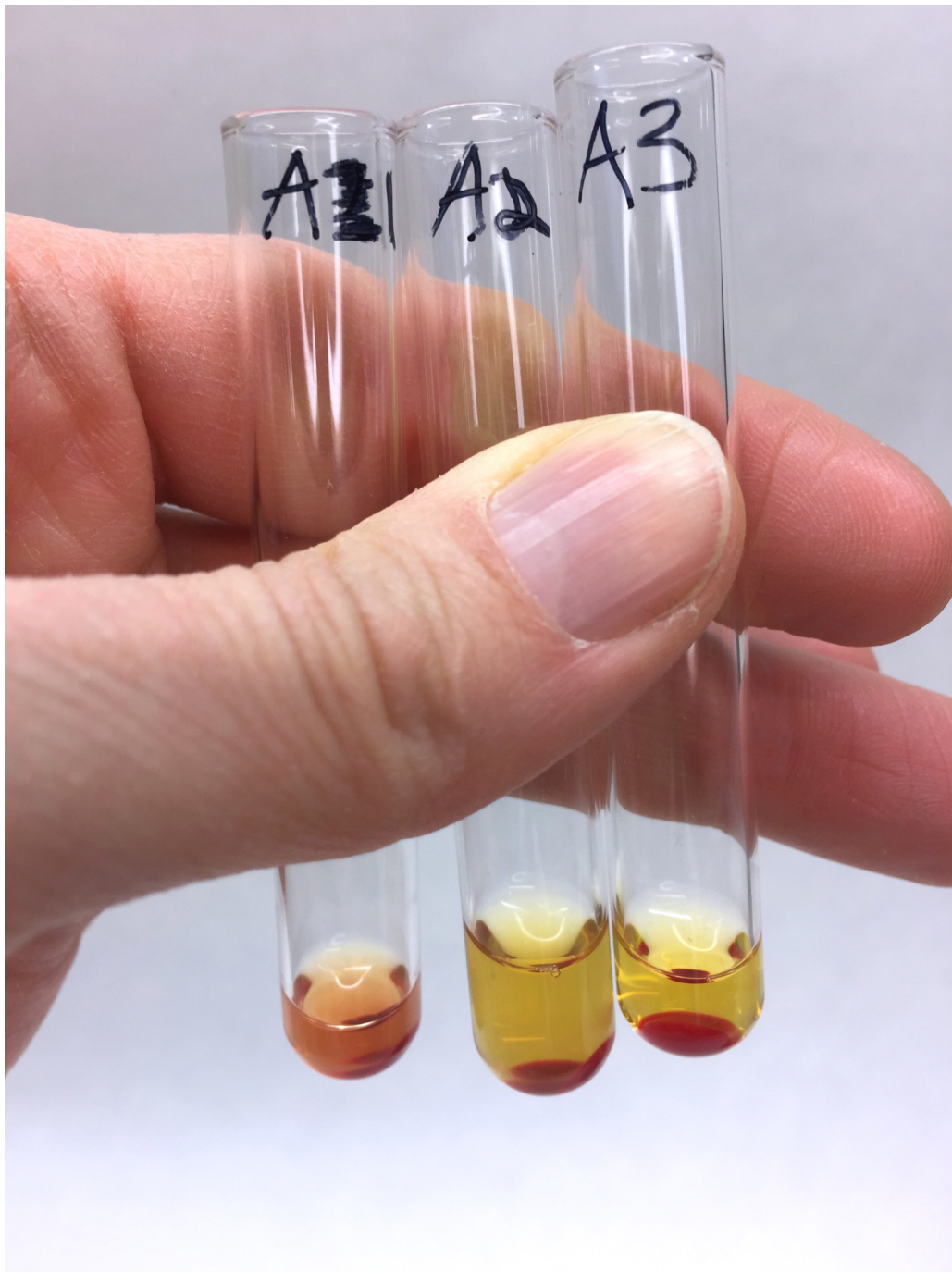
I løpet av de neste dagene sank hemoglobinnivået igjen til 6,3 g/dl. Svar på kuldeagglutinintitrering viste titer < 4 (< 32), og dette stemte ikke med kuldeagglutinin syndrom. Ved ny, samlet vurdering av kliniske funn og analysesvar fant man at det hele kunne være forenlig med en uvanlig diagnose, paroksysmal kuldehemoglobinuri.

Paroksysmal kuldehemoglobinuri er en sjelden type autoimmun hemolytisk anemi. Hemolysen skyldes et bifasisk IgG-autoantistoff som kan påvises ved en spesiell laboratorieundersøkelse, Donath-Landsteiners test.

Grunnet sterk klinisk mistanke om paroksysmal kuldehemoglobinuri ble det rekvirert Donath-Landsteiners test. Testen hadde kun et par ganger tidligere blitt utført ved laboratoriet, og prosedyre for testen ble innhentet og gjennomgått av leger og bioingeniør (6). Testen var klart positiv og bekreftet tilstanden (figur 1, figur 2). Man klarte ikke å påvise utløsende agens eller underliggende sykdom.



Figur 1 Hele oppsettet for Donath Landsteiners test. Det er hemolyse i glass A1 som er forenlig med positiv test.



Figur 2 Hemolyse i glass A1 er forenlig med positiv Donath Landsteiners test.

Etter at diagnosen var stilt, ble gutten holdt borte fra kulde, kalde drikker og is, og det tilkom ingen ytterligere hemolyse. Allmenntilstanden ble gradvis bedre, hemoglobinnivået steg de neste par dagene til 7,7 g/dl, og det var en betydelig retikulocytose. Ni dager etter innkomst ble han utskrevet i god form, med tilbud om åpen retur ved nye symptomer på anemi. Det ble avtalt ukentlige kontroller med hematologiske prøver, hemolyseprøver (tabell 1) og direkte antiglobulintest. Foreldrene ble instruert i at barnet skulle unngå kuldeeksponering.

Tabell 1

Forløp av verdier på hemolyseparametere under tilstanden.

	Hemoglobin (g/dl)	Bilirubin (19 μmol/l)	Laktatdehydrogenase (U/l)
Dag -1	11,4	-	-
Dag 1	7,0	75	Ikke analysert pga. hemolyse
	6,6		
	6,3		
Dag 2	6,0	40	1745
	6,5	25	1592
Dag 3	4,6	11	1206
Kontroll etter blodtransfusjon	7,3		
Dag 4	6,6	21	
Dag 5	6,3	6	863
Dag 6	6,8	9	739
Dag 7	7,7		
Dag 8	7,7	7	
Dag 9 Utreise	8,6		
Dag 17	11,3	3	
Dag 24	12,5		
Dag 43	13,7		

Ved kontroll åtte dager etter utskrivning var hemoglobinnivået 11,3 g/dl. Haptoglobin var 0,26 g/l og direkte antiglobulintest var fortsatt positiv på C3d. Laktatdehydrogenase og bilirubin var normalisert. Svar på komplementfaktorer tatt under oppholdet forelå nå og viste C3 1,19 g/l (0,83–1,65 g/l), C4 0,2 g/l (0,13–0,36 g/l) og hemolytisk aktivitet/CH50 viste 10–50 %, som er noe nedsatt.

Først seks uker etter sykdomsdebut var direkte antiglobulintest negativ, og det ble utført kuldeprovokasjonstest. Barnet fikk da gå utendørs i 5–10 °C i 10–20 minutter og spise en is. Han ble deretter observert på avdelingen. Hemoglobin holdt seg stabil på 13,7 g/dl, og urinstiks var negativ. Ved vurdering to dager senere var det fortsatt ingen klinisk endring, blodprøvene var normale og barnet ble oppfattet som friskt.

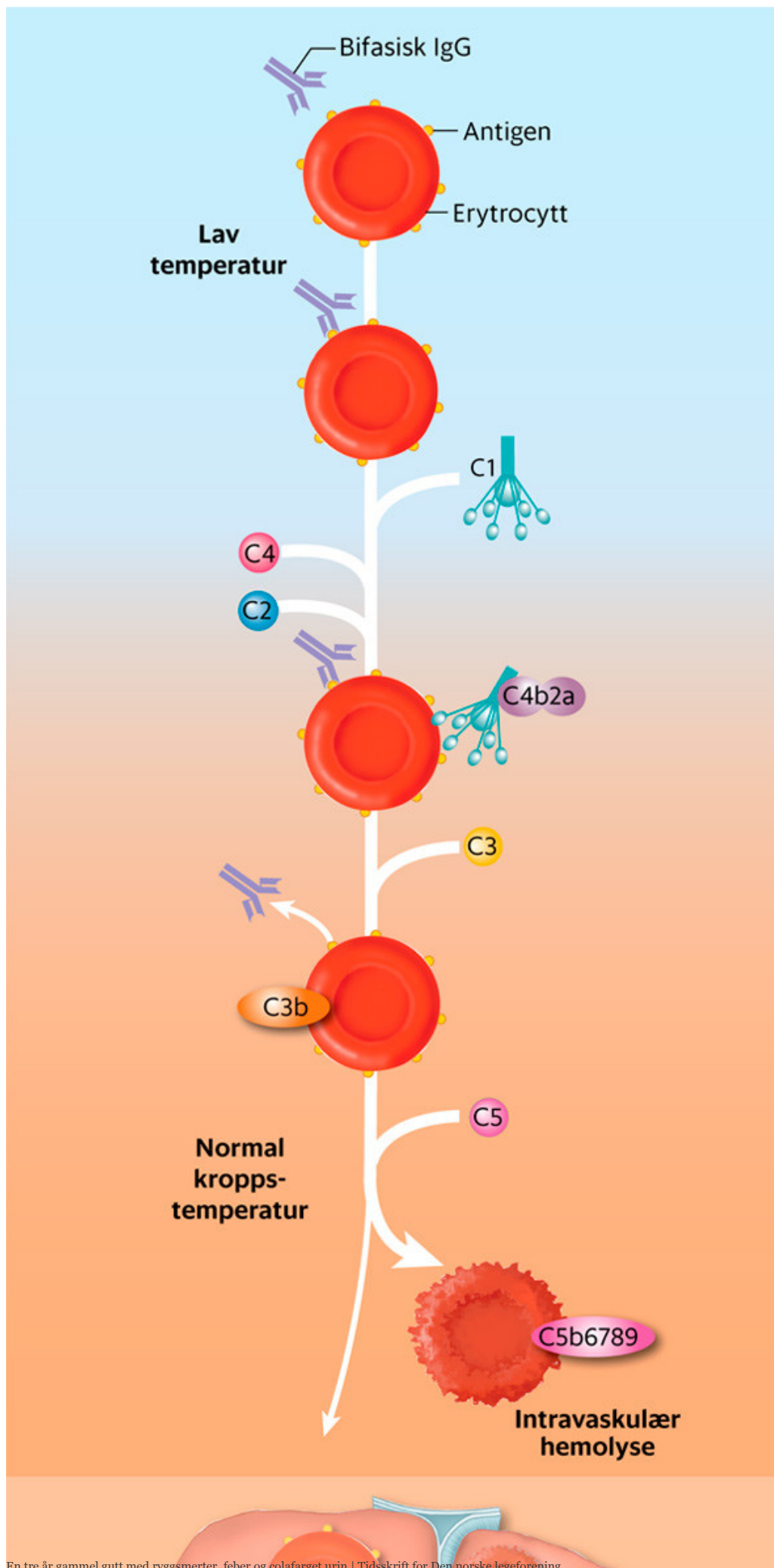
Diskusjon

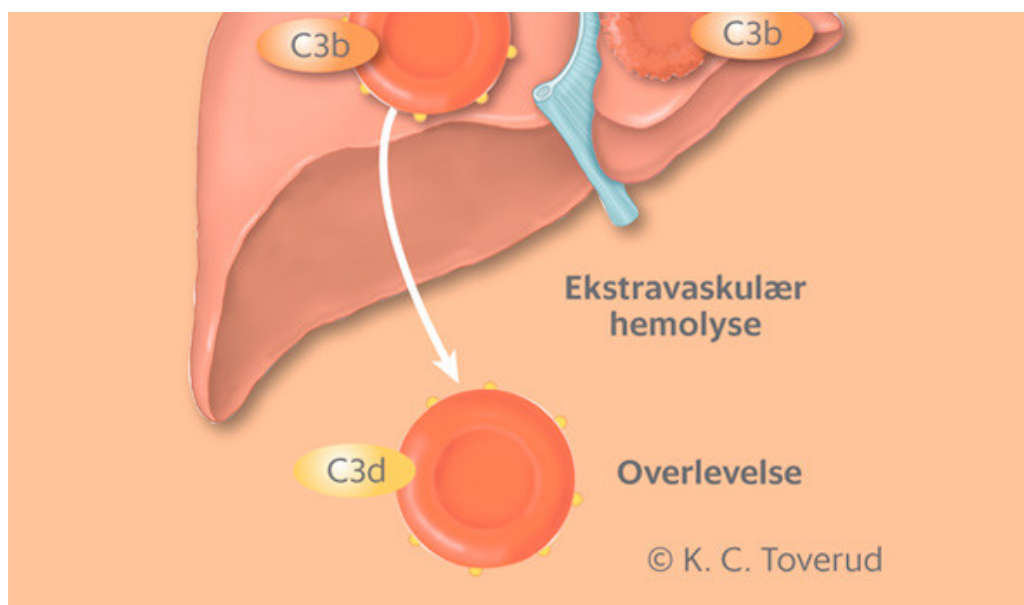
Denne kasuistikken beskriver en uvanlig årsak til anemi. Av autoimmune hemolytiske anemier utgjør kuldeantistofftype 25 % og omfatter primær kronisk kuldeagglutinin sykdom, sekundært kuldeagglutinin syndrom og paroksysmal kuldehemoglobinuri. De to førstnevnte er nylig omtalt i Tidsskriftet og vil ikke bli beskrevet her [\(5\)](#). I en stor fransk kohortstudie fant man kuldeantistofftype hos 11 % av barn med autoimmun hemolytisk anemi [\(2\)](#).

Paroksysmal kuldehemoglobinuri, første gang beskrevet av Julius Donath og Karl Landsteiner i 1904 [\(7\)](#), forekommer ekstremt sjelden hos voksne, men har vært antatt å utgjøre 1–5 % av tilfellene med autoimmun hemolytisk anemi hos barn [\(4, 8\)](#). De siste årene har det i flere studier vært rapportert høyere forekomst, opptil 32 % av tilfellene med hemolytiske anemi hos barn [\(9\)](#). Dette skyldes trolig økt oppmerksomhet på diagnosen og lettere tilgjengelig Donath-Landsteiners test [\(8\)](#). Tilstanden forekommer vanligvis hos små barn (median alder fem år), men er rapportert i alle aldersgrupper og er vanligere hos gutter (gutt:jente-ratio 2:1) [\(8\)](#).

Paroksysmal kuldehemoglobinuri hos barn debutterer vanligvis 1–2 uker i etterkant av en infeksjon, oftest øvre luftveisinfeksjon. En rekke etiologiske agens er beskrevet, herunder varicellavirus, parvovirus, Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, adenovirus, Mycoplasma pneumoniae og Haemophilus influenzae [\(8, 10\)](#). I mange tilfeller greier man ikke påvise etiologisk agens.

Patogenesen beror på at et polyklont IgG-autoantistoff binder seg til P-antigenet på overflaten av erytrocyttene ved temperaturer under normal sentral kroppstemperatur. Slike temperaturer forekommer vanligvis i ansikt og ekstremiteter i kalde omgivelser eller i øvre gastrointestinalkanal ved inntak av kald drikke eller iskrem [\(10\)](#). Etter oppvarming vil antigen-antistoff-komplekset aktivere komplementsystemet, og resultatet er intravaskulær hemolyse (figur 3).





Figur 3 Komplementmediert hemolyse induisert av bifasisk IgG (Donath-Landsteiners antistoff). Ved temperatur under normal sentral kroppstemperatur bindes antistoffet til erythrocyttoberflaten. Antigen-antistoff-komplekset binder komplementproteinkompleks C1, som deretter fikserer og aktiverer C2 og C4. Etter oppvarming til 37° C sentralt i kroppen bindes og spaltes C3. Dette fører til videre aktivering av den klassiske reaksjonsveien, mens IgG nå løsner fra celleoverflaten. Påfølgende binding og spalting av C5 utløser den terminale komplementkaskaden med danning av membranattakk-komplekset (C5b6789) og intravaskulær hemolyse. I mindre grad blir C3b-opsoniserte erythrocytter også fagocyttert i det mononukleære fagocyttsystemet (ekstravaskulær hemolyse). På overlevende erythrocytter spaltes C3b til blant annet C3c og C3d, som kan påvises ved direkte antiglobulintest (DAT) (3).

Det kliniske bildet domineres av anemisympptomer, gjerne med ikterus og hemoglobinuri. Episodene med intravaskulær hemolyse vil ofte manifestere seg ved magesmerter, feber og colafarget urin. Hos barn har det vært beskrevet palpabel lever og milt i 25 % av tilfellene, og leukocytose forekommer hyppig (8).

Laboratoriemessig foreligger hemolytisk anemi med lav hemoglobin og haptoglobin samt forhøyet laktatdehydrogenase og bilirubin. Hemoglobinnivået vil i mange tilfeller være svært lavt, gjerne under 5 g/dl. Kompensasjon fra benmargen gir oftest retikulocytose, som hos vår pasient, men retikulocytopeni kan også forekomme. Blodutstryket kan vise sfærocytter, anisocytose og polykromasi, men i mindre grad enn ved autoimmun hemolytisk anemi av varmeantistofftype (10). Direkte antiglobulintest er vanligvis IgG-negativ fordi autoantistoffet elueres ved den patogenetiske prosessen, men er nesten alltid positiv på C3d og ofte på C3c på grunn av komplementaktivering (3, 10).

Diagnosen bekreftes ved Donath-Landsteiners test (tabell 2). Metoden ble beskrevet første gang i 1904 og er svært spesifikk (10). Sensitiviteten er imidlertid begrenset og falskt negative resultater forekommer relativt ofte, fordi pasientens blod har lite gjenværende komplement. For å øke sensitiviteten kan prøven tilsettes komplement i form av normalt ferskt serum. Ved vårt laboratorium er det nå innført prosedyre for Donath-Landsteiners test.

Tabell 2

Formålet med Donath-Landsteiners test er å bekrefte at det foreligger et IgG-autoantistoff av type bifasisk hemolysin som binder til erythrocytter ved lav temperatur (4 °C), mens hemolysen først skjer når prøven inkuberes varmt. Testen utføres i fersk serumprøve som skilles varmt. Pasientserum tilsettes vaskede P-positive erythrocytter (prøve fra blodgiver) i tre parallelle oppsett (glass A1–3, B1–3 og C1–3). Testen er positiv dersom pasientens serum med eller uten tilsatt komplement (normalt serum) gir hemolyse i et eller begge glassene som først er inkubert på is og deretter ved 37 °C (A1 og A2). Det skal ikke være hemolyse i noen av de andre glassene (6).

Glass merket A	Glass merket B	Glass merket C
Isbad i 30 minutter 37 °C i 60 minutter	Isbad i 90 minutter	37 °C i 90 minutter
A1 Pasientserum P+ celler	B1 Pasientserum P+ celler	C1 Pasientserum P+ celler
A2 Pasientserum Normalt serum P+ celler	B2 Pasientserum Normalt serum P+ celler	C2 Pasientserum Normalt serum P+ celler
A3 Normalt serum P+ celler	B3 Normalt serum P+ celler	C3 Normalt serum P+ celler

Paroksysmal kuldehemoglobinuri er vanligvis selvhelbredende, og hovedbehandlingen er å hindre kuldeeksponering så lenge autoantistoffet er aktivt. I akuttfasen kan imidlertid hemolysen være alvorlig og inntre raskt med et betydelig hemoglobinfall på kort tid. Dødsfall er rapportert (8). Oftest vil det være behov for transfusjoner. Spesielle forholdsregler bør tas under transfusjonen, og det anbefales bruk av blodvarmer, pasienten må holdes varm og det må ikke gis transfusjon i kald ekstremitet (4). Hos de fleste vil tilstanden gå over etter noen uker. Residiverende eller kronisk forløp er svært sjelden og har stort sett vært beskrevet hos voksne med tilgrunnliggende malignitet (11). Kortikosteroider er ikke vist å ha effekt, mens rituksimab eller eculizumab har vært forsøkt i enkelttilfeller, med varierende effekt (3, 10).

Konklusjon

Paroksysmal kuldehemoglobinuri er en sjelden form for postinfeksiøs anemi hos barn. Donath-Landsteiners test er diagnostisk. Alle pasienter med autoimmun hemolytisk anemi må utredes nærmere for å bestemme subtype, da denne klassifiseringen har avgjørende terapeutiske konsekvenser.

Pasientens foresatte har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Takk til bioingeniør Kari Moe ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin på Haukeland universitetssykehus for analyse og fotografering av testresultat.

LITTERATUR

1. Norsk barnelegeforening. Akuttveileder i pediatri. Utg. 2013–2015. <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere> (30.11.2018).
2. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011; 96: 655–63. [PubMed][CrossRef]
3. Berentsen S. Role of complement in autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015; 42: 303–10. [PubMed][CrossRef]
4. Berentsen S, Sundic T, Hervig T et al. Autoimmun hemolytisk anemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 2226–31. [PubMed][CrossRef]
5. Nordtveit S, Lerum TV, Ghanima W et al. En mann i 50-årene med feber og anemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.17.0460. [PubMed][CrossRef]
6. Fung MK, red. Technical Manual. 19. utg. Bethesda, MD: AABB, 2017: 400–1.
7. Donath J, Landsteiner K. Ueber paroxysmale Hämoglobinurie Muenchener medizinische Wochenschrift 1904; 36: 1590–3.
8. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev* 2008; 22: 1–15. [PubMed][CrossRef]
9. Göttische B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Donath-Landsteiner autoimmune hemolytic anemia in children. A study of 22 cases. *Vox Sang* 1990; 58: 281–6. [PubMed][CrossRef]
10. Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 473–8. [PubMed][CrossRef]
11. Prince SD, Winestone LE, Nance SJ et al. Recurrent Donath-Landsteiner hemolytic anemia: a pediatric case report. *Transfusion* 2017; 57: 1401–6. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 18. mars 2019. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0532

Mottatt 20.6.2018, første revisjon innsendt 30.11.2018, godkjent 7.12.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. februar 2026.