

# Översikt blodsjukdomar

Stig Lenhoff 2011

# www.sfhem.se

Nationella riktlinjer för

- Aggressiva B-cells lymfom
- Follikulära lymfom
- Akut myeloisk leukemi
- Kronisk myeloisk leukemi
- Kronisk lymfatisk leukemi
- Myelodysplastiskt syndrom
- Myeloproliferativa sjukdomar
- Myelom
- Idiopatisk trombocytopen purpura (ITP)

# Hematologi

- **Primära** blodsjukdomar = sjukdomar som beror på en felaktig benmärgsfunktion
- **Sekundära** blodsjukdomar = sjukdomar som primärt inte sitter i benmärgen men där blodbildningen påverkas

# För få, för många eller fel fördelning av blodkroppar i blodet

	<i>Röda blkr</i>	<i>Vita blkr</i>	<i>Trombocyter</i>
<i>För få</i>	Anemi	Leukopeni	Trombocytopeni
<i>För många</i>	Polyglobuli	Leukocytos	Trombocytos
<i>Fel fördelning</i>	-	Neutrofila, lymfatiska, tidiga former	-

# Sekundära blodsjukdomar

	<i>Röda blkr</i>	<i>Vita blkr</i>	<i>Trombocyter</i>
<i>För få</i>	Anemi	Leukopeni	Trombocytopeni
<i>För många</i>	Polyglobuli	Leukocytos	Trombocytos

# Basutredning vid anemi

- Hb, LPK, TPK, MCV, Retikulocyter, Fe, TIBC, B12, folat, hemolysprover (Bilirubin, LD, haptoglobin)
- Järnbristanemi: MCV lågt, Fe lågt, TIBC högt
- B12/folat brist: MCV högt, LPK och TPK kan vara sänkta, hemolysprover kan vara patologiska
- Inflammatorisk anemi: MCV normalt, Fe lågt, TIBC lågt
- Toxisk påverkan: ingen typisk konstellation, ofta är även LPK och TPK sänkta
- Hemolys: MCV lätt förhöjt, retikulocyter höga, patologiska hemolysprover

# Anemi

- Blödning
- Brist på byggstenar - järn, vitamin B12, folat
- Inflammatorisk sjukd – ”sekundäranemi”
- Toxisk benmärgspåverkan – läkemedel, alkohol
- Förkortad överlevnad – hemolytiska sjuk

# Hemolys

- Kongenitala former
  - membrandefekter; her sfärocytos
  - enzymdefekter; G6PD
  - abnormt Hb; talassemi, sickel cell anemi
- Förvärvade former
  - autoimmuna
  - icke-immunologiska

# Autoimmun hemolys

- Primär eller sekundär (malignitet, infektioner)
- DAT: "Varm" (IgG) eller "kall" (C, IgM)
- Behandling:
  - beh utlösande orsak om sådan finns
  - kortison förstahandsmedel ("varm")
  - splenektomi, rituximab andrahandsbeh

# Icke-immunologisk hemolys

- Mekanisk (hjärtklaff)
- Hypersplenism
- TTP/HUS
- Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH)
- m fl

# Polyglobuli (högt Hb)

- Sekundär polyglobuli
  - hypoxidriven, t.ex. KOL
  - erytropoietindriven (missbruk, njursjk)
- Relativ polyglobuli
  - låg plasmavolym (övervikt, diuretika, etc)

# Leukopeni

- B12/folat brist
- Autoimmuna sjukdomar
- Toxisk effekt av läkemedel, alkohol

# Leukocytos

- Infektioner (neutrofili)
- "Stress" (kortison) (neutrofili)

# Trombocytopeni

- Icke-immunologisk
  - Toxisk (läkemedel, alkohol)
  - Hypersplenism
  - TTP/HUS
- Immunologisk
  - Idiopatisk trombocytopen purpura (ITP)

# TTP

- Primär el sekundär (malignitet, infektion)
- Nedsatt ADAMTs 13 aktivitet
- Mikrotromber, konsumtion av trombocyter, intravasal hemolys
- Klassisk symtompentad: hemolys med fragmenterade röda + trombocytopeni + njursvikt + neurologiska symtom + feber
- Beh: plasmabyte

# ITP

- Primär eller sekundär (malignitet, fr.a. lymfoproliferativa sjukdomar)
- Uteslutningsdiagnos – låga trc, normalt Hb och vita, benmärg normal, ingen splenomegali
- Behandling:
  - kortison förstahandsmedel
  - splenektomi, rituximab, immundämpande medel, trombopoietinagonister andrahandsbeh

# Trombocytos

- Järnbrist
- Inflammation

# Primära blodsjukdomar

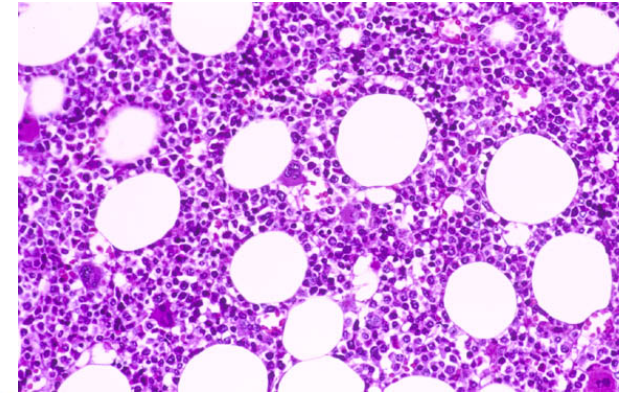
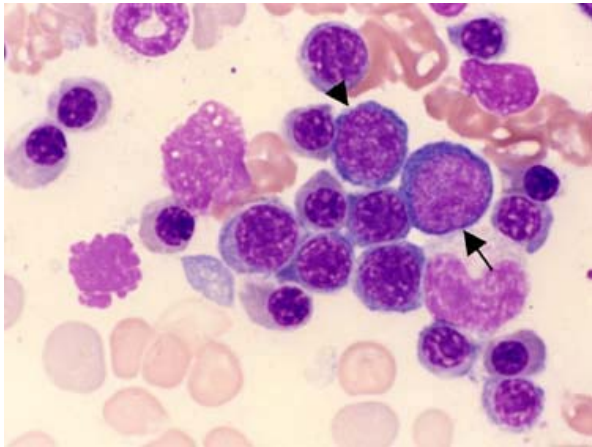
- Maligna blodsjukdomar
- Utgör sammantaget cirka 9 % av alla maligniteter
- Ålder viktigaste riskfaktorn (ALL hos barn)
- Många gånger är ej kurativ behandling möjlig
- Framsteg senaste 30 åren (fr.a. yngre)
  - fler aktiva cytostatika
  - utveckling av stamcellstransplantation
  - bättre understödande vård

# Diagnostik av primära BM-sjk

Benmärgsundersökning (aspiration, biopsi)

- Mikroskopisk undersökning
- Genetiska undersökningar
- Flödescytometri

# Benmärgsaspiration och -biopsi



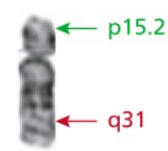
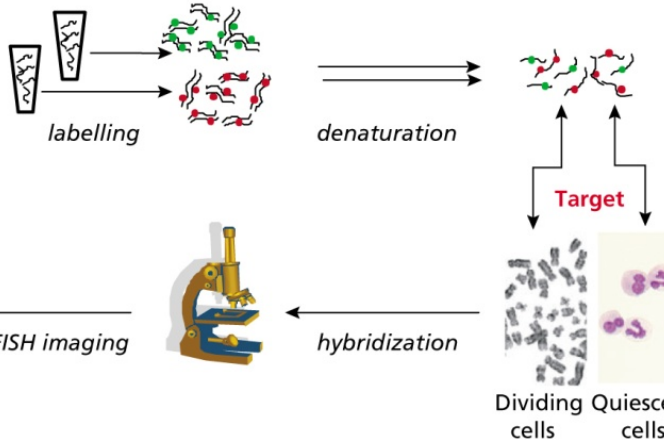
# Hematologisk diagnostik: Cytogenetik



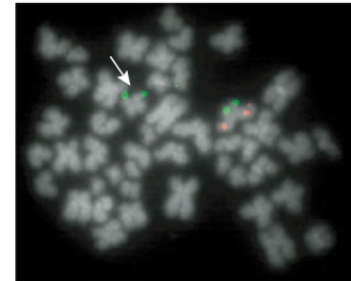
**46,XY,del(5)(q15q33)**

# FISH

DNA probes



DNA probes from the short arm (control, in green) and the long arm (commonly deleted region in patients with leukemia, in red) of chromosome 5 are used for FISH analysis

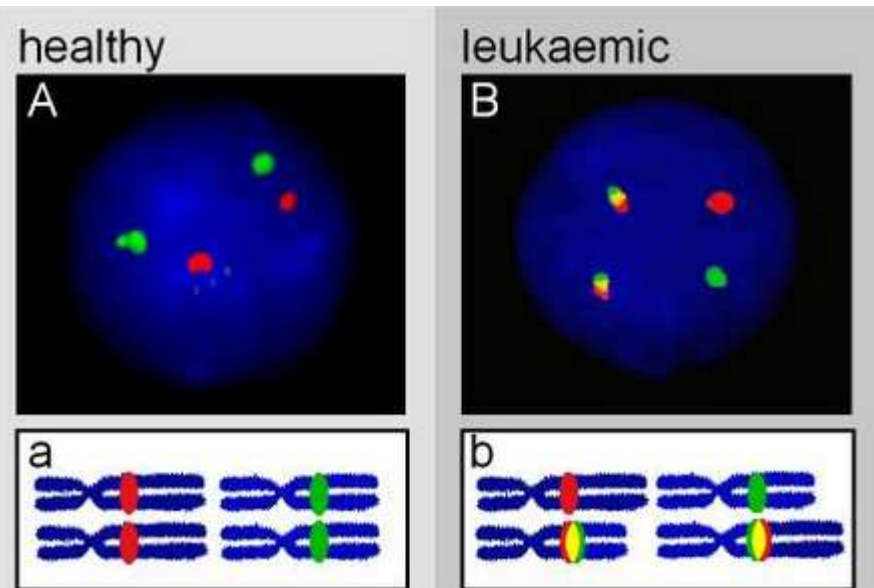
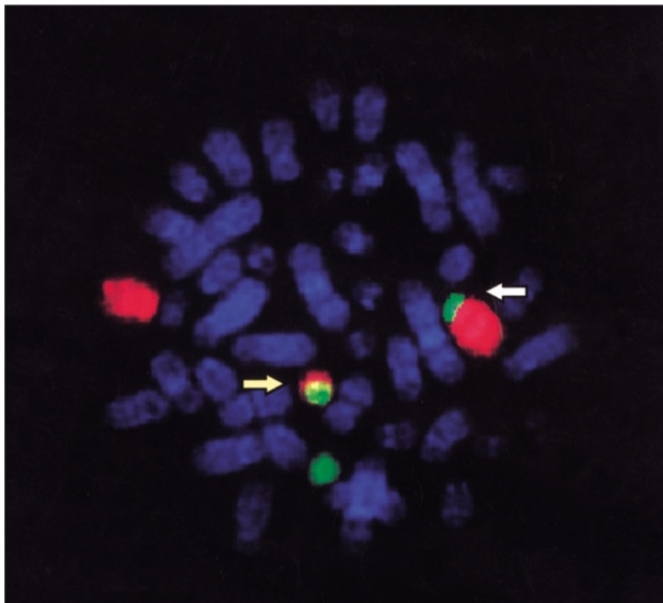


Missing red FISH signal (arrow) shows deletion of the long arm of chromosome 5, while the normal homologue 5 is marked by red & green signals

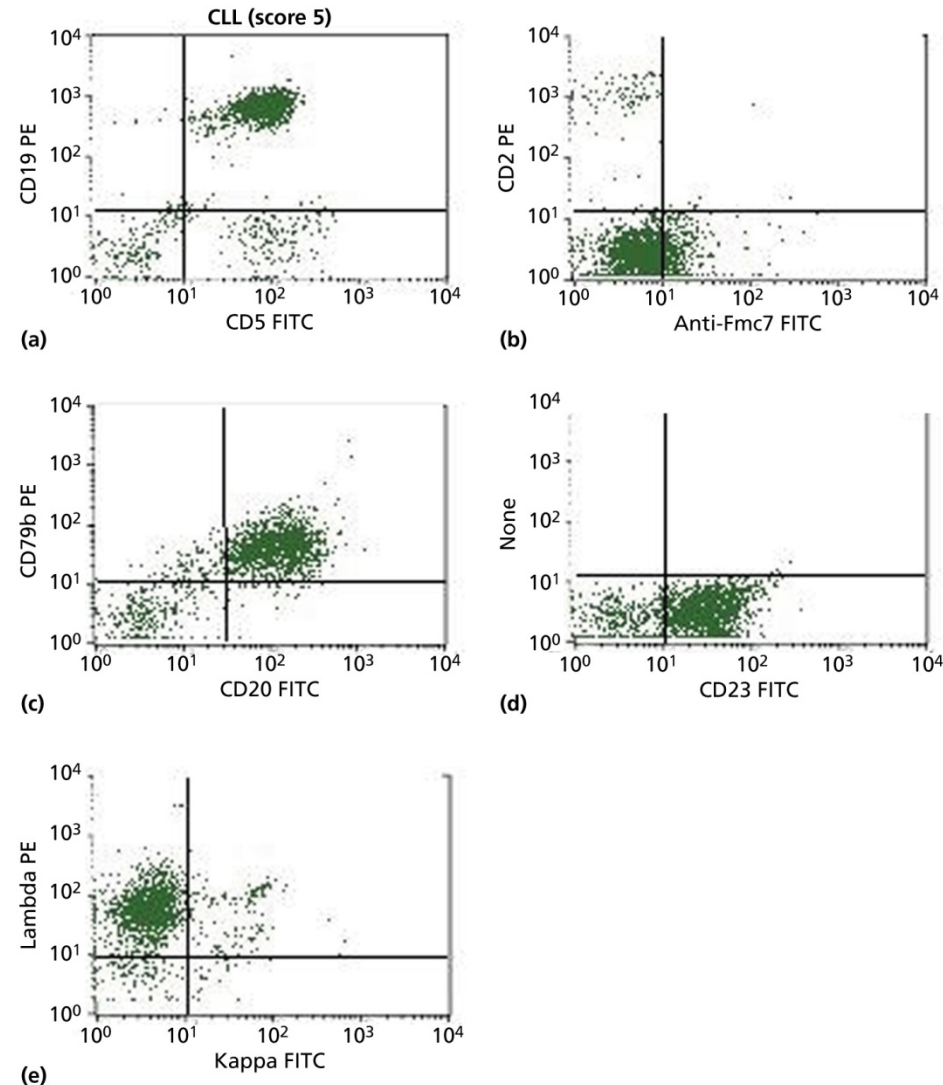
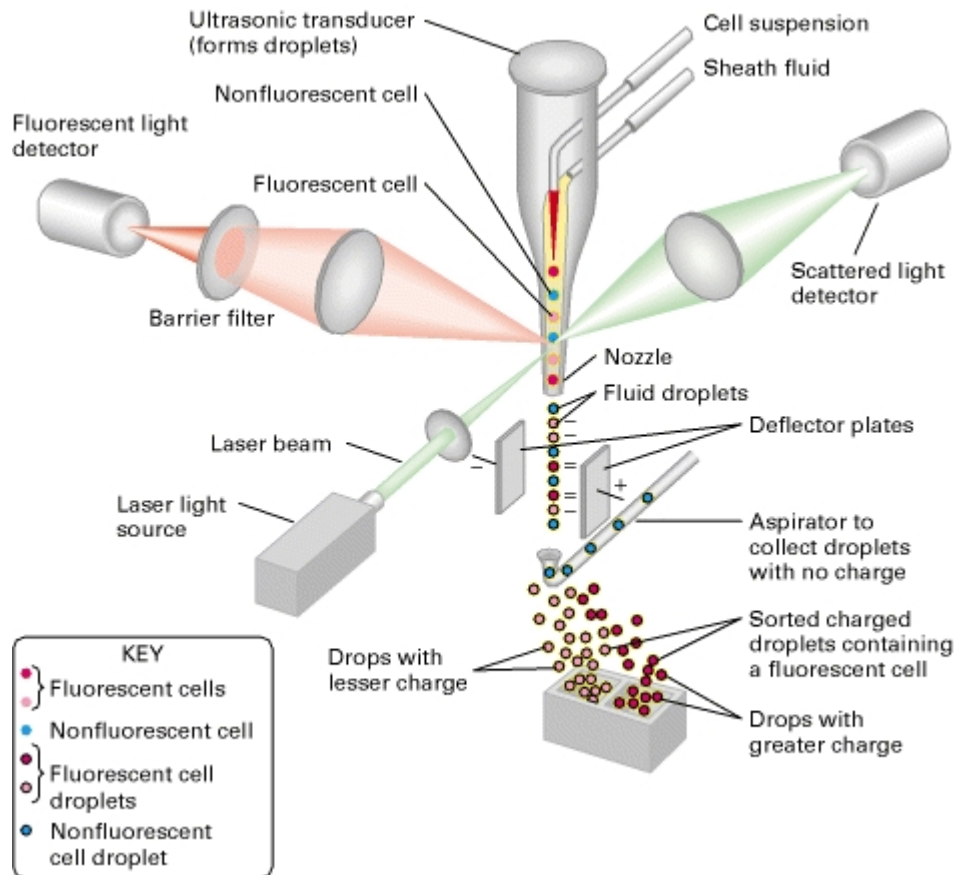
(b)

*Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) tests are carried out on dividing and quiescent cells*

(a)



# FACS= fluorescence activated cell sorting (flödecytometri)



# Primära blodsjukdomar

- Lymfoproliferativa sjukdomar
- Myeloproliferativa sjukdomar
- Myelodysplastiskt syndrom (MDS)
- Aplastisk anemi

# Lymfoproliferativa sjuk

Utgör den största gruppen av hematologiska maligniteter.

Malign (klonal) expansion av lymfatiska celler.

Klassificeringen beror på vilken typ av lymfatisk cell som transformerat och i vilket differentierings-skede den transformerade cellen befinner sig.

# Fall

- 73 årig man
- Söker sjukvård för infektion
- Hb 120, Vita 76, Trc 130
- Diff visar att 70 av vita är lymfocyter
- Förstorade körtlar på halsen

# Kronisk lymfatisk leukemi

- Ca 500 nya fall/år. Medianålder ca 70 år.
- Klonal ökning av "mogna" lymfocyter
- Anemi, neutropeni, trc-peni, lymfadenopati
- Diagnos: Flödescytometri (cytologi)
- Prognostiska variabler: cytogenetik, blodvärden
- Prognos varierar mycket
- Behandling:  
Cytostatika av olika former, monoklonala antikroppar  
Allogen stamcellstransplantation (SCT) enda kurativa  
behandlingsmetoden

# Maligna lymfom

- Klassificeras enligt WHO. Knappt 50 klassificeringar.
- Tumör omvandlad lymfatisk vävnad i körtlar, tarm, etc.
- Benmärgen behöver inte vara engagerad.
- Behandling: Cytostatika, monoklonala ak  
Vanlig indikation för autolog SCT

# Myeloproliferativa sjuk

- Klonal expansion men bibehållen utmognad av röda / vita / trombocyter.
- Klassificering utifrån klinisk bild, benmärgsbild och genetiska markörer

# Fall

- 30 årig kvinna
- Söker för avmagring, trötthet
- Hb 98, vita 352, trombocyter 750
- Massiv mjältförstoring
- Diff: förekomst av alla myelopoetiska förstadier
- Benmärg: Massivt celltät, dominans av myelopoes, många små megakaryocyter
- Cytogenetik; t(9;22)

# Kronisk myeloisk leukemi

- Abnorm proliferation i myelopoesen men (initialt) bibehållen utmognad
- Kan övergå i akut leukemi
- Symtom: trötthet, B-symtom, mjältförstoring
- Diagnos: Philadelphiaakrom (t 9;22)
- Behandling:  
TKI-hämmare  
Vid svikt på TKI-hämmare allogen SCT

# Polycytemia vera

- Benmärgsdriven överproduktion av röda blodkroppar
- Högt Hb, ofta även lätt förhöjda vita/trc
- Risk för trombosor / ischemier
- Diffdiagnos sekundär och relativ polyglobuli
- Diagnos: Sänkt EPO. Mutation i JAK2
- Behandling: Blodtappning. Cytostatika kan behövas i vissa fall.

# Essentiell trombocytos

- Benmärgsdriven överproduktion av trc.
- Höga trombocyter. Ev mjältförstoring.
- Risk för trombos/ischemi och blöningar
- Diffdiagnos mot benigna orsaker till höga trc
- Diagnos: Benmärgsbiopsi. (Muterad JAK2)
- Beh: Cytostatika. Interferon.

# Myelofibros

- Bindvävsökning i benmärgen vilket leder till undanträngning av blodbildningen
- Kan vara primär eller följd av PCV / ET
- Pancytopeni, mjältförstoring
- Diagnos: Benmärgsbiopsi
- Behandling: Oftast symtomatisk. Allogen SCT enda kurativa möjligheten.

# Fall

- 74-årig kvinna
- Söker för trötthet
- Hb 85, Vita 2,3, Trc 80.
- I diff neutropeni, inget omoget.
- Benmärgscytologi dysplastiska förändringar erytropoes, myelopoes och megakaryocyter
- Cytogenetik: monosomi 7

# Myelodysplastiskt syndrom

- Störd utmognad och ökad apoptos i benmärgen
- "Preleukemi" – kan ofta övergå i akut myeloisk leukemi
- Primär eller sekundär till tidigare cytostatikabehandling
- Många olika subformer – heterogen sjukdomsgrupp
- Symtom: pancytopeni
- Diagnos: Benmärgscytologi, cytogenetiska avvikelser
- Behandling:
  - Understödjande
  - Cytostatika
  - Lenalidomid, 5-azacytidin
  - Allogen SCT enda kurativa behandlingen

# Fall

- 33-årig man
- Inkommer för trötthet och petekier
- Hb 78, Vita 1,8 varav 0,4 neutrofiler, trc <10
- Benmärgaspiration: bara blodceller
- Benmärgsbiopsi: Celltom benmärg

# Aplastisk anemi

- Benmärgen försvinner
- Kongenitala former (Fanconi)
- Förvärvade former – ”immunologiska”, stamcellssjukdom?, toxiska?
- Pancytopeni
- Diagnos: Benmärgsbiopsi – tom benmärg
- Diffdiagnos: MDS, (PNH)
- Behandling: allogen SCT till yngre, immunosuppressiv behandling till äldre

# Varför primär blodsjukdom?

- Förvärvade – hereditära former ovanliga
- Livsstilsfaktorer / miljöfaktorer ingen förklaring
- Molekylärgenetisk förklaring
  - KML väl karakteriserad (homogen)
  - Lymfoproliferativa sjukdomar, myelom, akuta leukemier heterogena