

Isot, vähät ja pahat punasolut

29.01.2010

Marjaana Säily

Sisätautien ja kliinisen hematologian el, Dos

OYS, sisätautien klinikka

Isot ja vähät punasolut

Makrosyyttinen anemia

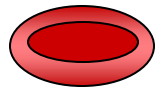
Pahat punasolut

Polysytemia vera

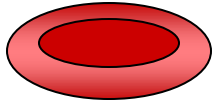
I Makrosyyttinen anemia

II Polysytemia vera

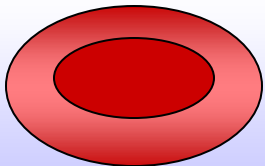
Anemiat, jako solujen koon mukaan:



I Mikrosyyttiset anemiat (MCV < 80 fl)



II Normosyyttiset anemiat (MCV 80 - 100 fl)



III Makrosyyttiset anemiat (MCV > 100 fl)

Makrosyyttinen anemia

vai

Makrosytoosi ilman anemiaa ?

Makrosytoosi, ilman anemiaa:

1. Alkoholismi (tavallisin syy)
2. Maksasairaus
3. Hypotyreoosi
4. Retikulosytoosi (kompensoitunut vuoto, kompensoitunut hemolyysi)

Makrosyyttinen anemia:

1. Megaloblastinen anemia
 - B12-vitamiinin puute
 - folaatin puute
2. Hemolyysi (retikulosytoosi)
3. Akuutti vuoto (retikulosytoosi)
4. Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Makrosyyttinen anemia



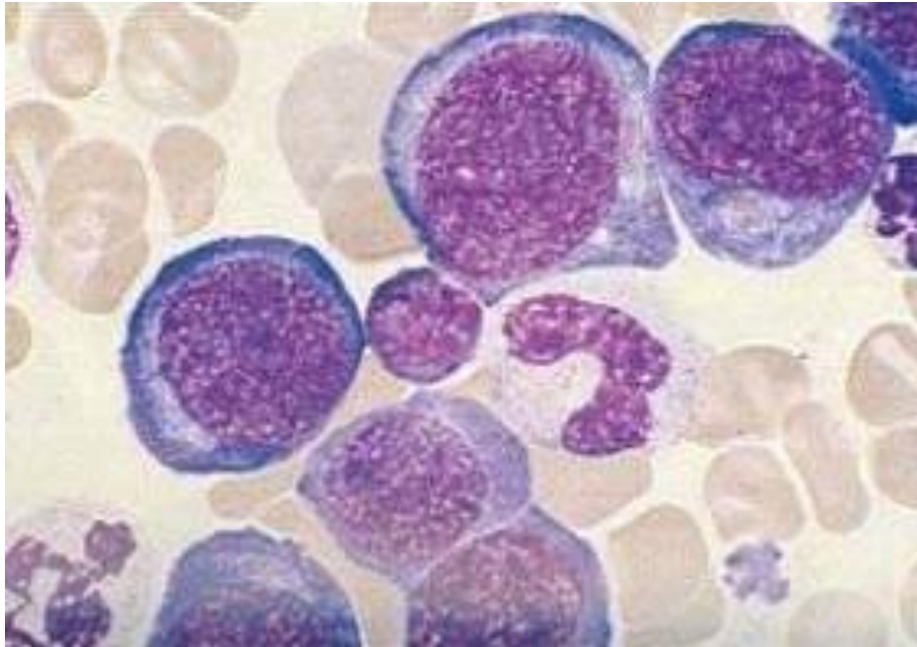
megaloblastinen anemia

Megaloblastinen anemia



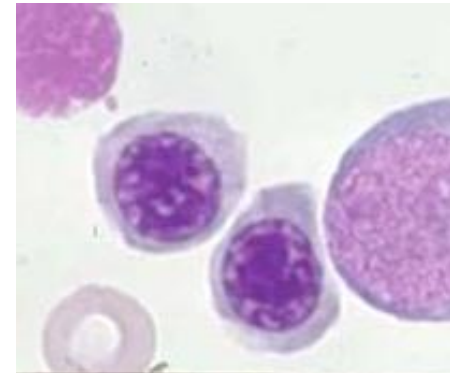
makrosyyttinen anemia

Megaloblastinen kypsyshäiriö **näky** luuydintä tarkasteltaessa



Megaloblastinen kypsyminen:

- suuret solut
- epäkypsät tumat



Normaali kypsyminen

Megaloblastinen anemia :

B12-vitamiinin ja folaatin puute

DNA-synteesi häiriintyy

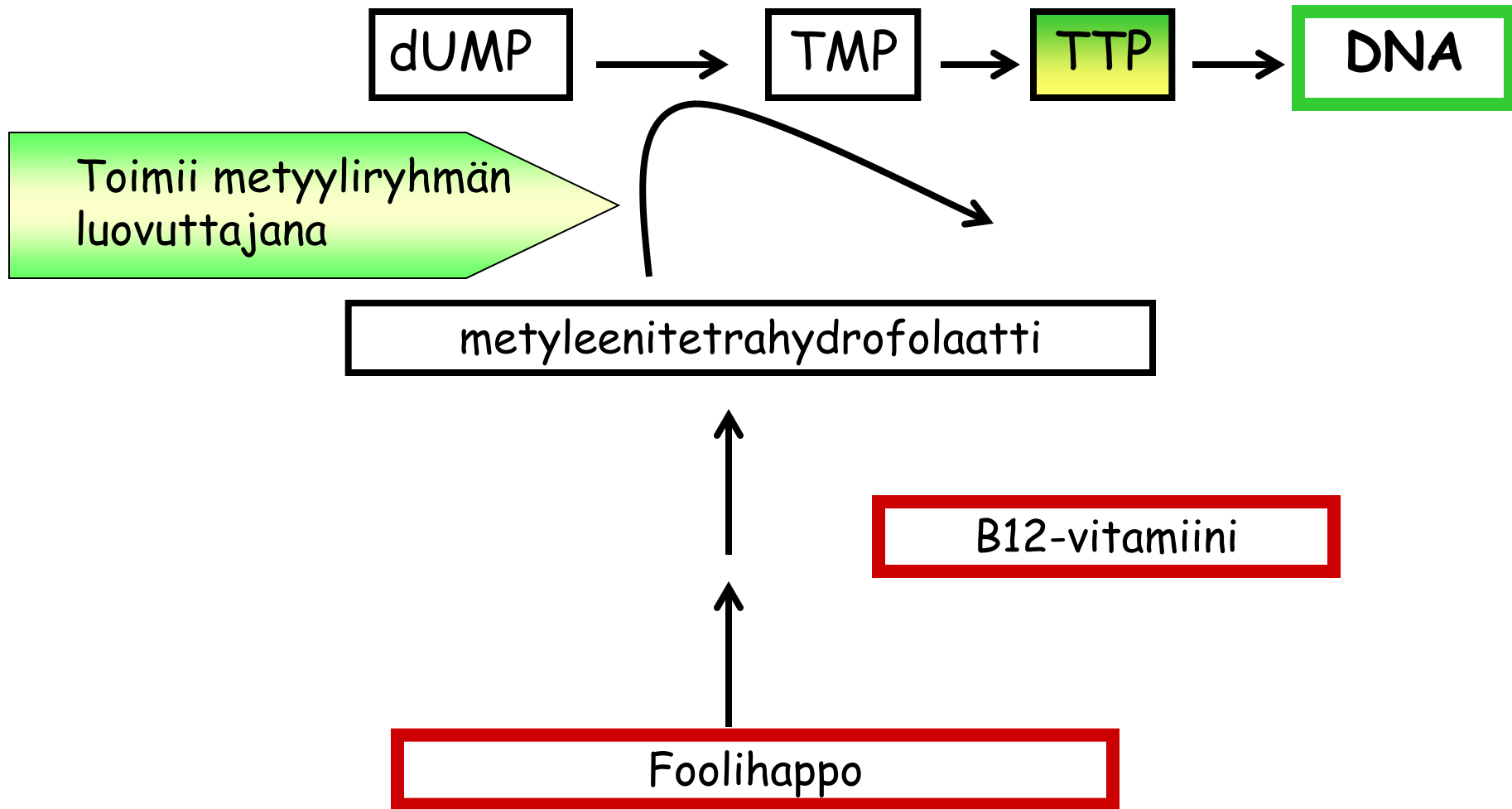
= häiriö ei koske ainoastaan veren soluja (**pansytopenia**)



VAAN

kaikki elimistön tumalliset solut **kärsivät**

Megaloblastinen anemia:



Megaloblastinen anemia:

Oireet ja löydökset

- yleiset anemian oireet
- lievä keltaisuus ("oljenkeltainen")

Pitemmälle edenneessä taudissa:

- laihtuminen
- sileä kielitulehdus
- ennenaikainen harmaantuminen

Neurologiset oireet vain B12-vitamiinin puutteessa

- tuntohäiriöt: $\left\{ \begin{array}{l} -\text{vibraatiotunto alenee, pistely/puutuminen} \\ -\text{asentotunto häiriintyy} \end{array} \right.$
- dementia

Megaloblastinen anemia, syyt:

1) B12-vitamiinin puute

2) Folaatin puute

B12-vitamiini:

- Ravinnon B12-vitamiini:
eläinkunnan tuotteet: liha, maito, kala
- B12-vitamiinivarastot (maksassa) kestävät **2 - 5 v**

B12-vitamiinin imeytyminen:

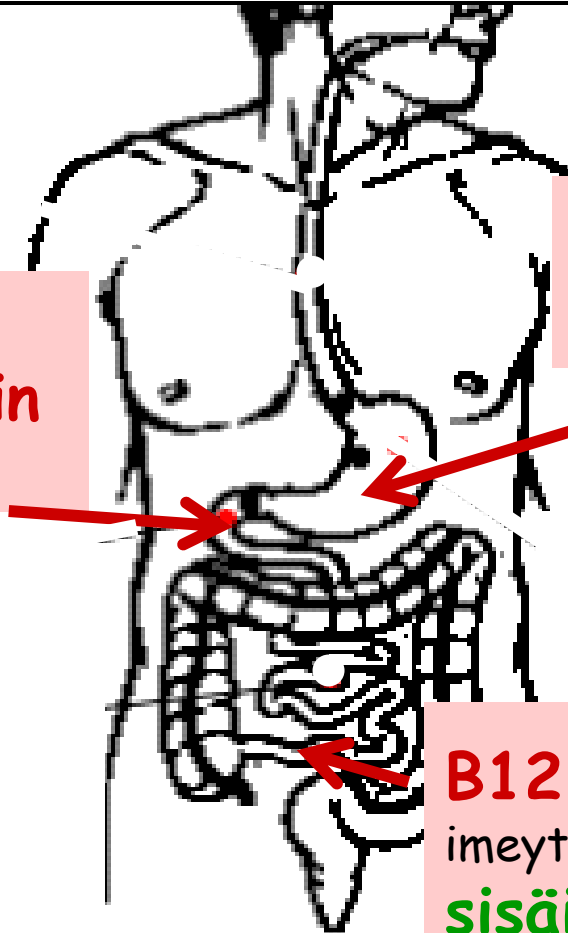
Sisäinen tekijä

sitoo **B12-vitamiinin**
duodenumissa

Sisäinen tekijä
erittyy mahalaukusta

B12-vitamiini

imeytyy ohutsuolen lopussa
sisäisen tekijän avulla

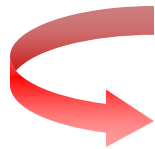


B12-vitamiinin vaje:

1. Anemia pernicioosa *Länsimaissa yleisin syy*
2. B12- vitamiini ei imeydy ohutsuolen loppuosan sairauden vuoksi
 - Crohnin tauti
 - suoliresektio
 - sädehoito
3. B12-vitamiinia kulutetaan
 - lapamato
4. Hyvin tiukka kasvisdieetti (vuosia)

Anemia pernicioosa:

Johtuu mahalaukun limakalvon ohentumisesta
= atrofinen gastriitti:



sisäisen tekijän erityys loppuu

insidenssi 10/100 000

autoimmuunisairaus

> 40-vuotiailla

sairaudella on perinnöllinen taipumus

Diagnoosi

- gastroskopia: corpus-alueen atrofia
- S-B12-vitamiini matala

Seerumin B12-vitamiinimääritykset:

- 1) S-B12-vitamiini = kobalamiini
 - viitealue 180 - 700 pmol/l

- 2) S-B12-TC2 = B12-vitamiini, aktiivinen
 - = transkobalamiini II:een sitoutunut B12-vitamiini
 - kuvaa herkemmin solutason B12-vitamiinin puutetta
 - suositellaan käytettäväksi, kun S-B12-vitamiini on normaalin alarajalla, alueella 180 - 250 pmol /l

Megaloblastinen anemia, syyt:

1) B12-vitamiinin puute

2) Folaatin puute

Folaatti:

- Ravinnon folaatti:
 - maksa, hiiva, vihreät kasvit
 - tuhoutuu keitettäessä
- imeytyy ohutsuolen alkuosasta
- folaattivarastot kestävät **3 - 4 kk**
(maksassa)

Folaatin puute:

1. Puutteellinen ravinto
alkoholistit, parenteraalinen ravitseminen
2. Imeytymishäiriöt
keliakia
3. Lisääntynyt tarve
raskaus, maligniteetit
4. Käyttöhäiriöt tai lisääntynyt menetys
 - trimetopriimi, triamtereeni, metotreksatti
 - dialyysihoito

Folaattimääritykset:

Plasman folaatti (P-folaatti):

nousee ja laskee nopeasti ruokavaliosta riippuen

Punasolujen folaatti (E-folaatti)

kuvastaa folaatin saantia viimeisen 3 kk:n ajalta

Punasolujen folaatti voi olla erheellisesti matala B12-vitamiinin puutteessa

syy: folaatti ei kerry punasoluun ilman B12-vitamiinia

Jos potilaalla on vaikea pansytopenia ja on epäselvää,
onko kyseessä B12-vitamiinin vai folaatin puute

Ota: S-B12-vitamiini
E-folaatti ja P-folaatti

Aloita hoito sekä B12-vitamiinilla että folaatilla

Luuydinmuutokset korjaantuvat jo 1 -2 vrk:ssa hoidon alusta

Jos B12-vitamiinin puutteessa potilasta hoitaa pelkästään folaatilla,
neurologiset oireet voivat pahentua !

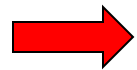
Makrosyyttinen anemia:

1. Megaloblastinen anemia
 - B12-vitamiinin puute
 - folaatin puute
2. Hemolyysi (retikulosytoosi)
3. Akuutti vuoto (retikulosytoosi)
4. Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Luuytimen krooninen tauti

Vika on hematopoieettisessa kantasolussa



Luuydin tuottaa verisoluja kituliaasti

Voi muuttua akuutiksi leukemiaksi

Verenkuvamuutokset:

1) Usein makrosyyttinen anemia

2) Lisäksi leukopeniaa ja/tai
trombosytopeniaa

Diagnoosi: luuydinnäytteestä

I Makrosyyttinen anemia

II Polysytemia vera

II

Polysytemia vera

Liikaa punasoluja

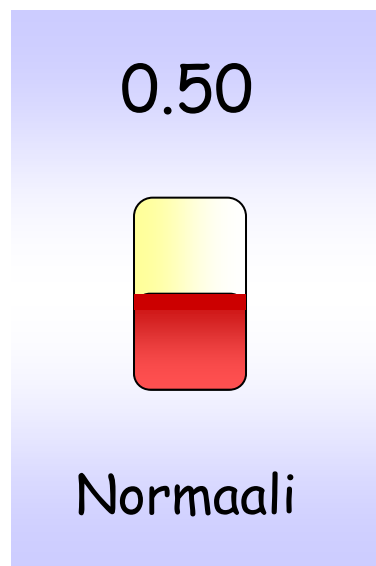
Liikaa trombosyyttejä

Liikaa valkosoluja

1. Milloin punasoluja on liikaa ?
2. Milloin se on vaarallista ?
3. Miten tunnistan myeloproliferatiivisen sairauden,
polysytemia veran ?
4. Miten hoidan polysytemia vera-potilasta ?

Milloin elimistön punasolujen kokonaisvolyymi on koholla?

Mitä voi päätellä hematokriitistä ?



Miehet:

Hkr < 0.51

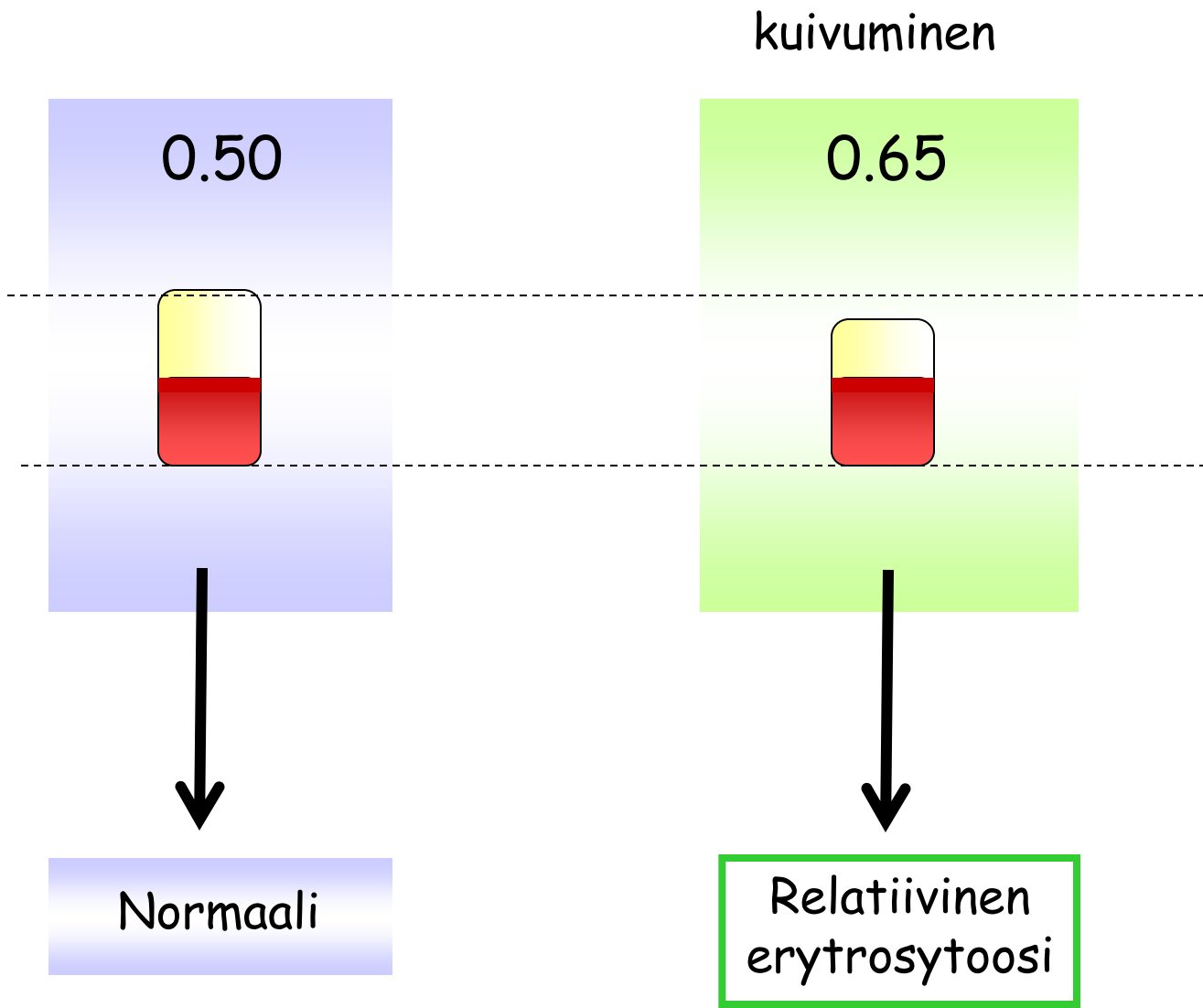
Naiset:

Hkr < 0.48

Punasolumassa/volyymi on koholla:

Hkr > 0.60

Hkr > 0.56



kuivuminen

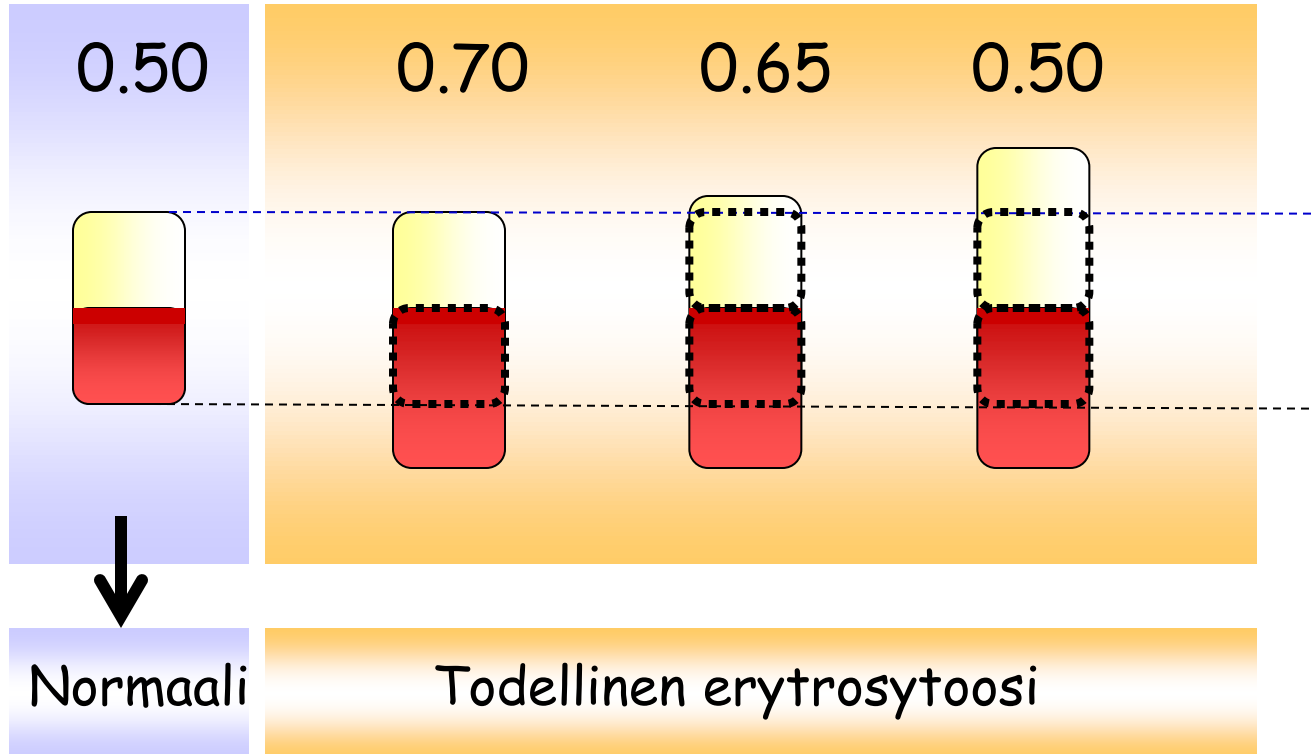
0.50

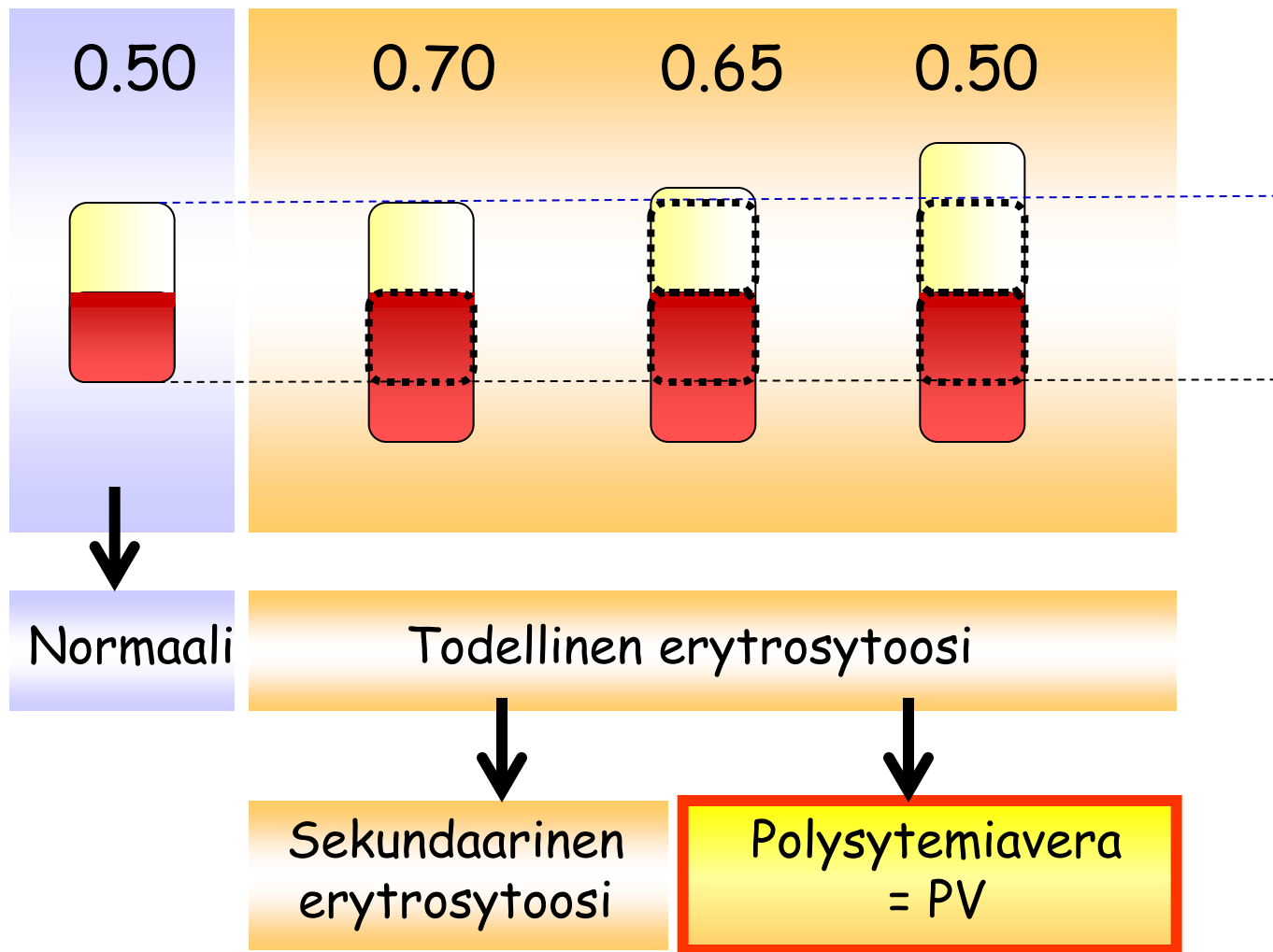
0.65

Normaali

Relatiivinen erytroosytoosi

Todellinenkin erytroosytoosi voi maskeerautua
lisääntyneen plasmavolyymin taakse





Sekundaarinen erytroosytoosi



Periytyvät

- harvinaisia



Hankitut: johtuvat korkeasta EPO-pitoisuudesta

A) Tarkoituksenmukainen EPO-tuotanto

Yleinen hypoksemia

- Keuhko- tai sydänsairaus
- Hypoventilaatio
- Tupakointi
- Hiilimonoksidi
- Korkea ilmanala

Lokaalinen hypoksemia

- Munuaisvaltimostenosi
- Munuaissairaus, end-stage
- Hydronefroosi

B) Patologinen EPO-tuotanto

- Tuumorit

C) Eksogeeninen EPO

1. Milloin punasoluja on liikaa ?

2. Milloin se on vaarallista ?

*Silloin, kun erytrosytoosi johtuu
polysytemia verasta*

3. Miten tunnistan myeloproliferatiivisen sairauden,
polysytemia veran ?

4. Miten hoidan polysytemia vera-potilasta ?

1. Milloin punasoluja on liikaa ?

2. Milloin se on vaarallista ?

*Silloin, kun erytrosytoosi johtuu
polysytemia verasta*

3. Miten tunnistan myeloproliferatiivisen sairauden,
polysytemia veran ?

4. Miten hoidan polysytemia vera-potilasta ?

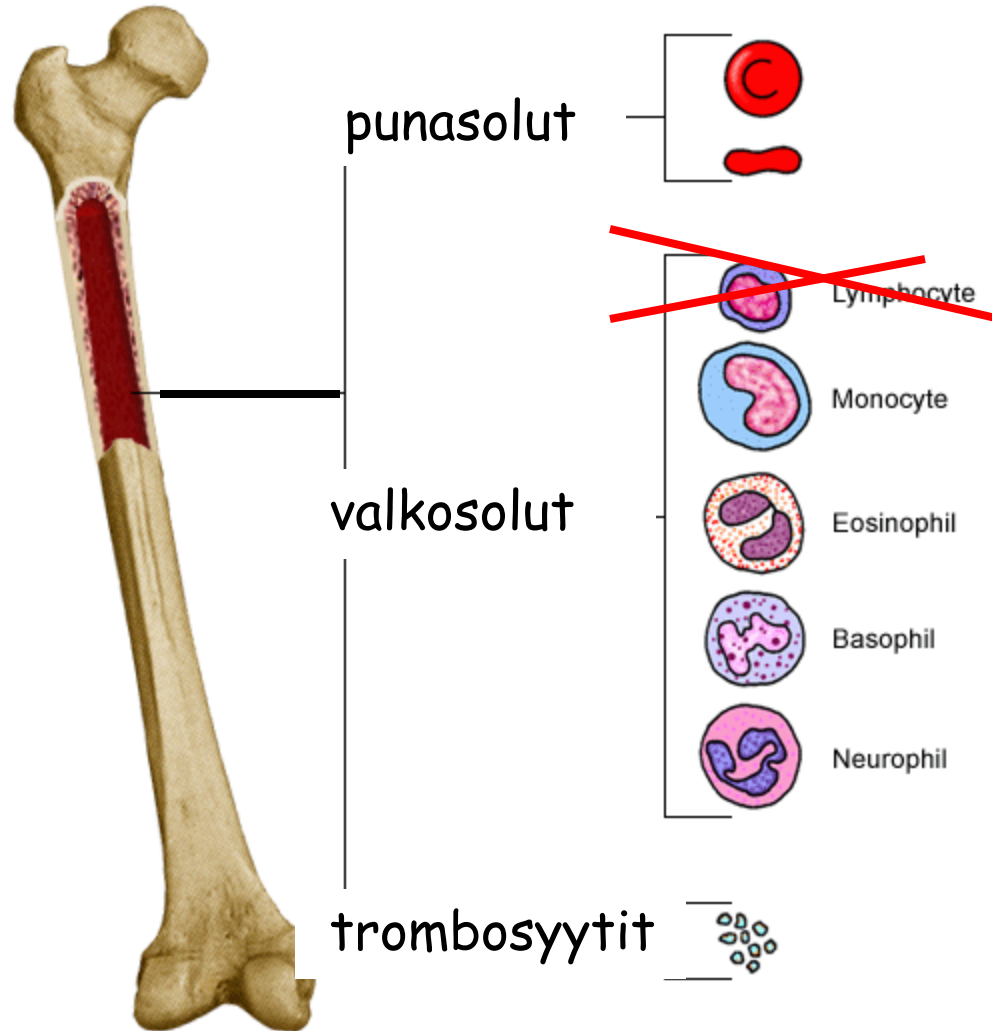
Myeloproliferatiiviset sairaudet/neoplasiat:

- saavat alkunsa

hematopoieettisesta kantasolusta
/progenitorisolusta

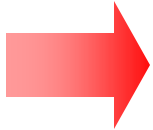
= klonaalisia sairauksia

Myelooidisen linjan solut:



Myeloproliferatiiviset sairaudet/ neoplasiat:

Luuytimen liikatuotantotauteja



Vereen tuotetaan liikaa kypsiä soluja

Kyseessä on

- a) krooninen sairaus
- b) progressiivinen sairaus

Klassiset myeloproliferatiiviset sairaudet:

KML = Krooninen myeloinen leukemia

PV = Polysytomia vera

ET = Essentiaalinen trombosytomia

IMF = idiopaattinen myelofibroosi

PV, verenkkuva :

- erytrosytoosi, korkea Hkr, korkea Hb
- mahdollisesti raudanpuutteen aiheuttama mikrosytoosi
- suhteessa vähemmän:
 - leukosytoosia
 - trombosytoosia

Pansytoosi

Luuytimessä on hyperplasiaa

PV, kliiniset piirteet (1) :

Voi hyvin olla oireeton ja ilman poikkeavia kliinisiä löydöksiä

- Ihon kutina
- Punakkuus
- Verestävät silmät
- Oireita hypervolemiasta ja -viskositeetista
- Osalla hypermetabolian oireita (hikoilu)
- Suurentunut perna

PV, kliiniset piirteet (2) :



TROMBOOSI



VERENVUODOT



Taipumus muuntua:

- myelofibroosiksi
- MDS:ksi
- akuutiksi leukemiaksi

Tromboosi on uhka !

- A) Laskimotukokset
- B) Valtimotukokset
- C) Mikroverenkierron häiriöt

Tromboosi on uhka !

A) laskimotukokset

- pinnalliset ja syvät tukokset
- tyypilliset paikat
- epätyypilliset paikat

B) valtimotukokset

- yhtä paljon kuin laskimotukoksia
- aivoissa enemmän kuin sydämessä
- lisäävät kuolleisuutta

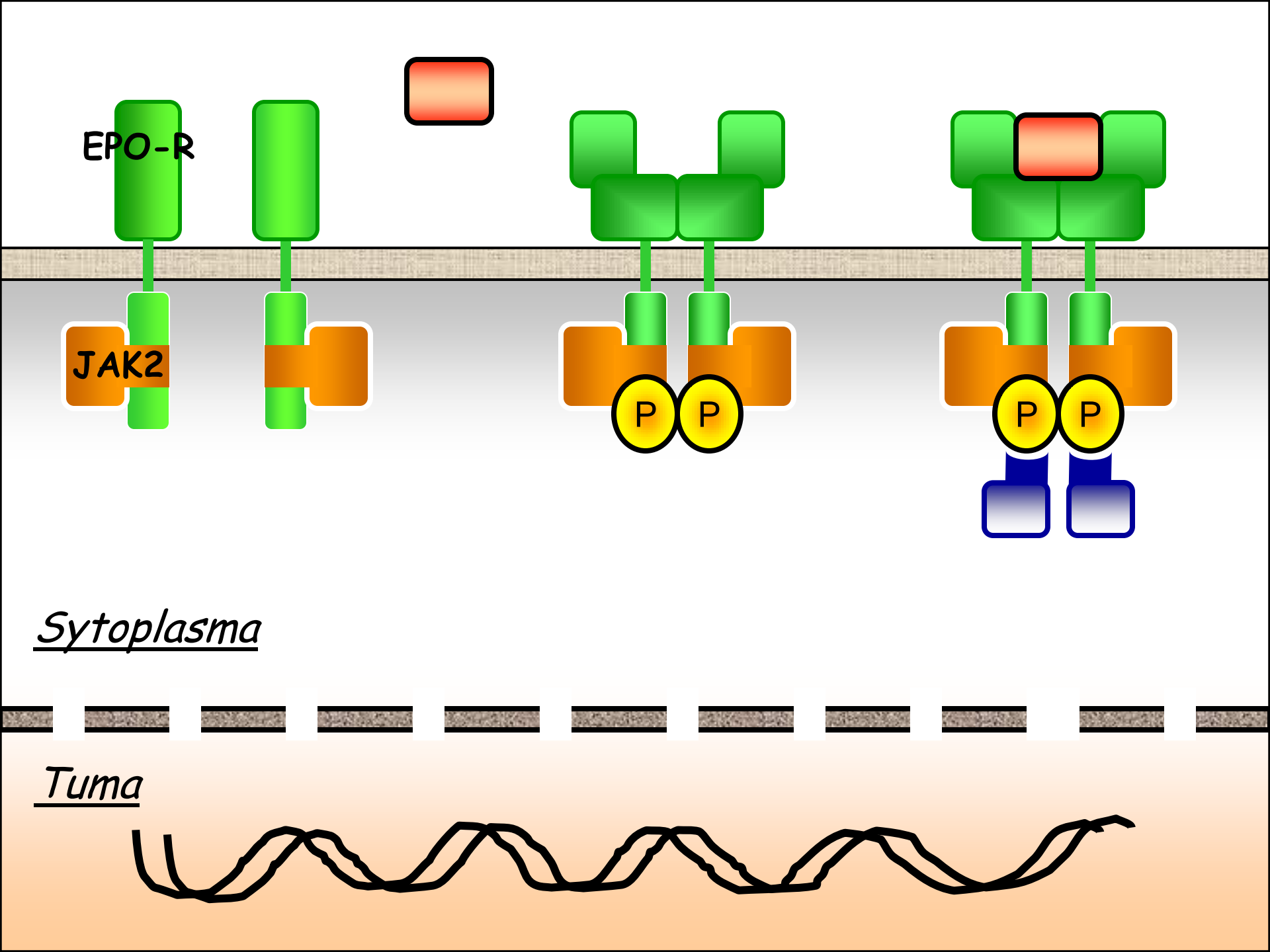
C) mikroverenkierron häiriöt

- ennakoivat usein proksim. tukosta
- erytromelalgia, päänsärky
näköhäiriöt
- trombosytoosi on merkittävä syy

Miten polysytemia veran diagnoosi tehdään ?

- 1) Pansytoosi
- 2) Hb ei ole ollut aina korkea
- 3) Ei ilmeistä sekundaarisen erytroosin syytä
- 4) S-epo-pitoisuus on supprimoitunut alle viitealueen
- 5) JAK2-geenin mutaatio

MIKÄ IHMEEN JAK2 ??



EPO-R

JAK2

P

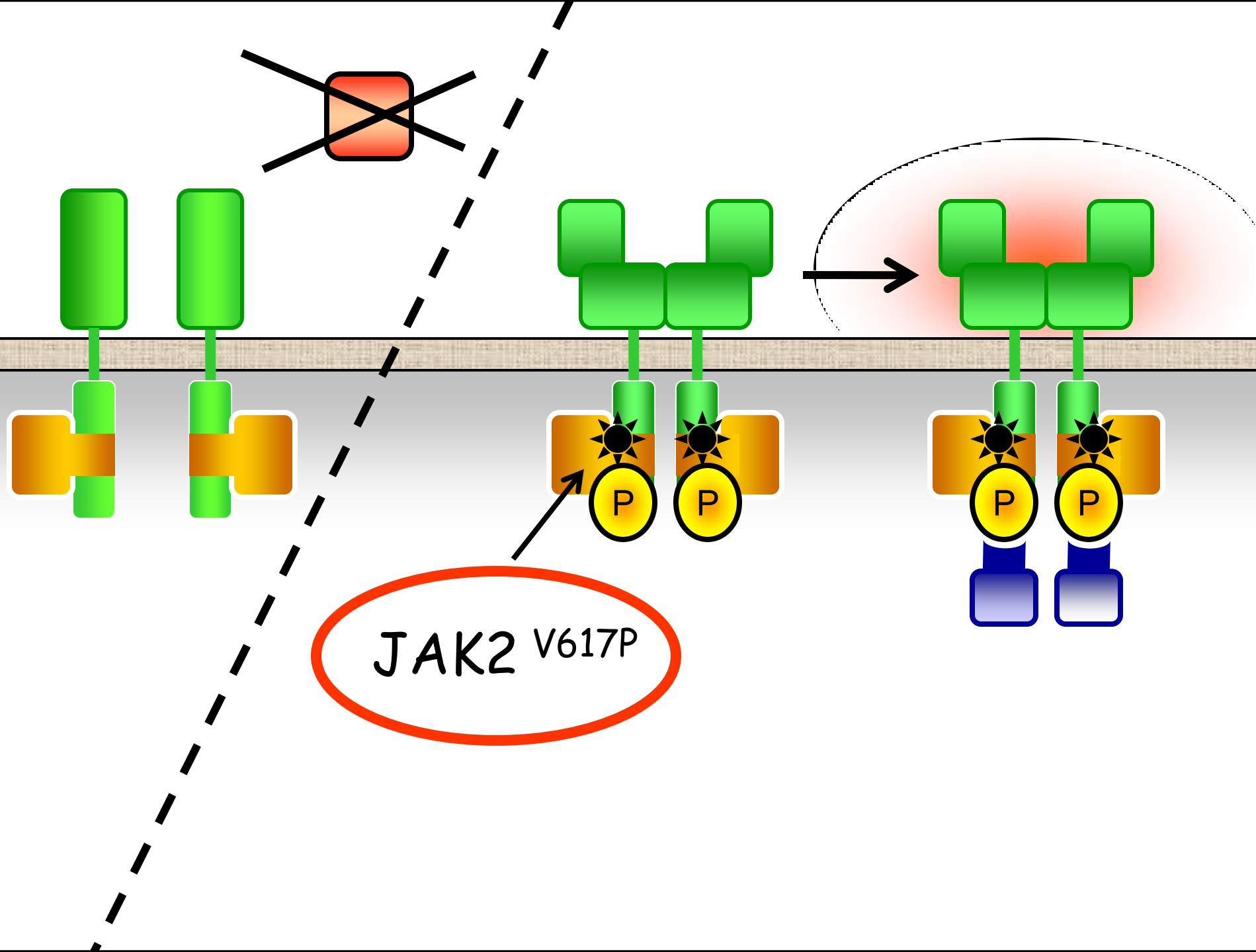
P

P

P

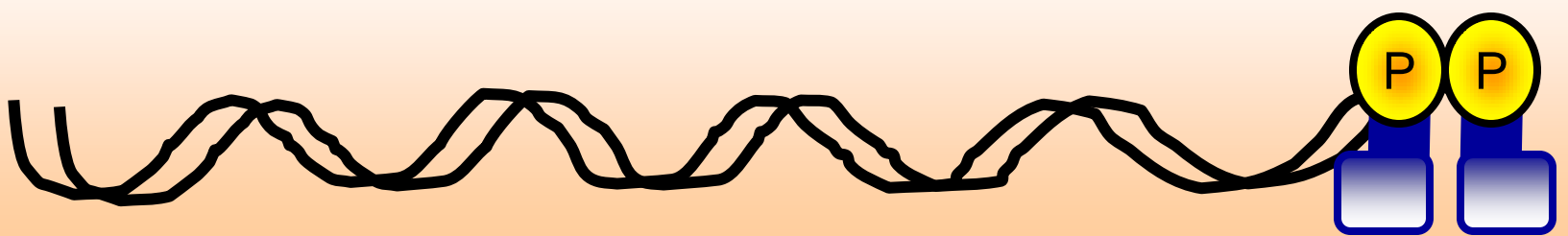
Sytoplasma

Tuma



EPO-R
SCF-R
IL3-R
GM-CSF-R
TPO-R
IGF-1-R

JAK2 V617P



JAK2 (V617F) -mutaatio (1) :

- Tavataan >95 %:ssa polysytemia verassa
- Ei tavata sekundaarisessa erytroosissa koskaan

- Muissa myeloproliferatiivisissa sairauksissa

Essentiaalinen trombosytemia	JAK2 +	50%:ssa
Myelofibroosi	JAK2+	50 %:ssa

JAK2 (V617F) -mutaatio (2) :

Mutaatiolla: Kausaalinen rooli
 Myötävaikuttava rooli

Keskeinen patogeneesin kannalta polysyttemia verassa ?

WHO 2008 : Polysytemia vera = PV

1. Punasolujen kokonaisvolyymi on lisääntynyt:

Hb

{ miehet: > 185 g/l
naiset: > 165 g/l

TAI > 99. ref-alueen persentiilin

TAI { miehet: > 170 g/l
naiset: > 150 g/l,

JOS Hb on noussut ≥ 20 g/l

JA se ei johdu raudanpuutteen korjaamisesta

TAI

Punasolumassa

> 25 % viitealueen keskiarvosta

WHO 2008 : Polysytemia vera = PV

Pääkriteerit:

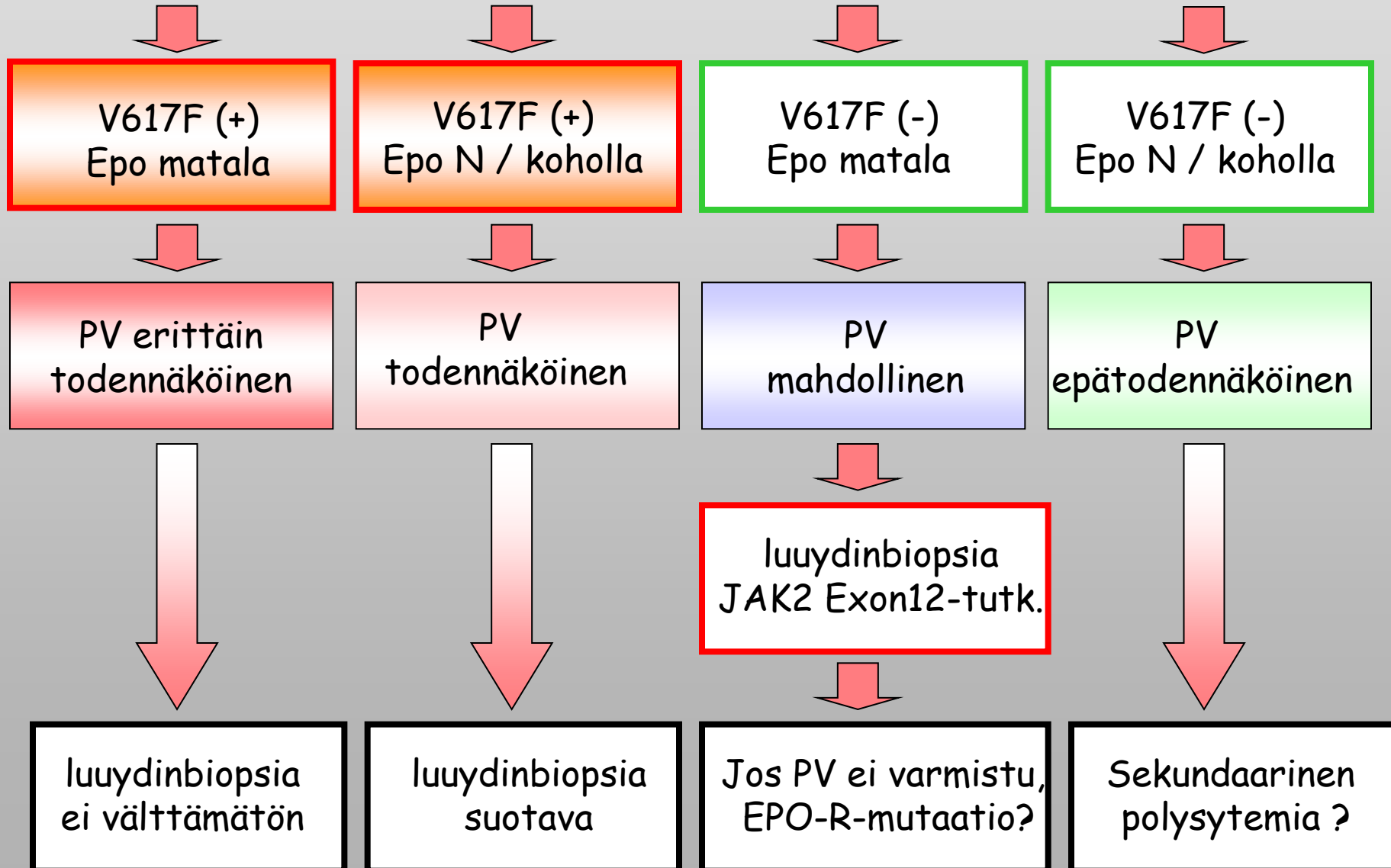
1. Punasolujen kokonaisvolyymi on lisääntynyt
(= todellinen erytroosytoosi)
2. JAK2 (V617F)- mutaatio tai vastaava mutaatio

Sivukriteerit:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. <u>Luuydinbiopsia:</u> | 3 linjan myeloproliferaatio |
| 2. <u>S-erytropoietiinipitoisuus:</u> | alle viitealueen |
| 3. <u>Kantasoluviljely:</u> | stimuloimaton
punasolukolonioiden kasvu |

DG =	Pääkriteerit 1. ja 2. Pääkriteeri 1.	sekä 1 sivukriteeri ja 2 sivukriteeriä	<i>TAI</i>
------	---	---	------------

Veren JAK2-analyysi ja S-Epo



Polysytemia veran hoito:

Hoidolla vähennetään tromboosiriskiä

Hoito: ASA, kaikille
Venesektiot
Myelosuppressiivinen lääkitys

Hoidon tavoitteet:

Hkr < 0.45 (naiset < 0.43)
Trombosyytit normaalit
Leukosyytit normaalit

LOPUKSI:

Yhteenveto, keskeiset asiat:

Isot ja vähät punasolut

B12-vitamiinin puute:

- VAARA:
- Utta diagnostiikassa:

neurologisten oireiden
palautumattomuus
S-B12-TCII

Pahat punasolut

Polysytemia vera:

- VAARA:
- Utta diagnostiikassa:

tromboosi
JAK2-mutaatio, s-epo