

NOTER I HÆMATOLOGI

Af Asma Bashir, stud med

www.asmabashir.com

Forår 2010

INDHOLDSFORTEGNELSE

Blodets celler

Klinisk undersøgelse

- De såkaldte B-symptomer
- Andre kliniske symptomer
- Kostanamnase
- Objektiv undersøgelse

Parakliniske undersøgelser

Erythrocytter

Sygdomme i erythrocytter

- Anæmi
- Jern-mangel (Sideropeni) anæmi
- Hæmakromatose/Hæmosiderose
- Megaloblastær anæmi
- Aplastisk anæmi
- Diamond-Blackfans anæmi
- Hæmolytiske anæmi
 - Immunbetingede hæmolyser
 - Erythrocytmembrandefekter
 - Hereditær sfærocytose
 - Paroksyttisk Nokturn Hæmoglobinuri (PNH)
 - Enzymdefekter
 - Hereditær Non-sfærocyttisk Hæmolytisk Anæmi
 - Hæmoglobinopatier
 - Talassæmi
 - Seglcelleanæmi

Trombocytter

Hæmostase

Sygdomme i trombocytter og koagulationssystemet

- Trombocytopeni
 - Idiopatisk Trombocytopenisk Purpura (ITP)
 - Hæmocyttisk Uræmisk Syndrom / Trombotisk Trombocytopenisk Purpura (TTP)
- Glanzmanns syndrom
- Bernard-Soulier syndrom
- Morbus von Willebrand
- Hæmofili
- Splenomegali
- DIC

Leukocytter

- Granulocytter
- Lymfocytter
- Monocytter

Kronisk myeloproliferative sygdomme

- Essentiel Trombocytose (ET)
- Polycytæmia vera
- Idiopatisk myelofibrose
- Kronisk myeloid leukæmi
- Kronisk neutrofil leukæmi
- Hypereosinofilt syndrom

Myelodysplastisk syndrom

Akut Myeloid Leukæmi (AML)

Lymfoproliferative sygdomme

- Sygdomme med M-komponent
 - Myelomatose
 - Waldenstrøms makroglobulinæmi
 - AL amyloidose
 - Monoklonal Gammapati af Usikker Signifikans (MGUS)

Ann Arbor Stadietinddelingssystemet

PET-scanning

Lymfatiske lymfomer og leukæmi

- B-lymfomer
 - Hodgkins lymfom
 - Non-Hodgkins lymfomer og lymfocytær leukæmi
 - Follikulært lymfom
 - Marginalzonelymfom
 - Mantle celle lymfom
 - Diffust Storcellet B-celle Lymfom
 - Burkitt lymfom
 - B-celle kronisk lymfatisk leukæmi (B-CLL)
 - B-celle prolymfocytær leukæmi (B-PLL)
 - Hårcelleleukæmi
 - Akut lymfoblastær leukæmi (ALL)
- T-lymfomer
 - T-celle lymfom
 - Angioimmunoblastisk T-celle lymfom
 - Anaplastisk stocellet lymfom
 - Ekstranodal NK/T-celle lymfom
 - Kutane T-celle lymfomer
 - Mycosis fungoides (MF) og Sèzarys syndrom (SS)

Klinisk Patologi Kapitel 11: Blod, knoglemarv, thymus, lymfeknuder og milt

Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 21: Blodsygdomme

Medicinsk Kompendium Kapitel 44: Blodsygdomme

Medicinsk Kompendium Kapitel 45: Hæmostase- og tromboosesygdomme

Basal Farmakologi Kapitel 58: Jern, B-vitaminer og medikamentel knoglemarvspåvirkning

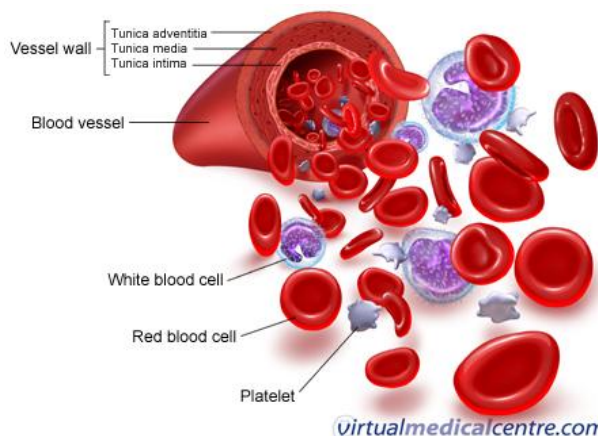
Noter fra forelæsninger og holdtimer

Gamle eksamenssæt

BLODETS CELLER

Produktionen af blodets celler, *hæmopoiesen*, foregår i den røde knoglemarv efter behov og kaldes myelopoiesen. Det gælder

- Erythrocytter
- Trombocytter
- Granulocytter:
 - Neutrofile
 - Eosinofile
 - Basofile

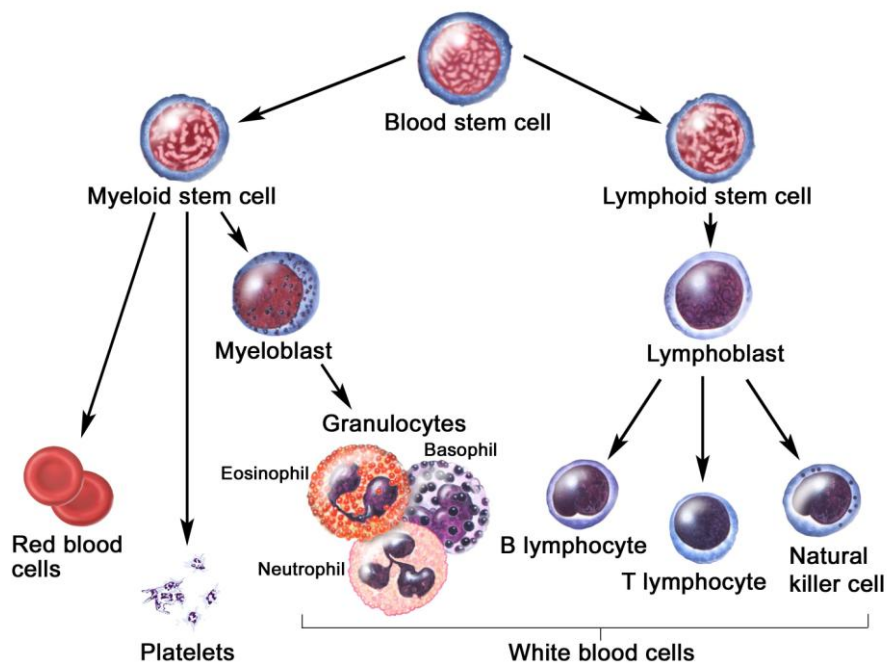


Lymfocytter dannes både i knoglemarv og det lymfoide væv, dvs. lymfeknuder, milt, thymus og slimhindeassocieret lymfæv og kaldes *lymfopoiesen*. De kan deles i:

- T-lymfocytter
- B-lymfocytter

Til leukocytter, som lymfocytterne er en del af, hører også:

- Monocytter
- NK-celler
- De antigenpræsenterende dendritceller



Alle blodceller udvikles fra fælles multipotente stamceller, der kan enten:

- At differentiere sig gennem en række forstadier til modne blodceller
- At fornye sig selv.

Under normale forhold eksisterer der en barriere mellem knoglemarv og blod, som ikke tillader passage af umodne blodcelleforstadier til blodcirkulation.

Blodcellernes produktion er styret af følgende vækstfaktorer:

- Erythropoietin
- Trombopoietin
- Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF)

Blodsygdomme opstår i alle 3 linjer pga.:

- Abnormiteter i dannelse
- Abnormiteter i mængde
- Dysfunktion

Erythropoiesen kan øges kompensatorisk ved tab f.eks. blødning eller hæmolyse. Ved bakterielle infektioner ses granulocytose og ved virusinfektioner lymfocytose. Nedsat antal blodceller kan ses ved autoimmune sygdomme, virusinfektioner, bestråling og visse medikamenter.

De neoplastiske sygdomme deles i sygdomme i de myeloproliferative celler og de lymfoproliferative celler.

De *myeloproliferative* kan opdeles i 3 hovedgrupper:

- Kronisk myeloproliferativt syndrom – hyperproliferation
- Myelodysplastisk syndrom – ineffektiv hæmatopoiese
- Akut myeloid leukæmi – modnings- og differentieringsstop

De *lymfoproliferative* sygdomme omfatter:

- B-celle neoplasier, der udgår fra B-lymfocytter eller B-lymfoblaster – de hyppigste i vestlige lande: de 4 hyppigste ses hos ældre og er:
 - Kronisk lymfatisk leukæmi/småcellet lymfocytært lymfom
 - Follikulært lymfom
 - Diffust storcellet B-celle lymfom
 - Myelomatose.
- T-celle neoplasier, der udgår fra T-lymfocytter eller T-lymfoblaster
- Hodgkins lymfom

Hyppigst hos børn og unge er:

- Hodgkin lymfom
- Akut lymfoblastær leukæmi

- Lymfoblast lymfom
- Diffust storcellet B-celle lymfom
- Burkitt lymfom
- Storcellet anaplastisk T-celle lymfom

KLINISK UNDERSØGELSE

Anamnesen omfatter:

- Arvelige dispositioner:
 - Hæmolytiske anæmier
 - Hæmofilier
- Etnisk baggrund:
 - Hæmoglobinopatier
- Ekspositioner:
 - Udsættelse for cytostatika, specielt alkylende midler
 - Længerevarende kontakt med organiske opløsningsmidler og pesticider
- Infektioner:
 - HIV
 - Hepatitis virus (A, B, C)
 - EBV
 - CMV
 - Parvovirus B19
 - Helicobacter pylori – *kan inducere non-Hodgkins lymfom, MALT-lymfom*

DE SÅKALDTE B-SYMPTOMER

De specielle symptomer ved mistanke om lymfom og de myeloproliferative sygdomme er:

- Vægttab
- Nattesved
- Kløe
- Uforklaret feber
- Træthed – anæmi, hypercalcæmi og uræmi

ANDRE KLINISKE SYMPTOMER

- Infektionstendens
- Blødningstendens
- Anæmi-tegn

KOSTANAMNASE

- Folinisyremangel – ved sparsomt indtag af grøntsager
- B12 vitamin mangel – ved sparsomt af indtag af kød

- Jern-mangel – ved kødfattig, ensidig kost

OBJEKTIV UNDERSØGELSE

- Vurdering af bevidsthedsniveauet
 - Hypercalcæmi
 - CNS-infiltration – specielt ved lymfoproliferative sygdomme f.eks. ALL
 - Mikrotromber – ses ved TTP
- Patientens farver:
 - Blegghed af hud og slimhinder
 - Icterus
 - Hudblødninger
 - Blussende (pletorisk) udseende
- Inspektion af mund og slimhinder:
 - Slimhindeblødninger
 - Belægninger – karakteristiske for neutropeni og T-lymfocytdefekter
 - Gingival hypertrofi – akut leukæmi, især M4 og M5
 - Glossitis – vitamin B12 mangel, folinsyremangel eller jernmangel
- Lymfeknudestatus:
 - Størrelse – > 1 cm
 - Ømhed eller smerter – en reaktiv tilstand
 - Adhærence – en metastatisk proces, lymfeknuder hårde og uømme
- Abdomen:
 - Hepatosplenomegali
 - Ascites
 - Retroperitoneale lymfomer
- Lungestetoskopi:
 - Dæmpning f.eks. pleuraekssudat
 - Bronchial respiration – evt. tegn på en rumopfyldende proces
 - Pneumoniske bilyde
- Hjertestetoskopi:
 - Flow mislyd – ↑ slagvolumen pga. anæmi
 - Halsvenestase – vena cava superior syndrom
- Neurologisk undersøgelse:
 - Hovedpine – ↑ intrakranielt tryk, anæmi
 - Synsforstyrrelser – tryk på kraniennerver, ved hyperviskositet af plasma
 - Øjenmuskel- eller facialisparese – tryk på kraniennerver
 - Pupilødem – ↑ intrakranielt tryk
 - Nakkestivhed

- Kraft, reflekser og sensibilitet – medullært tværsnit syndrom (lateraliseret hyperrefleksi, ↓ sensibilitet i ridebukseområdet og ↓ sphinctertonus, ↓ kraft eller sensibilitetsændring i underekstremiteterne)
- Ekstremiteterne:
 - Ødem – hjerteinsufficiens, trombose eller obstruktion af lymfedrænage
- Hud:
 - Kradsemærker f.eks. pga. hudkløe
 - Hudinfiltrater – ved akutte leukæmier og lymfomer

PARAKLINISKE UNDERSØGELSER

Blodudstryg

Indikation: mistanke om leukæmi eller alvorlige tilstande som CMV, EBV, malaria, neutropeni ved infektioner, anæmi, trombocytopeni (ITP/TTP) m.m.. Man undersøger præparatet i mikroskopet.

Knoglemarvsundersøgelse

Indikation: mistanke om maligne sygdomme i knoglemarven f.eks. cytopeni, uafklaret M-komponent og ved stadietinddeling af maligne lymfomer.

Kontraindikation: hæmofili.

En rutinemæssig knoglemarvsundersøgelse omfatter:

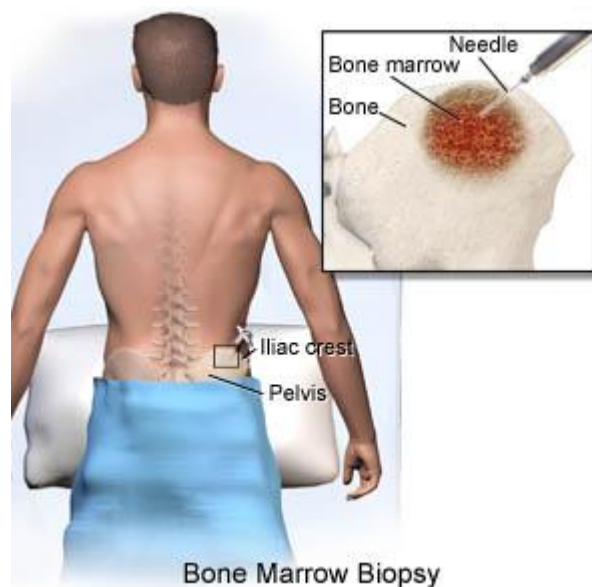
- Marvudstrygninger
- Marvkoagel
- Biopsi
- Aftryk af biopsien (imprint)
- Udstryg af perifert blod (se ovenstående)

En udvidet knoglemarvsundersøgelse omfatter:

- Cytogenetik
- Molekylær-biologiske undersøgelser (FISH)
- Flowcytometri.

Lysmikroskopisk undersøgelse af blod bruges til at bedømme:

- Erytrocytmorfologi
- Trombocytformologi
- Differentialtælling
- Forekomst af abnorme/umodne celler fra myelopoiese som tegn på kronisk myeloproliferativt syndrom eller ekstramedullær hæmatopoiese, blaster som tegn på akut leukæmi, eller abnorme lymfocytter som tegn på lymfocytær leukæmi



Marvaspirat vurderes med henblik på:

- Cellularitet (plasigrad)
- Ændringer i cellemorfologien
- Forskydninger i antallet af umodne celler i forhold til modne celler.

Kromosomanalyse er et allervigtigst supplement til de diagnostiske undersøgelser og afgørende for korrekt diagnose ved akutte leukæmier, MDS og CML. Den er vigtig for valg af behandling. Det gælder f.eks.:

- Akut promyelocyt leukæmi med t(15;17) – behandling: ATRA med antracyclin og ved recidiv arsenitrioxid
- CML t(9;22) – behandling: Glivec
- MSD del (5) – behandling: Lenalidomide

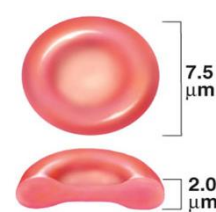
FISH-undersøgelse anvendes til at afdække komplekse kromosomafvigelse, som ikke kan karakteriseres tilstrækkeligt ved konventionel kromosomanalyse. Teknikken går ud på at visualisere specifikke DNA-sekvenser i morfologisk bevarede strukturer.

Ved *flowcytometri* undersøges en celleprøve (knoglemarv, blod, celler fra lymfeknude mm.) vha. fluorescerende antistoffer for forskellige antigener. Resultaterne afbildes som dot plots, hvor hver celle afbildes som en prik. Der kan undersøges op 4-6 antigener i en kørsel.

ERYTROCYTER

Hæmoglobinmolekylet er dannet af 2 heterodimere polypeptidkæder kaldet globinmolekyler, hvor hver af dem har bundet en prostetisk gruppe kaldet hæg. Hæg er protoporfyrin IX, der har bundet Fe^{2+} ved en elektrostatiske binding, dannet i mitokondrierne ved hjælp af hæmasyntetase.

Erytrocytten er ca. 7,5 μm i diameter, 2 μm tyk og er kerneløs. Den er bikonkav. Cellemembranen er meget elastisk, hvilket gør den i stand til at skifte form efter omgivelserne. For at bevare denne form for fleksibilitet, har den et glykolytisk stofskifte.



Erythropoiesen finder sted i knoglemarven i de såkaldte erytroblastøer, der består af jernholdige makrofager omgivet af erytroblaste. Processen tager 8-10 døgn og reguleres af *erythropoietin*, som er et glykoprotein, der produceres i nyrerne. Produktion er afhængig af iltindholdet i det blod, der løber gennem nyrerne. Falder oxygenmængden f.eks. efter en blødning, ved lungesygdom eller ved ophold i store højder, øges erythropoietinproduktionen, som stimulerer knoglemarven til erytrocytdannelse.



Nydannede erytrocytter, *retikulocytter*, udgør ca. 1 % af det samlede antal erytrocytter. De er runde med mere uregelmæssige cellemembran, og de viser sig som lidt større erytrocytter med blåligt skær. De indeholder kernerester og opholder sig i knoglemarven i 2 døgn, inden de passerer

gennem blodmarvbarrieren til blodet, hvor de i løbet af et døgn bliver til normale erythrocytter.

Retikulocytaltallet kan bruges som mål for erythropoiesen, der kan være kompensatorisk øget ved f.eks. hæmolytisk anæmi.

I gennemsnit er der ca. 4,8 mio. erythrocytter hos kvinder og 5,4 mio. hos mænd, dvs. at der normalt er 10 % færre erythrocytter hos kvinder end hos mænd.

Erythrocytternes funktion er at transportere oxygen og kuldioxid. I lungerne optager hæmoglobin oxygen, og der dannes oxyhæmoglobin. På vej gennem kroppen afgives ilten gradvis fra erythrocytterne. Hæmoglobin omdannes til reduceret hæmoglobin.

Erythrocytterne indeholder stoffet hæmoglobin, der binder oxygen. Molekylet består af en hægdel og en globin-del. Hægden indeholder farvestoffet, pigment, som giver erythrocytterne og dermed blodet den røde farve. Jern er en vigtig bestanddel af hæmoglobinmolekylet. Mangel på jern resulterer i blodmangel, anæmi. Andre vigtige komponenter for en normalt erythropoiese er vitamin B12 og folinsyre.

Erythrocytter opholder sig i blodbanen under normale forhold ca. 120 dage, hvorefter de fagocyteres af det retikuloendotelie system i milten. Hæmoglobinet fra de destruerede erythrocytter opsplittes i hæg og globin. Hæg deles yderligere i jern og bilirubin. Jernet genbruges til produktion af nye erythrocytter, mens bilirubin føres til leveren og udskilles med galden. Globin-delen er et protein og nedbrydes til forskellige aminosyrer, som genbruges til dannelse af nyt protein.

SYGDOMME I ERYTHROCYTTER

ANÆMI

Definition på anæmi er en ↓ hæmoglobinkoncentration i det perifere blod. For mænd er det under 8,0 mmol/l og for kvinder under 7,0 mmol/l. Anæmi kan opstå ved følgende tilstande:

- *Nedsat produktion i knoglemarven*
 - Manglende byggesten
 - Manglende stimuli – ↓ EPO (nyreinsufficiens), thyreoidea insufficiens, binyrebark insufficiens
 - Manglende stamceller eller stamcelledefekter – myelodysplasi, CML
 - Knoglemarvsfortrængning – akut leukæmi, myelofibrose, carcinose, lymfom, myelomatose, CLL
 - Aplastisk anæmi
- *En abnormt erythrocytproliferation eller modning*
 - B12 vitamin mangel
 - Folinsyre mangel
 - Jernmangel
 - Proteinmangel
 - Kronisk sygdom
- *Ved øget tab fra cirkulationen*
 - Internt tab – hæmolyse

- Eksternt tab – blødning:
 - Gastrointestinal kanal
 - Cancer
 - Angiodysplasi
 - Inflammatorisk tarmsygdom
 - Ormesygdomme
 - Menstruation
 - Urinveje
 - Intravasculær hæmolyse, tab gennem nyrerne
- Ved øget destruktion af cirkulerende erythrocytter
 - Ændret form
 - Ændret hæmoglobin
 - Antistoffer mod erythrocytter
 - Infektion

Morfologisk inddeling:

Ud fra erythrocytternes middellelevolumen, MCV, (normalområde: $80-120 \times 10^{-15}$ L), opdeles anæmierne i grupper på en klinisk brugbar måde:

- *Mikrocytær anæmi:*
 - Jernmangel (blødning, fejllernæring)
 - Hereditær hæmolyse (sfærocytose, thalassæmi, svær proteinmangel, vitamin B6 mangel)
 - Kronisk sygdom
- *Normocytær anæmi:*
 - Akut blødning (akut inflammation, HIV, uræmi, Addison, marvinfiltration)
 - Kronisk sygdom
- *Makrocytær anæmi:*
 - Vitamin B12 mangel
 - Folinsyre mangel
 - Retikulocytose
 - Myelodysplastisk syndrom
 - Fysiologisk hos nyfødte

Man kan også dele anæmien ud fra koncentration af hæmoglobin i erythrocytter, MCHC, (normalområde: 19-22 mM):

- Normokrom
- Hypokrom

Anamnese kan f.eks. give mistanke om tumor, malabsorption eller kronisk inflammatorisk tilstand som regelmæssigt ledsages af anæmi. Der spørges til:

- Nyresygdomme

- Mulige blødningskilder
- Dyspepsi
- Vægttab
- Ændret afføringsmønster
- Menstruationsmønster
- Vegetarisk kostvaner
- Arvelig forekomst
- Etniske tilhørsforhold

Symptomerne kan være meget individuelle fra ingen til livstruende:

- Træthed
- Hovedpine
- Søvnig
- Svimmelhed med tendens til besvimelse
- Kuldefølelse
- Koncentrationsbesvær
- Øresusen
- Hjertebanken (= grundet kompensatorisk forøgelse af hvilepulsen, der registreres som hjertebanken)
- Åndedrætsbesvær (lufthunger med åndenød specielt ved fysisk anstrengelse)
- Forværring af vævsiskæmi
- Claudicatio intermittens
- Impotens pga. aterosklerose
- Angina pectoris
- Mesenteriel anæmi

Objektiv:

- Blegthed af huden
- Blegthed af mundslimhinder og conjunctiva på palpebra inferior
- Ikterus f.eks. ved hæmolytisk anæmi
- Affladning af tungepapiller ved jern-, vitamin B12- eller folinsyremangel
- Præretinale blødninger ved hjælp af oftalmoskopi
- Blødning fra colon eller rectum pga. tumorer, der er palpable
- Forstørrede lymfeknuder pga. f.eks. maligne lymfomer
- Feber ved infektion pga. f.eks. neutropeni
- Blødningstendens pga. f.eks. trombocytopeni
- Splenomegali pga. ↑ filterfunktion med ↑ destruktion af cirkulerende erythrocytter
- Flow mislyd – slagvolumen forøges og kan føre til turbulens specielt ved aortaostiet, en systolisk mislyd med projektion til halskarrene.

Diagnose

Blodudstrygning af perifert blod og mikroskopi. I tvivl tilfælde kan man undersøge for maligne sygdomme ved knoglemarvsbiopsi.

JERN-MANGEL (SIDEROPENI) ANÆMI

Jernoptagelsen i duodenum er på ca. 1-2 mg dgl., mens resten kommer fra recirkulation via makrofagerne. Det fysiologiske tab af jern er ca. 1 mg dgl. med epitelets omsætning, større hos kvinder pga. menstruation som giver et gennemsnitligt jernstab på ca. 0,5 mg jern/dag.

Jernoptagelsen i duodenum medieres via 2 jerntransportproteiner. Transporten ind i enterocytten foregår via transportproteinet *DMT1* (divalent metal ion transporter 1) efter reduktion af Fe^{3+} til Fe^{2+} af en *ferrireduktase* på enterocytens overflade. Transporten ud af enterocytten til plasma medieres af proteinet *ferroportin*. Fe^{2+} oxideres igen til Fe^{3+} af *ferroxidase* og *haefaestin* og bindes extracellulært af *transferrin* og bliver optaget i cellerne vha. transferrin-TfnR kompleks. Jern deponeres som depotjern bundet til *ferritin*, der oxiderer Fe^{2+} til Fe^{3+} som oplagres inde i ferritinmolekylet som FeOOH . Når ferritin afgiver jern, reduceres det igen til Fe^{2+} .

Der findes 1,8 g jern bundet til hæmoglobin, 1,0 g findes i hepatocytterne og 600 mg i makrofagerne. 300 mg findes i musklerne og 300 mg i knoglemarven i forbindelse med erythropoiesen.

Årsager til jern-mangel:

- *Patologisk:*
 - Blødning pga. okkult (ikke-erkendt) cancer, oesophagusvaricer eller hiatus hernie
 - Medikamentelt udløst f.eks. acetylsalicylsyre eller NSAID brug
 - Ulcus eller gastritis
 - ↓ Syreproduktion i ventrikel, da syren reducerer jernsaltene til divalente, absorberbare ferroioner
 - Inflammatorisk tarmsygdom (Morbus Crohns eller colitis ulcerosa) eller divertikler (Meckels divertikel)
 - Angiodysplasi
 - Inflammation (reaktiv anæmi)
 - Malabsorption
 - Hageorm (dårlig standard for vandforsyning)
- *Fysiologisk:*
 - Vækst
 - Graviditet – især i anden og sidste trimester ↑ behov for jern
 - Amning
 - Menstruation
 - Vegetarkost (dog sjældent)

Anæmi ved kronisk sygdom

Hepcidin er et vigtigt jernregulerende peptidhormon, som produceres i leveren. Den regulerer mængden af ferroportin. *Hepcidin* bindes til ferroportin og medfører intracellulær nedbrydning af ferroportin efter endocytose. Det medfører at jern ikke kan transporteres ud af cellerne pga. manglende ferroportin (enterocytterne i duodenum, makrofager og hepatocytter). Transferrinreceptor 2 er jernsensoren, der formentlig regulerer *hepcidin*frigørelsen under normale forhold og tilpasser behovet for absorption af jern.

Ved infektion stimuleres syntesen af *hepcidin* pga. inflammatoriske cytokiner IL-1, IL-6 og TNF- α . Den \uparrow produktion af *hepcidin* blokerer jerntransporten ud af cellerne ved at destruere ferroportin. Resultatet bliver \downarrow jern, \downarrow jernmætning af transferrin og \downarrow jerntilbuddet til hæmoglobinproduktion og en funktionel jernmangel tilstand. Man kalder denne tilstand også for *reaktiv anæmi* (anæmi ved kronisk sygdom (AKS)).

Paraklinisk er der:

- \downarrow S-jern
- \downarrow eller normal S-transferrin
- \downarrow MCV og MCHC
- \uparrow eller normal S-ferritin

*Hepcidin*produktionen reguleres af ilttensionen i vævene. \downarrow ilttension f.eks. ved anæmi nedsætter syntesen af *hepcidin*.

Symptomer:

- Epitelforandringer som afladningen af tungens papiller og ømhed (Glossitis)
- Revner i mundvigen og på læber (Cheilitis)
- Dysfagi pga. forandringer i muskulatur og slimhinder i svælg og øvre oesophagus
- Atrofisk gastrit
- Bløde skeformede negle
- Kronisk jernmangel i opvæksten kan medføre irreversible hjerneskader
- En speciel trang til at spise jord (pica) pga. epithelpåvirkning

Paraklinisk:

- \downarrow Erytrocytmiddelvolumen (MCV) = mikrocytær
- \downarrow Koncentration af hæmoglobin i erytrocytten (MCHC) = hypokrom
- \downarrow B-Retikulocytter
- \downarrow B-Hæmoglobin
- \downarrow S-Jern
- \downarrow S-Ferritin – $< 12 \mu\text{g/l}$ er diagnostisk for jernmangel. Korrekt tolkning af S-Ferritin forudsætter samtidig måling af S-CRP og S-ALAT, da disse kan blive påvirket ved hhv. infektion og leversygdom. Ved reaktiv anæmi ses \uparrow S-Ferritin
- \uparrow S-Transferrin (*normal ved reaktiv anæmi*)

Før behandling indledes, skal årsagen til jernmangel udredes, og eventuelle blødningskilder efterspores. Behandling er f.eks. *ferroducter 100 mg x 2 dgl.*, og skal stå på i mindst 3 måneder efter normalisering af hæmoglobin for at sikre opbygning af de tomme jerndepoter. Man kan kontrollere dette ved at måle S-Ferritin. Når den er $50 \mu\text{g/l}$, regnes jerndepoterne for at være fyldte. Behandlingen skal give stigning i reticulocytallet og hæmoglobin. Der kan opstå bivirkninger i form af obstipation, kvalme og anden mave-tarm-irritation med sortfarvet afføring samt sortfarvning af tænderne hos småbørn. Ved svære forgiftningstilfælde ses mavesmerter, diare og metabolisk acidose.

HÆMOKROMATOSE/HÆMOSIDEROSE

Det drejer sig om ↑ depotjern i organismen, > 4 g. Der ses sygelige forandringer i væv: lever (cirrose), hjerte (kardiomyopati), pancreas (diabetes), hud (misfarvninger) og led (artropati) som følge af ophobning af jern.

Årsagen kan være enten en genetisk betinget mutation (homozygoti for Cys280Tyr eller heterozygoti for Cys282Tyr) i HFE-genet, transferrinreceptor 2 eller hepcidin; eller erhvervet f.eks. ved hyppige transfusioner.

Hereditær hæmokromatose fører til ↑ ferroportin-aktivitet pga. manglende secerneret af hepcidin fra leveren. Tilstanden afficerer de celler, som er mest aktive i jerntransporten, nemlig makrofager og de duodenale enterocytter. Det intracellulære jernniveau i disse celler forbliver relativt ↓, og enterocytten opretholder et ↑ udtryk af jernabsorption, der fører til ophobning af jern i makrofager, leverceller, hjerte, pancreas, endokrine organer samt ledbrusk. Ved ↑ jernabsorption dannes der stærkt reaktive iltradikaler OH, der medfører cellulære skader (*peroxidering af lipider, proteiner og DNA*).

Symptomer:

- Leveren – fibrose og cirrose med ↑ risiko for udvikling af hepatocellulært karcinom
- Hjerte – rytmeforstyrrelser i hjertet og evt. pumpesvigt
- Pancreas – ↓ insulinsekretion og dermed insulinafhængig diabetes mellitus
- Hud – ↑ brunpigmentering af huden som følge af ↑ aflejring af lipofuscin.
- Testes – atrofi, ↓ testosteronproduktion og impotens
- Led – ledsmerter i finger- og tåled
- Moderat hepatosplenomegali
- Træthed

Paraklinisk:

- ↑ S-ALAT
- ↓ S-Albumin
- ↓ S-Koagulationstal
- ↓ S-Testosteron
- ↑ B-Glukose
- ↑ S-Ferritin
- ↑ S-Jern
- Påvisning af mutation i gener for HFE, transferrinreceptor 2, hæmojuvelin, hepcidin eller ferroportin

Differentialdiagnose:

- Alkoholisk levercirrose, hvor jernindholdet kan være væsentligt ↑, og hvor kardiomyopati og testisatrofi ofte er en del af sygdomsbilledet.

Ved *erhvervet hæmokromatose* fungerer hepcidin-ferroportin akse normalt. Her findes jernophobning først og fremmest sted i makrofagerne da disse optager jernet fra de tilførte erythrocytter fra blodtransfusion, når de

destrueres. Da hepcidin syntesen er ↑, bliver jernet ikke frigjort fra makrofagerne. Her er derfor ikke i samme grad infiltration i lever, hjerte og pancreas som ved hereditær hæmokromatose.

Hvis der er massiv transfusionsbehov som f.eks. ved thalassæmier eller myelodysplasier m.m., kan der godt opstå organpåvirkning. Den ↑ erythropoiese hæmmer direkte hepcidindannelsen i leveren og således bidrager til en funktionel hæmokromatoselignende tilstand med ↑ jernoptagelse og ophobning i samme organer og væv, som ses ved hereditær hæmokromatose.

Behandlingen påbegyndes, hvis der er påvist genetisk årsag til hæmokromatose samt ferritinforhøjelse. Fjernelse af jernoverskud sker med *venesection*. Man forsøger her at holde S-Ferritin < 50 µg/l.

Ved erhvervet hæmokromatose er behandling kelatdannende *Deferoxamin 30-40 mg/kg* givet over 8 timer som subkutan infusion i 5 dage om ugen. *Deferipron 25 mg/kg x 3 dgl* administreres p.o. og kan bruges alene eller i kombination med deferoxamin.

MEGALOBLASTÆR ANÆMI (VITAMIN B12 OG FOLINSYREMANGEL)

Makrocytær anæmi er en tilstand, hvor knoglemarven på grund af en defekt DNA-syntese er præget af hyperplasi med forekomst af store erythrocytforstadier.

Vitamin B12 findes i animalsk føde. For at absorbere B12 kræves binding til *intrinsic faktor*, som er et glykoprotein, produceret af parietalceller i ventriklen. B12-intrinsic faktor-komplekset absorberes i distale ileum ved endocytose vha. specielle receptorer og B12 transporteres i blodbanen koblet til *proteinet transcobalamin 2* (dannes i leveren), som også sikrer optagelsen i cellerne i leveren. I leveren findes der depot 4-5 mg til flere års forbrug.

Vitamin B12 er vigtigt ved:

- Omdannelse af methyltetrahydrofolat til tetrahydrofolat - forudsætning for at folinsyren kan udøve sin effekt på dannelse af thymidin.
- Omdannelse af homocystein til methionin
- Omdannelse af methylmalonyl CoA til succinyl CoA

Mangel på B12 kan medføre:

- Forstyrrelser i DNA-syntesen
- En funktionel folinsyremangel, der medfører ↓ DNA-syntese
- Færre celledelinger medførende store erythrocytter i blodbanen
- ↓ Methionin
- ↓ Succinyl CoA
- ↓ Methylering

B12-mangel kan ses ved

- ↓ Intrinsic faktor – enten betinget af antistoffer mod denne faktor eller antistoffer mod parietalceller (hos yngre), *perniciøs anæmi*
- ↓ Parietalcelledegeneration (hos ældre)

- Vegetarianisme
- Fejlernæring
- Crohns sygdom – medførende ↓ absorption af B12-intrinsic faktor komplekset
- Gastrektomi
- Ventrikelkræft
- Pancreas insufficiens
- Bændelorme infektion

Paraklinisk:

- ↑ MCV = makrocytær
- ↓ eller normalt MCHC = hypokrom eller normokrom
- ↓ B-Hæmoglobin
- ↑ S-LDH pga. den intramedullære hæmolyse
- ↓ S-Haptoglobin pga. binding til frit hæmoglobin
- ↑ S-Methylmalonat og S-Homocystien
- Ved svære tilfælde ↓ S-Trombocytter og S-Leukocytter



Folinsyre findes i grøntsager og indmad, men vitaminet destrueres let ved kogning. Folinsyre absorberes proximalt i tyndtarmen og ledsages af en omdannelse af methyl-tetrahydrofolat til tetrahydrofolat i cellerne, hvori indgår vitamin B12. Tetrahydrofolat er essential for dannelsen af desoxythymidinmonofosfat, som er forløber for en af baserne i DNA's nukleotider. Der er depoter i leveren og i erythrocytter, og i modsætningen til vitamin B12 rækker folinsyren's depot kun til 3-4 måneder (ca. 10 mg).

Folinsyremangel ses ved:

- Fysiologisk: graviditet (dgl. doser på 5 mg), vækst
- Malabsorption
- Alkoholisme
- Manglende indtag af grøntsager
- Kronisk hæmolyse
- Tidlig mangel i graviditet kan medføre neuralrørdefekter og læbe-ganespalte.
- Visse medikamina virker som folinsyreantagonister (*Sulfotrim, Fenytoin, Valproat, MTX*)
- Korttarmsyndrom
- Tropisk og non-tropisk sprue

Paraklinisk:

- ↑ MCV = makrocytær
- ↓ eller normalt MCHC = hypokrom eller normokrom
- ↓ B-Hæmoglobin
- ↓ S-Folinsyre

- ↑ S-LDH
- ↑ S-Homocystein

Symptomerne ved begge mangeltilstande:

- Træthed
- Funktionsdyspnøe
- Svie i tungen pga. atrofi af tungepapiller
- Cheilitis – ulcerationer på læber og i mundvigen
- Smagsforstyrrelser
- Kvalme
- Diare og dyspepsi pga. epitelforandringer i tarmkanalen
- Paræstesier i fingre og tæer
- Hukommelsessvækkelse
- Degeneration af de afferente baner i medulla med neuropati til følge
- Forvirring
- Psykose
- Kardiel insufficiens med udtalte ødemer
- Leukopeni og trombocytopeni ved vitamin B12 mangel

Af blodprøver skal der tages:

- B-Hæmoglobin
- MCV
- MCHC
- S-Cobalamin
- Erytrocytfolat
- S-Methylmalonat
- P-Homocystein
- Måling af parietalcelle- og intrinsic faktor antistoffer (*ved påvist vitamin B12-mangel*)

Der laves også gastroskopi da ved pernicios anæmi er der øget risiko for ventrikeltumor.

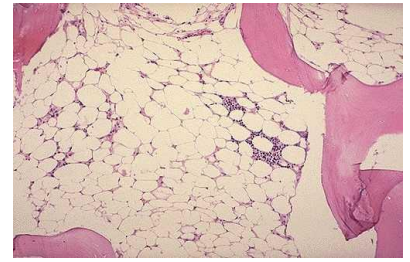
Behandlingen består i intramuskulære injektioner af B12-vitamin 1 mg ugentlig de første 2 måneder herefter hvert 3. måned livslangt eller som peroral behandling med 1 mg dgl.

Ved folinsyre mangel gives substitution med *folinsyre 5-10 mg dgl.*, hvor knoglemarvens poiser hurtigt vil blive normale igen.

Makrocytær anæmi ses også ved andre tilstande end B12- og folinsyremangel, som f.eks. ved alkoholisme, leversygdomme, myelodysplastisk syndrom og visse medikamina.

APLASTISK ANÆMI (PANCYTOPENI I BLODET OG HYPO/APLASI I MARV)

Denne erhvervede tilstand er præget af manglende blodcelleproduktion af både erytro-, trombo- og granulocytter. Knoglemarvens hæmopoietiske væv bliver tiltagende grad cellefattigt og erstattet af fedtvæv med spredt forekomst af lymfocytter og plasmaceller.



Incidensen er ca. 2-5/1000.000/år.

Den defineres som:

- Hæmoglobin < 5 mM
- Reticulocytter < 20 mia/l
- Neutrofile leukocytter < 0,5 mia./L
- Trombocytter < 20 mia./l

Årsager:

- Primær:
 - Idiopatisk (65 %)
 - Autoimmun: cytotoxiske T-lymfocytter via TNF og γ -interferon udøver en direkte suppression af hæmopoietiske stamceller og inducerer apoptose
- Sekundær:
 - Bivirkning til cytostatika, stråling og lægemidler f.eks. kloramfenikol (global), MTX, NSAID
 - Toksiske påvirkninger f.eks. Benzen-eksposition
 - Virussygdomme (parvovirus B19), visse former for hepatitis, CMV og EBV.
 - Maligne sygdomme som f.eks. myelodysplasi eller akut lymfatisk leukæmi (ALL).

Symptomer:

- Feber pga. systemiske infektioner (bakterier og svampe)
- Anæmi (træthed, svimmelhed, hjertebanken, åndenød)
- Blødninger (tandkødsblødning, blodkarssprængninger i huden).

Differentialdiagnoser:

- Myelodysplastisk syndrom af den hypoplastisk variant
- Hårcelleleukæmi
- Akut leukæmi
- Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri, PNH – mangel på CD55 og CD59.

Diagnosen stilles ved undersøgelse af blod og knoglemarv. Blodudstrygning viser pancytopeni med reticulocytopeni, mens marven viser stærkt nedsatte poieser, et øget antal fedtceller med spredte plasmaceller, lymfocytter og makrofager.

Behandlingen er at fjerne den udløsende årsag f.eks. hvis mistanken falder på et lægemiddel, seponeres dette. Man kan forsøge med suppresserende midler som prednisolon, heste-antithymocytglobulin og langvarig cyclosporinbehandling. Understøttende behandling med G-CSF, antibiotika og transfusion er vigtige. Ved komplet aplasi kan allogen knoglemarvstransplantation redde livet, hvis egnet donor findes (patienter < 40 år). Blodprodukter skal bestråles for at undgå immunisering af patienter, som er transplantationskandidater.

DIAMOND-BLACKFANS ANÆMI

En meget sjælden form for anæmi, som er normokrom og normocytær med et ↓ antal erythroblaster i en normocellulær knoglemarv. Retikulocytter er ↓. Trombocytter og leukocytter er normale. Kan være enten autoimmun eller sekundær til forskellige maligne sygdomme (thymomer, hæmatologiske cancer, parvovirus B19) eller lægemidler. Den medfødte årsag skyldes mutationer svarende til *RPS19 genet*.

Lægemiddel der er under mistanke, seponeres. Tilstanden kan også behandles med højdosis steroid, ciclosporin eller rituximab. Blodtransfusioner kan blive nødvendige.

HÆMOLYTISK ANÆMI

Nedsat erythrocytleveetid under 20 dage, betegnes *hæmolyse*. Hæmolytisk anæmi opstår når den røde knoglemarv trods kompensatorisk øget erythropoiese faktor 6-8 ikke længere kan erstatte tabet. Destruktion finder hyppigst sted i miltens og leverens makrofager, *ekstravaskulær hæmolyse*. Sjældnere foregår destruktoren i karbanen, *intravaskulær hæmolyse*.

Hæmolytiske anæmier kan være betinget af enten *udefra kommende destruktive påvirkninger* eller *indre defekter* i erythrocytter, enzymer eller membranproteiner, som oftest er medfødte.

Ved udredning skal man:

1. *At sikre diagnose paraklinisk:*

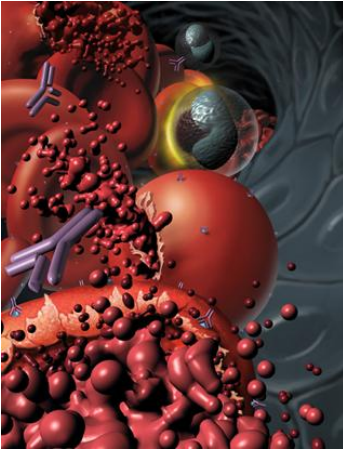
- ↓ B-Hæmoglobin
- ↑ S-Retikulocytose
- ↑ S-LDH
- ↑ S-Bilirubin
- ↑ S-Frit-hæmoglobin (*også i urinen*)
- ↓ S-Haptoglobin
- ↑ Umodne erythrocytforstadier i blodet

2. *Inddeling i immun eller ikke-immun ved DAT-test:*

- Hvis DAT positiv: klassifikation i IgG, IgM og komplement
- Hvis DAT negativ:
 - Mikroskopi af blod (TTP, Malaria, megaloblaster)
 - Undersøge for PNH (CD55 (DAF))

3. *Udspørge om arvelighed:*

- Hereditær hæmolytisk anæmi
- Osmotisk resistens
- Enzymdefekter
- Hæmoglobinopatier



Coombs' direkte test er vigtig til påvisning af autoantistoffer rettet mod erythrocytmembranantigener eller påvisning af komplement på erythrocytternes overflade. Coombs' indirekte test påviser frie erythrocytantistoffer i serum:

- *Direkte Coombs' test:* Patientens erythrocytter + Coombs' testserum
- *Indirekte Coombs' test:* Patientens serum + erythrocytter + Coombs' testserum

Hæmoglobinelektroferese og DNA-probing er afgørende ved diagnostik af hæmoglobinopatier samt måling af intraerythrocytære enzymssystemer til diagnostik af hereditære enzymdefekter.

Sygdomme associerede med hæmolytisk anæmi:

- Immunkomplekssygdomme:
 - SLE (Coomb's pos)
 - Antiphospholipid (trombopeni)
- Maligne sygdomme:
 - CLL
 - Waldenström (immunbetinget)
 - Myelofibrose (hypersplenisme)
- Leversygdomme:
 - Levercirrhose (Hypersplenisme)
 - Wilson's sygdom
 - Zieve's syndrom
- Infektionssygdomme:
 - Malaria
 - Bartonella
 - Clostridium Welchi
 - E.coli (TTP)
 - Mycoplasma (kuldeagglutination)

Behandlingen kan bestå af følgende:

- Immunosuppression:
 - Steroid (IgG medieret hæmolyse)
 - Steroid og eller cytostatika ved immunkomplekssygdomme
 - Cytostatika ved immunhæmolyse sekundært til CLL eller lignende

- Anti-CD20 (Rituximab)
- Intravenøst Immunglobulin, evt. plasmaferese (ved IgM)
- Splenektomi (ikke virksom ved non-sferocytisk hæmolyse):
 - IgG medieret hæmolyse
 - Hereditær sferocytose
 - Hypersplenisme
- Transfusion:
 - Ofte uvirksomt ved immunhæmolyse
 - Formål:
 - At hæve hæmoglobin niveau
 - At undertrykke abnorm hæmopoiese ved thalassæmi og seglcelleanæmi

IMMUNBETINGEDE HÆMOLYSER (EKSTRAERYTROCYTÆRE HÆMOLYSER)

Disse er erhvervede anæmier og skyldes forekomst af autoantistoffer rettet imod specifikke membranantigener på erythrocytter. Der findes 2 typer af autoimmunhæmolytisk anæmi:

- *Varmeantistoffer* (hovedsageligt IgG (IgG1 og IgG3) og sjældent IgM)
- *Kuldeantistoffer* (IgM)

Varmeantistoffer udgør 80-90 % af immunhæmolytiske anæmier og er polyklonale og inkomplette og virker ved normal legemstemperatur (37°C) uden eller med komplement (med komplement kraftigere hæmolyse). Hæmolysen foregår overvejende ekstravaskulært, idet den røde pulpas makrofager har receptorer for Fc-delen af IgG og for komplement C3d.

Incidensen er 1/50.000-80.000/år, højst hos kvinder og personer > 40 år.

Ved 45 % er årsagen ukendt, ellers ses ved:

- Kroniske lymfoproliferative sygdomme f.eks. CLL
- Autoimmune sygdomme f.eks. SLE
- B19 parvovirus infektion (mest hos børn) – en forbigående blokering af den erytroide modningsproces, kan medføre en alvorlig ukompenseret anæmi (aplastisk krise).

Paraklinisk:

- Positiv DAT enten med anti-IgG eller med anti-IgG + anti-C3d
- ↑ S-Bilirubin
- ↑ MCV pga. retikulocytter
- ↓ B-Hæmoglobin ved samtidig folinsyre-mangel
- ↑ S-LDH
- ↓ S-Haptoglobin

Symptomer:

- Splenomegali (moderat)
- Icterus
- Galdesten efter længerevarende hæmolyse og hyperbilirubinæmi
- ↑ Risiko for tromboemboliske komplikationer

Behandlingen består af prednisolon 1-1,5 mg/kg/dag, da IgG produktion er under T-celle kontrol. Når hæmolysen er aftagende, nedtrappes dosis langsomt over måneder. Ved manglende effekt forsøges med gammaglobin 0,4 g/kg/dag i 4 dage (dyrt behandling), ellers må patienten splenektomeres. Hvis patienten ikke kan splektomeres (effekt hos 2/3), må der overvejes immunsupprimierende behandling i form af cyklofosamid, Rituximab (et anti-CD20-antistof, som depleterer B-cellepopulation), azathioprin eller cyklosporin.

Der er kun ringe effekt af transfusion.

Kuldeantistoffer udgør 10-20 % af de immunhæmolytiske anæmier og hyppigst forekommende i aldersgruppen > 50 år.

Kuldeantistoffer forekommer dels som monoklonale (og komplette af IgM- κ type med specificitet for erythrocytantigenet I) ved kuldeagglutinin syndrom og maligne lymfoproliferative sygdomme (mb. Waldenström og CLL), og dels som polyklonale ved postinfektioner med mycoplasma og Epstein-Barr virus.

Hvis kuldeantistoffer er komplementfikserede, ses intravasculær hæmolyse og paroxystisk kuldehæmoglobinuri. Hvis ikke komplementfikserede og binding kun finder sted ved ↓ temperaturer, ses der ingen hæmolyse, men blot kuldeagglutination.

Paraklinisk:

- Positiv DAT med anti-IgM og med eller uden anti-C3d
- ↓ B-Hæmaglobin
- ↑ S-LDH
- ↑ S-Bilirubin
- ↓ S-Haptoglobin

Symptomer:

- Splenomegali
- Raynaud fænomener på udsatte steder især kinder, næse, øre og fingre (agglutination af røde blodlegemer ved afkøling med efterfølgende hæmolyse ved genopvarmning)

Behandlingen er ofte vanskeligt og er symptomatisk. Ved transfusionen gives blodet altid forvarmet. Ellers er det af afgørende betydning at behandle grundsygdommen. De responderer IKKE på steroid, da IgM ikke er

under T-celle kontrol, og responderer heller ikke på splenektomi. Man må forsøge med chlorambucil, fludarabin eller cyklofosamid. Er der ikke nogen respons på kemoterapi, gives rituximab.

De begge kan også være medikamentelt induceret f.eks. højdosis-penicillin, cefalosporiner, methyldopa mv.. Uanset hvad der fremkalder hæmolyse, vil knoglemarven kompensatorisk reagere med en ↑ erythrocytdannelse, som viser sig ved retikulocytose og forekomst af erythroblaster i det perifere blod dvs. ↑ MCV.

Isoimmunhæmolyse ses ved sensibilisering med fremmede erythrocytter. Her er antistofferne rettet mod blodtyperne A, B og Rhesus.

ERYTHROCYTMEMBRANDEFEKTER (INTRAERYTHROCYTÆR HÆMOLYSE)

HEREDITÆR SFÆROCYTOSE

Det drejer sig om medfødte autosomale mutationer i en række af erythrocytmembranens proteiner såsom spektrin, aktin, ankyrin, protein 4,2 og band 3 som medfører en ændret membranstruktur. Erythrocytten bliver rund, lille og mere stiv og kaldes for en sfærocyt, der kan påvises i udstryk af perifert blod. Den har også en ↑ stofskifte. ↓ deformation medfører længere transit i milten, hvor den bindes til scavenger receptorer på makrofager og bliver destrueret af miltens makrofager.

Incidensen er 1/5000 tilfælde/år.

Klinisk:

- Varierende hæmolyse
- Moderat anæmi med træthed og evt. dyspnø
- Icterus
- Galdesten
- Splenomegali (moderat)

Man stiller diagnosen med en test, hvor der er ↓ osmotisk resistens. Ved svær anæmi gives blodtransfusion og folinsyre. Efter splenektomi bedres tilstanden og erythrocytterne vil cirkulere i længere tid, men sygdommen helbredes ikke. Prognosen er god med normal forventet levetid.

PAROKSYSTISK NOKTURN HÆMOGLOBINURI (PNH)

Det drejer sig om en meget sjælden (2/1000.000 tilfælde/år) og erhvervet sygdom med ↑ sensibilitet i erythrocytterne for komplement som årsag til anfaldsvise episoder med intravaskulær hæmolytisk anæmi.

Den skyldes en somatisk mutation i PIG-A genet med manglende tilhæftning af phosphatidyl-inositol-glycan kæde på membranproteiner herunder af Decay accelerating factor (CD55) og MIRL-protectin (CD59) på

erythrocytter og granulocytter, som normalt beskytter erythrocytterne mod komplement-medieret hæmolyse. Mutationen medfører derfor komplement-medieret hæmolyse af erythrocytterne.

Symptomer:

- Attakker med svær intravaskulær hæmolyse
- Natlige hæmoglobinuri – da pH falder om natten
- Abdominalsmerter
- Manglende plasminogen aktivatorreceptor på granulocytter og monocytter
- Tromboser i vv. hepaticae (Budd Chiari's syndrom) eller portae (30 %)
- ↑ Risiko for AML

Paraklinisk:

- ↑ S-Frit hæmoglobin
- ↑ S-LDH
- ↓ eller umålelig S-Haptoglobin
- ↑ S-Bilirubin
- ↓ S-Trombocytter
- ↓ S-Neutrocytter

Prognose er ↑ tendens til udvikling af myelodysplasi/AML. PNH er ofte associeret med aplastisk anæmi.

Behandlingen er højdosis steroid, evt. erythrocyttransfusion og gentagne iv. kure med monoklonale humaniserede antistoffer mod komplement (anti-C5 antistoffer) der bremser effektivt og hurtigt den hæmolytiske proces. Desuden jern behandling og antiaggregatorisk/AK-behandling mod tromboser.

ENZYMDEFEKTER

Her indgår følgende defekter/mangler:

- Pyruvat kinase defekt
- Hexose kinase defekt
- Glukose isomerase defekt
- Glukose-6-fosfat dehydrogenase mangel

Symptomer:

- Galdesten
- Hæmolytisk krise – ved G6PD mangel
 - Megaloblastær
 - Aplastisk
 - Jernophobning

Behandling er folinsyresubstitution. Der undgås hæmolyseinducerende farmaka f.eks. sulfonamider. Transfusion kan gives ved behov.

HÆMOGLOBINOPATIER (INTRAERYTCYTÆR HÆMOLYSE)

TALASSÆMI

Thalassæmierne skyldes defekt dannelse af enten α - eller β -kæderne, således at de to kæder ikke dannes i støkiometrisk tilpassede mængder. Defekten sidder i generne der koder for alfa- eller beta-kæden i *hæmoglobin A* ($\alpha_2\beta_2$). For alfa-kædens vedkommende findes 2 loci (α_1 og α_2) på kromosom 16 og for beta-kædens vedkommende et locus på kromosom 11. Der er således 4 styrende gener for alfa-kæden og 2 styrende gener for beta-kæden. Symptomerne er betinget af hvor mange gener der er defekte. Lettere symptomer findes hos heterozygote, mens sværere symptomer findes hos homozygote. Det antages at den heterozygote thalassæmitilstand giver en vis beskyttelse mod malaria (som ved seglcelleanæmi), og at dette har ført til en ekspansion af disse gendefekter i malariaeksponerede populationer.

Glukose-6-fosfatdehydrogenase defekt forekommer ofte samtidigt med talassæmi.

Ved *α -thalassæmia* dannes der prænatalt overskud af γ -globin og postnatalt β -globin, der hver danner opløselige tetramere hæmoglobinmolekyler benævnt hhv. *hæmoglobin Bart* (γ^4) og *hæmoglobin H* (β^4) og mest ustabil. Hæmoglobinisering af den enkelte erythrocyt er \downarrow , og erythrocytterne er derfor hypokrome og mikrocytære. Samtidigt gælder for begge to, at deres affinitet for ilt er \uparrow , og afgives derfor ikke til vævene ved \downarrow ilttension, hvilket gør dem ubrugelige som ilttransportører. Dette fører til vævshypoksi og i svære tilfælde fører til hydrops foetalis og intracellulær fosterdød.

Ved *β -thalassæmia* kan det overskydende α -globin ikke danne et opløseligt hæmoglobinmolekyle ved tetramerisering. Der sker en \uparrow dannelse af δ -kæde, som resulterer i forøget mængde *hæmoglobin A₂* ($\alpha_2\delta_2$). Samtidigt dannes der også en øget mængde *hæmoglobin F* ($\alpha_2\gamma_2$), da γ -globin ikke helt ophører efter fødslen i samme grad som normalt. De ekstra α -globin kæder, som ikke kan parres med γ - eller δ -kæder, vil binde sig til erythrocyttens membran og vil beskadige denne. Resultatet bliver intramedullær destruktion af erythrocytforstadierne og en voldsom ekspansion af denne ineffektive erythropoiese.

Hæmoglobineringen er også \downarrow her, derfor er erythrocytterne hypokrome og mikrocytære.

Klinisk:

- Hæmolyse pga. \downarrow produktion af enten α - eller β -kæder i hæmoglobinet
- Anæmi
- Icterus samt \uparrow dannelse af galdesten
- Hepatosplenomegali
- \uparrow Frekvens af bakterielle infektioner ved β -thalassæmia
- Svære knogleforandringer pga. den \uparrow og defekt erythropoiese ved β -thalassæmi, især i tibia og fibula
- Jernophobning i organerne pga. hyppige blodtransfusioner

Paraklinisk:

- ↓ B-Hæmoglobin
- ↑ S-Reticulocytter
- ↑ S-Ferritin
- ↑ S-LDH
- ↓ S-Haptoglobin
- ↑ S-Urat
- ↑ S-Bilirubin

Behandlingen består af blodtransfusion for at undertrykke den abnorme hæmopoiese og undgå knogledeformiteter. For at undgå jernophobning behandles patienterne altid med *deferipron/deferoxamin*, som kan forlænge levetiden. Substitution med folinsyre er indiceret. Behandlingen med hydroxyurea kan anvendes i nogle tilfælde, hvor der føres til reduktion af den ineffektive erythropoiese. Helbredende behandling ved homozygot form er allogen knoglemarvstransplantation.

SEGLCELLEANÆMI



Den forekommer blandt afrikanere og i Mellemøsten og skyldes forekomst af *hæmoglobin S* > end 50 % Hb S ved homozygot form. Her er en enkelt aminosyre, *glutaminsyre*, i beta-kæden af hæmoglobin udskiftet til en anden, *valin* (punktmutation). Erythrocytter omdannes til *seglformede rigide celler* ved lav ilttension. De kan pga. deres stivhed dårligt passere pulpabarrieren i milten og bliver derfor fagocyteret i milten makrofager. De kan ligeledes komprimere gennemblødningen i de små kar og føre til iskæmiske infarkter. Som ved β -thalassæmi kan ekspansion af det erythropoietiske væv føre til knogleforandringer. Seglcellekriser udløses ofte af infektioner, som fører til endnu mere seglcelledannelse med infarktdannelser.

Symptomer er smerter og anæmiudvikling.

Seglcellekriser behandles med antibiotika, rehydrering, blodtransfusioner og smertestillende. Ved behandling med hydroxyurea og jernkelering ved behov forventes en næsten normal levetid.

HYPERSPLENISME/SPLENOMEGALI

Defineres som miltforstørrelse over 300 g. Her forekommer symptomer i form af anæmi som følge af ↑ pooling og dermed ↑ destruktion af erythrocytter og trombocytter og ↑ plasmavolumen. Endvidere forekommer symptomer pga. ↑ tryk fra den forstørrede milt og der er risiko for traumatisk ruptur og miltinfarkt. Hyperkatebolisme med væggtab og svedtendens, ↑ abdominaltryk og symptomer fra grundsygdommen er ofte dominerende.

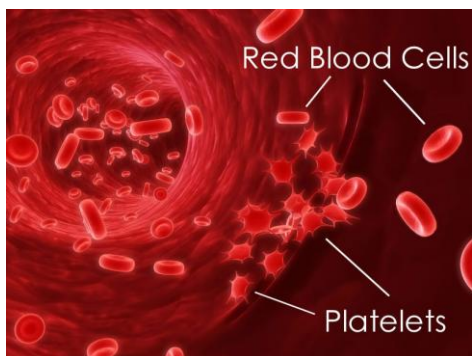
Årsager:

- Inflammation

- Mekaniske forandringer f.eks. stasemilt pga. ↑ tryk i portal kredsløbet
- Vaskulære forandringer
- Aflejringssygdomme
- Neoplasi
- Malaria (globalt set den hyppigste årsag)

Splenektomi er indiceret ved nogle tilfælde f.eks. arvelig sfærocytose, immunhæmolyse og idiopatisk trombocytopeni. Splenektomi kan også udføres, hvis der er betydelige gener fra den store milt. Infektionsrisikoen kan nedsættes ved at vaccinere mod pneumokokker, hos børn suppleres med *Haemophilus influenzae* type B. 5 år efter bør der måles pneumokokantistoffer med henblik på revaccination. En vedvarende trombocytose ses efter splenektomi.

TROMBOCYTTER



Blodpladerne dannes ud fra stamceller, *megakaryoblaster*, som findes i relation til de centrale sinusoider i knoglemarven. De kan producere eller frigive blodplader til sinusoiderne eller gå intakte ud i blodbanen og først danne blodplader i lungekapillærerne. De dannes ved afsnøring fra megakaryocyttens cytoplasma, efter megakaryocytter har fordoblet deres DNA-indhold. Megakaryocytten kan danne op til 4000 blodplader ud fra hver megakaryocyt. Restlegemet med den store kerne går overvejende til grunde i knoglemarven og i lungerne og genudnyttes via det retikuloendotelie system. Et depot for trombocytter findes i miltens pulpa. De har receptorer for trombopoietin.

De er 2-3 µm store og der er $150-400 \times 10^9/l$ i blodet med en levetid på under normale forhold ca. 10 dage. De har ingen kerne men organeller som mitokondrier og forskellige granula f.eks. α-granula, lysosomale granula samt rigeligt glykogen.

De spiller en stor rolle i hæmostaseprocessen gennem adhæsion og aggregation. Hvis der f.eks. kommer en lille utæthed i et kar, sørger trombocytterne for at danne en lokal blodprop, der lukker utætheden.

Når trombocytten aktiveres, skifter den udseende fra en oprindelig diskoid form til irregulær manglekantet form med lange pseudopodier, som strækker sig ud fra overfladen. Samtidig eksporteres de koagulations-understøttende fosfolipider fra indersiden til ydersiden af cellemembranen. Under aktiveringsprocesserne udtømmer trombocytterne fosfolipidholdige mikropartikler samt sine depoter af tissue faktor (TF), plasmaproteiner og energirige fosfatforbindelser til omgivelserne.

HÆMOSTASE

Hæmostase er organismens redskab til primær reparation af karskader ved koageldannelse i/uden for den beskadigede karvæg, så blodtabet gennem lækagen undgås. Processen kan opdeles i 3 trin:

- *Karokontraktion* – fremkaldt af serotonin
- *Aggregation af trombocytter* – trombocytter binder sig til subendotheliet, de aktiveres og tømmer sine depoter af TF, plasmaproteiner, energirige fosfatforbindelser → primær hæmostase.
- *Koagulation med dannelse af et koagel* – der dannes fibrin ved polymerisering af fibrinogenmolekyler, der sammenbinder trombocytterne i et koagel som et låg over kardefekten → sekundær hæmostase.

Den primære trombocytklump i et frisk sår dannes ved, at von Willebrand faktor (vWF) binder sig til det ekstravaskulære bindevæv, hovedsagelig kollagen i det blødende sår. vWF indfanger trombocytter vha. trombocytglycoprotein Ib/IX som aktiveres. Aktiverede trombocytter binder sig til andre trombocytter vha. broer af fibrinogenmolekyler, der strækker sig fra glykoprotein IIb/IIIa til glycoprotein IIb/IIIa hos nært beliggende trombocytter, hvorved et aggregat af blodpladerne etableres. Det får blødningen til ophør.

Der aktiveres koagulationsfaktorer, der producerer et netværk af fibrintråde omkring de aktiverede trombocytter. Koagulation iværksættes ved, at TF kombinerer sig med faktor VII. Det aktive kompleks, TF-FVIIa katalyserer omdannelsen af faktor IX til faktor IXa samt faktor X til faktor Xa på overfladen af den aktiverede trombocyt. Koagulationskaskaden kulminerer med omdannelse af fibrinogen til fibrin, hvorved den dannede trombocytklump styrkes. Omdannelsen af fibrinogen til fibrin igangsættes af *trombin* som dannes ved en enzymatisk aktivering af faktor II, protrombin. *Heparin* blokerer omdannelsen af protrombin til trombin.

Fibrinolyse handler om en proces, hvor det dannede koagel nedbrydes. I serum findes plasminogen som aktiveres til plasmin, som er i stand til at nedbryde fibrin til en serie nedbrydningsprodukter. Herefter bliver karret normalt igen med ophøjet endotel og normalt lumen.

Blødningstiden er først og fremmest afhængig af trombocytffunktionen, således at forlænget blødningstid ses ved trombocytopeni og ved manglende trombocytffunktioner trods normalt antal.

Der findes i alt 12 koagulationsfaktorer. Faktorerne findes konstant i plasma, men i inaktiveret form. Flere af dem produceres i leveren, og til denne produktion er *vitamin K* nødvendigt. Mangel på blot en af koagulationsfaktorerne vil føre til blødningstendens.

SYGDOMME I TROMBOCYTTER OG KOAGULATIONSSYSTEMET

Sygdomme som skyldes forstyrrelser i hæmostasemekanismerne omfatter tilstande med unormal blødning på den ene side og unormal tendens til trombose på den anden side.

TROMBOCYTOPENI

Trombocytopeni er en tilstand med trombocytter under $150 \times 10^9/l$. Blødningsrisikoen bliver særlig stor, når trombocytallet falder under $10-20 \times 10^9/l$. Trombocytopeni ses ved:

- ↓ Produktion – cancer, uræmi, kemoterapi
- ↑ Elimination – ↑ forbrug i tilslutning til alvorlig blødning eller som led i DIC; splenomegali ved hæmatologiske sygdomme

- Ændret fordeling – leversygdom, multiple transfusioner
- Antitrombotiske farmaka som aspirin og NSAID eller K-vitamin antagonist.

Behandlingen er tit trombocyttransfusion eller tranexamsyre, cyklokapron.

IDIOPATISK TROMBOCYTPENISK PURPURA (ITP)

ITP skyldes en immunmedieret destruktion af trombocytterne i milt, knoglemarv og lever. Her er der forekomst af trombocyttautoantistoffer, sædvanligvis af IgG-type (antigenerne er ofte GpIIb/IIIa og GpIb/IX), der binder sig til de cirkulerende trombocytter og medfører destruktion af makrofager i milten. Tilstanden er banal, og årsagen er ukendt, man ser den forbigående hos små børn, ofte efter en viralinfektion, men kan blive kronisk med recidiverende episoder af trombocytopeni, især hos voksne.

Incidensen er 30/1000.000/år og stigende med alderen, hyppigst hos mænd.

Symptomer afhænger af graden og varigheden af trombocytopeni. Patienterne repræsenterer alt fra ingen symptomer til petekier, ekkymoser og blødning fra hud og slimhinder som tandkød f.eks. ved tandbørstning og næseblødning.

Blodprøver viser altid trombocytopeni, oftest under $10-20 \times 10^9/l$. Knoglemarven er normal, dog med let \uparrow antal megakaryocytter.

Differentialdiagnoser:

- Akut leukæmi
- Medikamentel toksisk knoglemarvspåvirkning
- Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Behandling: Trombocyttransfusion er indiceret for at stoppe eller forebygge blødninger, men har kun kortvarig effekt. Prednisolon kan normalisere trombocytallet i løbet af få dage, 1-1,5 mg/kg/dag. Responsrate er 50-75 %. Ved manglende effekt kan der gives supplerende højdosis-IgG fra raske donorer, hvor responsrate ca. 80 %. Resistente tilfælde kan behandles med monoklonalt antistof Rituximab (kun 40-50 %). Azathioprin har effekt hos 30-40 % men effekten indtræder først efter 2-3 måneder. Ved manglende effekt eller tilbagefald gennemføres splenektomi.

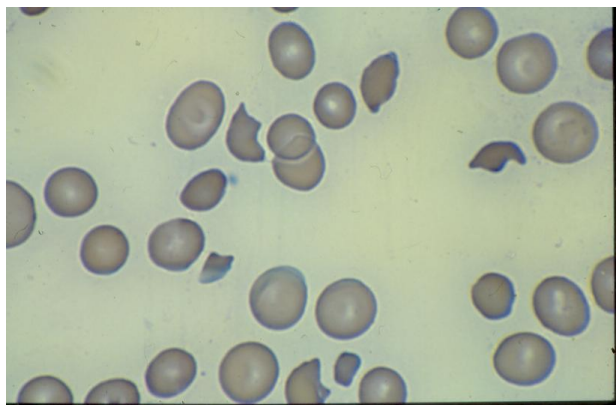
HÆMOLYTISK URÆMISK SYNDROM / TROMBOTISK TROMBOCYTOPENISK PURPURA (TTP)

Denne tilstand består af pentadan:

- Mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi
- Trombocytopeni
- Febrilia
- Neurologiske udfaldssymptomer
- Påvirket nyrefunktion

HUS adskiller sig fra TTP ved at have svært påvirket nyrefunktion, men ingen neurologiske symptomer. Det ses hos børn efter infektion med en verotoksinproducerende bakterie, E.coli (O157:H7) og Shigella dysenteriae.

Incidensen er 3,6/1000.000/år, hyppigst hos kvinder.



I de fleste tilfælde skyldes den erhvervede TTP, hvor der er autoantistoffer mod den *von Willebrand faktor kløvende protease, ADAMTS13*, som kløver von Willebrand-faktorer (vWF). Autoantistofferne blokerer ADAMTS13, hvorfor koncentrationen af vWF i blodet stiger og medfører en kraftige trombocyttaggregation og mikroangiopatisk hæmolyse.

Den familiære form skyldes medfødt mangel på ADAMTS13.

Symptomer:

- Feber
- Sløret bevidsthed
- Cerebrale udfald f.eks. ansigts- og ekstremitetspareser
- Petekkier
- Hæmolytisk anæmi
- Svær trombocytopeni
- Påvirket nyrefunktion

Ved den objektive vurdering findes patienten oftest medtaget, bleg, evt. icterus og evt. bevidsthedspåvirket. Ved sværere nyreinsufficiens kan ses overhydrering.

Paraklinisk:

- ↓ B-Hæmoglobin
- ↑ S-Retikulocytter
- ↑ S-LDH
- ↑ S-Bilirubin
- ↑ Frit-Hæmoglobin
- ↓ eller umålelig S-Haptoglobin
- ↓ S-Trombocytter
- ↑ S-Karbamid og S-Kreatinin
- Ofte let neutrocytose
- Negativ Coombs' test
- Blodudstryk – schistocytter (afrevne æbleskrogslignende erythrocytter)

Differentialdiagnosen er DIC, men i modsætning til HUS ses her en svær påvirkning af koagulationssystemet.

Behandlingen er plasmaferase med daglig udskiftning af plasma indtil normalisering af trombocytal og LDH samt normalisering af ADAMTS13. Glukokortikoidbehandling iværksættes (rutine). Der gives trombocyttaggregationshæmmere i form af dipyridamol og acetylsalicylsyre. Trombocytinfusion er kontraindiceret pga. risiko for forværring af trombocyttaggregationen og yderligere kompromittering af mikrocirkulation. Ved manglende effekt eller recidiv kan man overveje Rituximab eller splenektomi.

GLANZMANN'S SYNDROM

Det drejer sig om en sjælden medfødt tilstand (20-30 tilfælde/år), der skyldes en manglende glykoprotein af typen *Iib/IIla*, som er receptor for *fibrinogen* og *vWF*. Trombocyt-til-trombocyt krydsbinding er derfor kompromitteret. Den påvises ved hjælp af flowcytometrisk analyse.

Der er ↑ blødningstendens med blødningsepisoder fra barnealderen.

Behandlingen er ved betydelig blødning HLA-forligelige trombocytinfusion for at undgå immunisering og evt. suppleres med fibrinolysehæmmere. Rekombinant aktiveret Faktor VII er også effektivt.

BERNARD-SOULIER SYNDROM

Det drejer sig om en autosomal recessiv tilstand (25 tilfælde/år), der skyldes mangel på *Gplb/IX-V* komplekset i trombocytmembranen. Dette kompleks er vigtigste receptor for von Willebrand faktor. Mangel på komplekset medfører defekt adhæsion af trombocytter til den subendoteliale matrix, da adhæsionen afhænger af binding til *vWF*. Der ses samtidigt trombocytopeni og unormal store trombocytter.

Symptomerne er ↑ blødningstendens op til 20 minutter. Diagnosen kan stilles ved flowcytometrisk analyse.

Behandlingen kan være trombocytinfusion, Rekombinant aktiveret Faktor VII eller vasopressinanaloger, der kan mindske blødningen.

MORBUS VON WILLEBRAND

Det drejer sig om en autosomal sygdom, der skyldes manglende eller ↓ produktion af von Willebrands faktor eller defekt i von Willebrands faktor 8-9-komplekset, der medfører ↓ adhæsion af trombocytter i det blødende sår. Den dannes i endotelceller og megakaryocytter.

Incidensen er 1 tilfælde/1000/år i alle befolkninger.

Symptomerne kan være kraftige blødninger i forbindelse med menstruation, fødsler, tandudtrækning og mindre traumer.

Behandlingen består af friskfrosset plasma der indeholder von Willebrands faktor, samt tranexamsyre, cyklokapron, der er en fibrinolysehæmmer og anvendes til både forebyggelse og behandling af blødning.

HÆMOFILI

Denne er en X-bundet recessiv arvelig sygdom, der derfor kun rammer drenge. *Hæmofili A* er 4-5 gange hyppigere og skyldes mangel på faktor VIII, mens *hæmofili B* mangel skyldes faktor IX.

Ved mangeltilstand enten faktor VIII eller faktor IX er den kontaktaktiverende koagulationsproces forsinket (forlænget APTT) og hastigheden af udviklingen af fibrinnetværk er ↓. Den trombocytafhængige hæmostase fungerer normalt, da en frisk blødning umiddelbart bringes til ophør. Efter ganske få timer løsnes den skrøbelige trombocytklump, hvorefter den karakteristiske hæmofili sen-blødning indtræffer.

Blødningen kan opstå alle steder efter en mindre traume, typisk ses recidiverende ledblødninger med artropati, tandkødsblødning og muskelblødninger især i iliopsoas og retroperitonealt ved svær grad. Særligt frygtet er blødninger i CNS.

Pågående blødninger behandles med oprenset eller rekombinant faktor VIII eller IX evt. suppleret med tranexamsyre. Hos en patienter med milde varianter af hæmofili A kan man benytte desmopressinacetat (Minirin), der indgives intravenøst, subkutant eller intranasalt. Minirin mobiliserer patientens egne depoter af faktor VIII og vWF, så faktor VIII stiger til > 0,45 kIU/l.

DISSEMINERET INTRAVASKULÆR KOAGULATION (DIC)

Det drejer sig om en tilstand med en svigtende regulering af naturlige hæmostase- og koagulationsfunktioner på en sådan måde, at der dannes multiple tromber i mikrocirkulationen. Det sker pga. ↑ *vævstromboplastin* og *faktor VII-aktivitet*. Denne hyperstimulation af den eksterne koagulationsvej medfører ↑ trombocyt-aggregation, ↑ mikrotrombosering med udbredt vævsiskæmi og fremadskridende organsvigt, især lunger, hjerte og nyrer. Processen fører til ↑ forbrug af koagulationsfaktorer og trombocytopeni samt ↑ fibrinolyse med blødningstendens.

Denne tilstand udløses bl.a. ved sepsis, maligne sygdomme, større traumer og blodsygdomme som leukæmi m.m.. Det sker pga. inflammatoriske interleukiner, toksiner, bakterielle antigener eller TNF.

Patienten frembyder forskellige organdysfunktioner, der viser sig ved påvirket sensorium, adult respiratorisk distress syndrom (ARDS), ↓ renal filtration og evt. påvirket leverfunktion. Herudover kan der være cyanose pga. ↓ gennemblødning og ved fremskreden forbrugskoagulopati hudblødning og blødning fra slimhinder. Patienten er næsten altid i shock.

DIC kan bekræftes med:

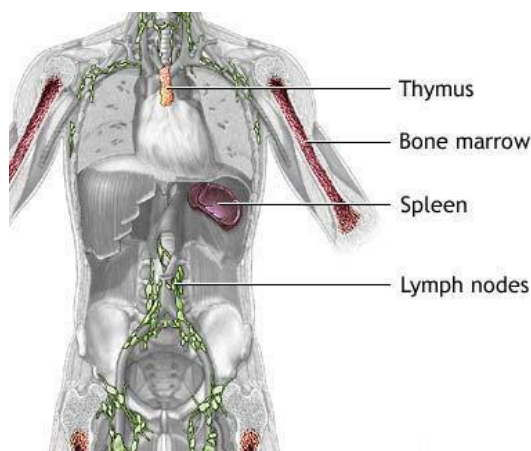
- ↑ D-dimer – krydsbundne fibrinfragmenter og fibrinspaltningsprodukter
- ↓ S-Trombocytopeni

- ↑ APTT
- ↓ PP-værdi
- ↑ INR

Behandlingen er symptomatisk og består i at fjerne den udløsende årsag og i øvrigt opretholdelse af suffieient blodtryk og ventilation. Desuden kræver blødning ofte tilførsel af koagulationsfaktorer i form af frisk frosset plasma og/eller trombocytttransfusion. Hæmodialyse er ofte påkrævet.

Substitution med aktiveret protein C og antitrombin kan nedsætte mortaliteten hos patienter med svær sepsis og DIC. Brug af antitrombotisk behandling med heparin eller trombocythæmmere kan ikke anbefales.

LEUKOCYTTER



Leukocytterne har 2 funktioner:

- At beskytte kroppen mod indtrængen af fremmede mikroorganismer
- At fjerne rester af døde, henfaldne celler

Leukocytterne er ca. 10 μm i diameter. Antallet af leukocytter ligger mellem 4-10 mia./l. Ved infektionen vil der være et \uparrow antal leukocytter i blodet, og ved et antal over 10 mia./l taler man om leukocytose.

Leukocytter deles i:

- Granulocytter:
 - Neutrofile granulocytter
 - Eosinofile granulocytter
 - Basofile granulocytter
- Lymfocytter:
 - B-lymfocytter
 - T-lymfocytter
- Monocytter
- NK-celler
- De antigenpræsenterende dendritceller

GRANULOCYTTER

Granulocytter dannes ud fra en fælles stamcelle i den røde knoglemarv. De udgør ca. 70 % af leukocytterne. De er ca. 10-12 μm i diameter. Granulocytose ses ved bakterielle infektioner og metaboliske tilstande som f.eks. uræmi.

GRANULOCYTTENS UDVIKLING I KNOGLEMARVEN

Myeloblast (MB) uden granula \rightarrow Promyelocyt (PMC) med dannelse af store azurofile granula \rightarrow

Myelocyt (MC) med både azurofile granula og specifikke granula → Metamyelocyt (MMC) med dannelse af gelatinase granula, har en indkærvet kerne → Stavkernet med dannelse af sekretoriske vesikler ved invagination af overflademembranen → Segmentkernet (Segm med 3-5 segmenter) eller polymorfnukleær (PMN) (findes som et reservoir i knoglemarven, parat til umiddelbar mobilisering til blodbanen)

Granulocytforstadiene holdes normal tilbage i knoglemarven og frigøres først, når modningen er fuldent. De frigøres fra knoglemarven ved stimulation med cytokiner eller *granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF)*. Ved infektion kan en del stavkernede frigøres, hvilket kan give venstreforskydning.

De modne *neutrofile granulocytter* opholder sig kun i blodbanen i ca. 10-20 timer, hvorefter de træder gennem blodkarrenes væg ud i vævene. Her har de en levetid på nogle få dage.

Granulocytter tiltrækkes af bakteriernes stofskifteprodukter ved en proces, der benævnes kemotaksi. Cellerne kaldes også mikrofager på grund af deres evne til at fagocyttere. Når en neutrofil granulocyt har lokaliseret f.eks. en bakterie, omslutter den bakterien med sit rigelige cytoplasma – der foregår en fagocytose. Fra dens granula frigøres enzymer, som dræber bakterien.

De *eosinofile granulocytter* har en bilobær kerne og eosinofile granula. De er aktive ved parasitære infektioner. De deltager særlig i fagocytose af immunkomplekser, dvs. forbindelser mellem et antigen f.eks. bakterie og et antistof. Antigen-antistof-komplekser findes især ved allergiske reaktioner, hvorfor man her vil finde et ↑ antal eosinofile granulocytter i blodet. De tiltrækkes også ved en række hudsygdomme og ved polyarteritis nodosa og dermatomyositis samt ved Hodgkins lymfom.

De basofile granulocytter har en stor stærkt foldet kerne og granula, der indeholder 3 forskellige stoffer:

- Heparin – at hindre blodet i at koagulere i karbanen
- Histamin – ved mikroorganismens bekæmpelse og ved overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med allergi
- Kondroitinsulfat.

Granulocytterne har pool intravaskulært langs karvæggen og i knoglemarven, hvorfra de kan mobiliseres ved infektion. Ved infektion udtrykker endothelet i postkapillære venoler P-selektiner, E-selektiner og ligand for L-selektiner og fanger forbipasserende granulocytter og ved hjælp af stimuli guides de videre mod mikroorganismer. Enhver vandring ud af blodbanen er monodirektional uden mulighed for at vende tilbage. Den fysiologiske destruktion sker i væv og slimhinder. Det vil sige, at de undergår apoptose og fagocytteres af makrofager.

Leukocytadhæsiionsdefekter, LAD, er tilstande med genetiske defekter i adhæsiions-proteiner, som medfører ↓ evne til adhæsiion og dermed til migration fra blodbanen til vævene.

↓ produktion af granulocytter kan ses ved bestråling, visse medikamina, virusinfektioner samt autoimmune sygdomme og sygdomme i stamceller. Immunbetinget granulocytopenier ses ved tilstande med ↑ destruktion

af granulocytter som følge af opsonisering af disse med immunglobuliner og komplement. Det kliniske billede er præget af ↑ risiko for bakterielle infektioner og ↓ evne til pusdannelse.

LYMFOCYTTER

Lymfocytternes primære opgave er at indgå i immunreaktionerne bl.a. i produktion af antistoffer mod udefra kommende fremmede organismer. De kan inddeles i B- og T-lymfocytter. De er 8-12 µm store celler med en kromatintæt og rund kerne og ret sparsomt cytoplasma. Levetiden varierer fra dage til flere år.

B-lymfocytter modnes i knoglemarven og opnår specifik antistofdannende kapacitet under deres differentiering til enten memoryceller eller plasmaceller. De transporteres til blodbanen til B-zonerne i det perifere lymfatiske væv. Her vil de være i stand til at reagere på en antigenstimulus og danne kimcentre. De udgør ca. 20 % af lymfocytterne og udtrykker CD19, CD20 og CD79a.

T-lymfocytter forlader hurtigt knoglemarven og transporteres via blodet til thymus. Her modnes T-lymfocytter og får antigendetekterende kapacitet. Omkring ¾ af T-lymfocytterne i thymus dør ved apoptose i løbet af denne proces. Resten transporteres til T-zonerne i det perifere lymfatiske væv og også her kan de ligesom B-lymfocytter reagere på en antigenstimulus. De udgør ca. 80 % af blodets lymfocytter og 2/3 udtrykker CD4 mens 1/3 udtrykker CD8.

T- og B-lymfocytterne er enestående, i modsætning til granulocytter, ved at kunne recirkulere dvs. træde ind i blodbanen for at deltage i immunologiske processer og vende tilbage til lymfatiske væv.

MONOCYTTER

Monocytterne dannes også ud fra den fælles hæmatopoietiske stamcelle. De er 12-15 µm store med en nyreformet kerne. De opholder sig kun kort tid i blodbanen. Når de er modne, træder de ud i vævene, hvor de på baggrund af deres fagocyterende egenskaber benævnes makrofager eller histiocytter. Monocytterne spiller en stor rolle i immunforsvaret ved at fagocyttere bakterier, virus og fremmede partikler.

KRONISK MYELOPROLIFERATIVE SYGDOMME

Det drejer sig om klonale sygdomme med forskellige genetiske defekter i den multipotente stamcelle. Til disse hører efter WHO-klassifikationen følgende undertyper som beskrives nedenunder. De er karakteriseret ved ukontrolleret vækst af knoglemarvens pluripotente stamceller og ↑ produktion af en eller flere af blodets formede bestanddele med bevaret differentiering, ledsaget af tiltagende fibrosedannelse i knoglemarven.

ESSENTIEL TROMBOCYTOSE

Essentiel trombocytose udgør sammen med sygdommene polycytæmia vera, myelofibrose og kronisk myeloid leukæmi de hyppigste tilstande i familien af de såkaldte kronisk myeloproliferative sygdomme.

Den er udgået fra et ↑ antal forstørrede megakaryocytter, som uden påviselig årsag medfører vedvarende trombocytose, $> 450 \times 10^9/l$. Ca. 50 % har *JAK-2^{V617F} mutationen*. Senere kan den hos nogle udvikle polycytæmia vera eller myelofibrose. I sjældne tilfælde vil sygdommen udvikle til akut leukæmi (1 %).

Incidensen er 6-25/1000.000 tilfælde/år. Lidt hyppigere hos kvinder end mænd 2:1, debutalder 50-70 år.

Trombocytose ses ved inflammatoriske, stresstilstande eller reumatiske sygdomme, samt ved visse maligne neoplasmer, og desuden i en periode på 2-5 uger i den postoperative fase. Endvidere er der trombocytose efter splenektomi som følge af, at miltens depotfunktion fjernes.

Knoglemarven indeholder et ↑ antal forstørrede og modne megakaryocytter. Tromboserisikoen er ↑ ved trombocytaltal over $1000 \times 10^9/l$, både i det venøse og i det arterielle kargebet, i cerebrum, lunger og koronarkar samt mesenterialkar.

Symptomer:

- Rødme og svie i fingre og tæer (erytromelalgi)
- Blødningen ses ved meget ↑ trombocytaltal $> 1500 \times 10^9/l$, pga. konsumtion af von Willebrand faktor
- Dannelse af bindevæv i knoglemarven
- Splenomegali

Paraklinisk:

- ↑ S-Trombocytter $> 100 \times 10^9/l$
- Let leukocytose
- Let anæmi
- ↑ antal megakaryocytter i knoglemarven, ændret morfologi og eventuel fibrose
- Normal CRP for at skelne tilstand med sekundær trombocytose

Differentialdiagnoser:

- Sekundær/reaktiv trombocytose ved inflammation
- Malignitet
- Efter splenektomi

Diagnosen stilles ved undersøgelse af knoglemarv og blod. Der laves ligeledes en ultralydsscanning af miltten og røntgen af thorax for at udelukke lungeinfektionen. CRP skal være normal for at skelne primær trombocytose med sekundær trombocytose.

Der kan behandles med lavdosis acetylsalicylsyre *hjertemagnyl* som forebyggende mod iskæmi eller ny trombose, dog først efter når trombocytaltallet er kommet ned til en tre-cifret værdi. Ved trombocytose $> 1500 \times 10^9/l$ skal der iværksættes *cytoreduktion med hydroxyurea* (tablet 0,5-2 g x 1/dgl.) hos ældre og hos yngre *α-interferon* (sc. injektion x 1/uge) eller *anagralid* (tablet 0,5 mg x 2-4/dgl.), som virker ved at hæmme

dannelsen af nye trombocytter i knoglemarven. Ved trombose gives antikoagulationsbehandling eller trombolyse.

Sygdommen kan ikke helbredes, men tilstræbes at normalisere antal og funktion af blodpladerne og dermed risiko for symptomer.

POLYCYTÆMIA VERA

Denne tilstand er præget af *myeloid panhyperplasi* af knoglemarven med dominans af *erythropoiesen* (S-Hgb: > 11,5 hos mænd; > 10,2 hos kvinder). Ca. 95-100 % af patienterne har JAK-2 exon 12 mutation eller JAK-2 mutation (*mutation V617F i Janus tyrosinkinase 2*) på kromosom 9q24 i en klonal pluripotent hæmopoietisk celle påvist med PCR-teknik. Mutationen medfører en ↑ aktivitet i den cytoplasmatiske tyrosinkinase i de afficerede stamceller og en ↑ følsomhed for hæmopoietiske vækstfaktorer som erythropoietin og insulin-like-growth faktor-1 (= hæmmer apoptose), samt trombopoietin og granulocyt-kolonistimulerende faktor. Der er desuden ↓ jerndepot og ↑ mængde retikulære fibre i knoglemarven. Hæmatokritværdi er ofte > 55 %. Blodets viskositet ↑, hvilket nedsætter blodgennemstrømningen i alle organer medførende ↓ oxygenering.

Incidensen er 1/100.000, hyppigere hos mænd, debutalder 50-70 år og stigende med alder.

Symptomer:

- Hovedpine
- Træthed
- Svedtendens om natten
- Vægttab
- Dyspepsi
- Ulcus (↑ histamin, ↑ syreproduktion)
- Hyperæmisk slimhinder
- Kløe – især efter varme bade (mastcelleaktivering)
- Koncentrationsbesvær
- Svimmelhed
- Dyspnø
- Tromboemboliske episoder – både i arterier og vener (specielt tromber i vv. hepaticae)
- Blødninger f.eks. gastrointestinale blødninger
- Iskæmi
- Angina pectoris
- Claudicatio intermittens
- Paræstesier (erytromalagi)
- Hypertension
- Rødmosset ansigt (pletorisk udseende)
- Arthritis urica (relativ sjældent)
- Stase

- Splenomegali (relativ hyppigt)
- Erytromelalgi – rødme, hævelse og smerter

Paraklinisk:

- ↑ Hæmatokrit
- ↑ Erytrocyt- og plasmavolumen
- Teardrop erytrocytter
- ↓ eller 0 S-Erytropoietin
- ↑ S-Granulocytter (ofte)
- ↑ S-Trombocytter (ofte)
- ↑ S-Urat
- Normal A-punktur

Differentialdiagnoser:

- Hypoksibetinget erythrocytose f.eks. ved rygning, kronisk hjerte-lungesygdom og ophold i bjergklima
- Erytropoietinproduktion fra malign tumor eller iatrogen (EPO anvendelse)
- Dehydrering
- Pickwick sygdom
- Marvkarcinose

Diagnosen stilles ved hjælp af følgende kriterier:

- Major kriterier:
 - Hb > 11.5 mmol/L for mænd og Hb > 10,2 for kvinder eller anden evidens for ↑ erytrocytvolumen
 - JAK-2 V617F mutation eller JAK-2 exon 12 mutation
- Minor kriterier:
 - Hypercellulær marv med trilineær hyperplasi (panmyelose)
 - S-EPO under normalområdet
 - Erytroid vækst in vitro uden tilsat EPO

PV = 2 major og 1 minor kriterie eller 1. major og to minor kriterier

Behandlingen er venesection til normal hæmoglobinværdi eller hæmatokritværdier under 42 % hos kvinder og 45 % hos mænd, acetylsalicylsyre for at nedsætte risiko for trombose. Pga. ↑ leukocyt- og trombocytallene (også bidrager til trombose) gives cytoreduktiv behandling med hydroxyurea (tabletbehandling) hos ældre og hos yngre α-interferon (sc. injektion x 1/uge).

Den er inkurabel. Efter 10-15 år vil ca. 10-15 % af patienterne udvikle anæmi med tiltagende splenomegali som led af ekstramedullær hæmatopoiese og progredierende myelofibrose. I værste tilfælde (ca. 1,5 %) udvikles akut myeloid leukæmi.

IDIOPATISK MYELOFIBROSE

Her er knoglemarven præget af panhyperplasi med dominans af megakaryocytproliferation, ledsaget af en gradvist tiltagende akkumulation af bindevæv, nyddannelse af kar og knoglevæv i knoglemarv samt ekstramedullær hæmatopoiese med hepatosplenomegali. Megakaryocytterne er abnorme med variationer i kernelobulering og kromasigrad. De ligger overalt i knoglemarven og ikke som normalt i relation til de centrale sinusoiderne.

V617F-mutationen i JAK-2-tyrosinkinase påvises hos ca. 50 %. Fibrose, osteosklerose og angiogenese udvikles pga. påvirkning af vækstfaktorer, en pladederiveret vækstfaktor (PDGF), transforming growth factor (TGF- β) og cytokiner, som frigives fra megakaryocytter. Endvidere er der en \uparrow frigørelse af pladefaktor 4, som nedsætter kollagenaseaktiviteten og dermed forhindrer nedbrydningen af kollagent bindevæv. I takt med at knoglemarven bliver erstattet af bindevæv, bliver milten og lever sæde for dannelse af knoglemarvsceller, og de bliver forstørrede. Der ses umodne celler fra både erythropoiesen og granulocyttopoiesen i perifert blod.

Incidensen er 4-7/1000.000, dvs. 25 nye tilfælde/år i Danmark efter 50 års alderen (medianalder: 60 år).

I starten af forløbet kan patienten være asymptomatisk, men symptomerne kan udvikle sig til:

- Abdominalt ubehag pga. tiltagende splenomegali og miltinfarkter med smerteudstråling til venstre skulder
- Arthritis urica-anfald
- Portåretrombose med udvikling af ascites
- B-symptomer (træthed, vægttab, nattesved, hudkløe)
- Blødning og petekier pga. defekt i blodpladefunktionen og \downarrow antal
- Tromboserendens
- Anæmi medførende kardiell inkomensation, dyspnøe m.m.
- Infektion ved leukopeni og feber
- Knoglesmerter pga. myeloid ekspansion

Paraklinisk:

- \uparrow , \downarrow eller normal S-Leukocytter
- Trombocytose i tidlig fase, senere trombocytopeni
- \uparrow S-LDH
- \uparrow S-Urat
- \uparrow S-Basisk fosfatase

Differentialdiagnoser:

- Hårcelleleukæmi
- CML
- Myelodysplastisk syndrom

- Knoglemarvscarcinose

Disse kan udelukkes ved cytogenetik, flowcytometrisk analyse og histopatologi.

Behandlingen er symptomatisk og palliativ, ej kurativ. Hydroxyurea 0,5-2 g x 1/dgl. til ældre og α -interferon til yngre ved hypermetabolisme, trombocytose og hepatosplenomegali. Ved anæmi og cytopeni kan tbl. Danocrine og tbl. Prednisolon i kombination med lavdosis thalidomid anvendes. Transfusioner gives ved behov. Ved anæmi kan man desuden give vitamin B12, folinsyre eller EPO-injektion.

Splenektomi overvejes ved massiv og smertefuld splenomegali. Effekten er dog forbigående, da man over det følgende år ser tiltagende hepatomegali.

Få patienter med egnet donor og alder kan tilbydes allogene knoglemarvstransplantation i kurativt øjemed.

Sygdomsforløbet er kronisk med progression af sygdom, tiltagende transfusionsbehov, recidiverende infektioner, blødninger, væggtab, miltinfarkt. Median overlevelse er 3,5-5,5 år, men meget variabelt. 20 % udvikler akut leukæmi i løbet af de første 10 år.

KRONISK MYELOID LEUKÆMI

Denne tilstand er en stamcelledefekt med *translokation t(9;22) (q34;q11)* i de hæmatopoietiske celler. Her overføres det cellulære onkogen Abelson (c-abl) fra kromosom 9 til Break Cluster Region (BCR) på kromosom 22. Herved opstår *Philadelphia-kromosom*, som indeholder en hyperaktivt c-abl-gen, der koder for en abnorm vækstfaktor, tyrosinkinase. Denne inducerer en hæmning af cellens apoptose, en ustyret myeloide proliferation og ændring i egenskaber mht. binding til andre celler. Knoglemarven er stærkt hyperplastisk med hyperplasi af alle 3 cellelinier med dominans af granulocytopoiesen.

Philadelphia-kromosomet kan påvises ved hjælp af FISH og PCR-teknik.

Incidensen er 10-20/1000.000, lidt hyppigere hos mænd ved typisk ved 40-60 års alderen.

Symptomer udvikler sig snigende:

- Påvirket almentilstand med kronisk træthedsfølelse
- Svingende febrilia
- Vægttab ofte med kakeksi
- Svedtendens
- Splenomegali – infiltreret af granulocytter på forskellige modningstrin og giver abdominale gener samt miltinfarkter
- Hyppige infektioner
- Hyperurikæmi
- Fortrængning af knoglemarv med \uparrow forekomst af hvide blodlegemer og deres forstadier
- Anæmi, som giver træthed
- Knoglesmerter
- Leukostase

Paraklinisk:

- Normal B-Hæmoglobin (*anæmien vil tiltage i takt med sygdomsprogression*)
- ↑ Leukocytforstadier (venstreforskydning)
- Basofili ses altid, eosinofili i varierende grad
- ↑ eller normal S-Trombocytter
- ↑ S-LDH
- ↑ S-Urat
- ↑ S-Cobalamin
- ↑ S-Kreatinin
- Philadelphia kromosom t(9;22) ved PCR-teknik, FISH eller karyotype (kromosom undersøgelse) på blod eller typisk knoglemarv

Den tidligere cytoreduktiv *behandling* består af hydroxyurea og α -interferon. Især α -interferon i høje doser inducerer hæmatologisk remission hos de fleste patienter og ved måneders behandling opnår patienter også en cytogenetisk remission, reduktion eller total elimination af den philadelphia-positive klon. Således vil ca. 20 % af de patienter have et forløb med langtidsoverlevelse på ca. 80 % efter 10 år. Ved behandling med hydroxyurea opnås kun en hæmatologisk remission, men Philadelphia kromosomet fjernes ikke og derfor sygdommens naturlige forløb mod den accelererede fase og blastkrisen ej påvirkes.

Der er kommet et nyt præparat imatinib (Glivec) som blokerer den abnorme tyrosinkinaseaktivitet koblet til fusionsproteinet BCR/ABL ved at binde sig til ATP-bindingssted: STI571 = Signal Transduktions Inhibition. Det gives i kronisk fase 400 mg x 1 dgl., og ved accelereret fase gives 600 mg x 1 eller 400 mg x 2 dgl. Herved opnår ca. 95 % af patienter remission i blodet og hos ca. 80 % forsvinder Ph-kromosom. Glivec har få bivirkninger f.eks. tendens til hævelse om øjnene, muskelkræmper i fingre/tæer, mavegener, hovedpine, udslæt m.m.. Hvis patienten udvikler resistens over for Glivec og er yngre, kan knoglemarvstransplantation komme på tale. En anden alternativ er at behandle med 2. generations tyrosinkinasehæmmer såsom nilotinib og dasatinib, inden man begynder at tale om knoglemarvstransplantation.

Ubehandlet kan sygdommen transformeres til akut leukæmi (20 % ALL, resten AML). Her vil behandlingen bestå af kombination af tyrosinkinase-inhibitor med kemoterapi.

KRONISK NEUTROFIL LEUKÆMI

Defineres ved vedvarende granulocytose i blodet og en ↑ granulocytopoiese uden dysplasi i knoglemarven.

Der kan være tegn på B-symptomer og hepatosplenomegali.

Paraklinisk:

- ↓ S-Trombocytter
- ↓ B-Hæmoglobin

Behandlingen er symptomatisk, som regel mild cytoreduktion med hydroxyurea. Hos yngre kan overvejes allogen knoglemarvstransplantation i kurativt øjemed.

HYPEREOSINOFILT SYNDROM

Denne sygdom indgår sammen med sygdommene polycytæmia vera, myelofibrose, essentiel trombocytose (JAK-2 mutationen) og CML i familien (Philadelphia kromosom) af kronisk myeloproliferative sygdomme.

Hypereosinofilt syndrom er karakteriseret ved hverken at have Philadelphia kromosom eller ændring i JAK-2, men andre kromosomforandringer, der viser sig ved en autonom klonal proliferation af eosinofile forstadier, og medfører udtalt eosinofili i blodet og knoglemarven samt ofte eosinofile infiltrater i organer og væv. Fra de eosinofile granulocytter frigøres der interleukiner og vækstfaktorer (IL-3, IL-5 samt GM-CSF), som fremmer eosinopoiese og giver anledning til eosinofil vævsinfiltration og dermed fibrose.

Af andre årsager kan der nævnes parasitære infektioner eller lægemidler såsom allopurinol, carbamazepin, penicillin, sulfonamider m.m. Eosinofili kan optræde sekundært til astma, allergiske og autoimmune sygdomme. Eosinofili kan ledsages af maligne solide tumorer samt Hodgkin lymfom, T-celle lymfom samt akutte leukæmier.

Symptomer:

- B-symptomer (træthed, hudkløe, svedtendens, feber, vægttab)
- Risiko for hjertesvigt (endomyokardiel fibrose i hjertet)
- ↓ Lungefunktion, tør hoste og dyspnø
- Encephalopati, motorisk/sensorisk eller neuropati
- Diare
- Gigt symptomer
- Hepatosplenomegali (hos ca. 50 %)
- Anæmi ved infiltrater i knoglemarven
- Raynaud fænomener

Diagnosen stilles ved påvisning af ↑ forekomst af eosinofile i knoglemarv og blod. Man kan ikke på nuværende tidspunkt påvise kromosomforandringer ved eosinofilt syndrom, så det handler mere om at udelukke andre sygdomme med Philadelphia kromosom og JAK-2 mutationen. Man udelukker også her f.eks. allergi, infektion eller en anden sygdom som årsag til for mange eosinofile i blodet.

Prednisolon er en effektiv *behandling* hos de fleste. Alternativt kan hydroxyurea eller α-interferon gives til patienter med symptomer. Hos nogle patienter anvendes specielle midler f.eks. imatinib (Glivec).

MYELOYDYSPLASTISK SYNDROM

Denne tilstand, præleukæmi, er karakteriseret ved defekte stamceller og abnorme uddifferentiering i en eller flere af poieser med dysplastiske træk i marven medførende umodne celler i knoglemarven og ↓ antal celler i blodet. *Blasttallet i marven er < 20 %*. Hovedsymptomet er oftest pancytopeni i perifert blod. *Tilfælde med > 20 % blaster klassificeres som AML.*

Myelodysplastiske syndromer inddeles i primære og sekundære. Ved de primære er årsagen ukendt og der findes 8 undertyper:

- *Refraktær anæmi (RA)* – er karakteriseret ved < 5 % myeloblaster i marven, < 15 % ringsideroblaster og < 1 % blaster i blodet. Dysplastiske træk forekommer overvejende i erythropoiesen
- *Refraktær anæmi med ringsideroblaster (RARS)* – viser samme forandringer som RA, men antallet af ringsideroblaster er > 15 %
- *Refraktær cytopeni med multilinie dysplasi (RCMD)* – er karakteriseret ved < 5 % blaster i knoglemarven, men med dysplasi i to eller flere cellelinier i > 10 % af cellerne. Blasttallet i blodet < 1 %
- *RCMD med ringsideroblaster (RCMD-RS)* – er karakteriseret ved < 5 % blaster i marven og dysplasi i to eller flere cellelinier i > 10 % af cellerne. Der er > 15 % ringsideroblaster
- *Refraktær anæmi med blastøgning-1 (RAEB-1)* – er karakteriseret ved 5-9 % blaster i knoglemarven og dysplasi i en eller flere cellelinier, samt 5-10 % blaster i blodet
- *Refraktær anæmi med blastøgning-2 (RAEB-2)* – er karakteriseret ved 10-19 % blaster i marven, dysplasi i en eller flere cellelinier, blaster med Auer-stave eller et blasttal i blodet på 5-19 %
- *MDS associeret med isoleret del(5q)* – er karakteriseret ved < 5 % blaster i marven og blod, samt et ↑ antal hypolobulerede megakaryocytter
- *MDS uklassificerbar* – er tilfælde af MDS, som ikke kan henføres til nogen af de øvrige grupper

Refraktær anæmi med overvægt af blaster type 1 og type 2 udgør de mest fremskredne former for MDS, mens de øvrige kan karakteriseres som mindre aggressive og har mindre tilbøjelighed til at udvikle sig til AML.

De sekundære skyldes cytostatika og ses hos ca. 5 % af patienterne 2-7 år efter behandling med kemoterapeutika. Den er specielt påvist efter behandling af Hodgkin. Karakteristisk ses tab af kromosom 5 eller 7 efter metylerende stoffer, mens balancerede defekter ses efter topoisomerase 2-hæmmere.

Ca. 30 % udvikler akut myeloid leukæmi, mens resten dør af knoglemarvsinsufficiens. Det er 3 faktorer der er bestemmende for udvikling af AML:

- Antallet af cytopenier
- Antallet af myeloblaster i knoglemarven
- Kromosomfund

Hyppigste forandringer er monosomi 5/del5q, monosomi 7/del7q og trisomi 8.

Incidensen er 3-4/100.000/år og er stærkt stigende med alderen, debut > 65 år.

Patienter kan være asymptomatisk, men hovedparten har anæmi. Anæmien er ofte makrocytær med ↑ MCV. Ved svær neutro- og trombocytopeni er der infektioner og blødningstilbøjelighed. Sjældent ses feber, ej relateret til infektioner. Patienten er bleg og ved svær trombocytopeni petekkier specielt deklivt på crura. Hos 5-10 % findes hepato/splenomegali.

Differentialdiagnoser:

- B12 vitamin og/eller folinsyre mangel
- Nylig behandling med kemoterapi
- HIV infektion
- Anæmi ved kronisk sygdom
- Autoimmun cytopeni
- Kronisk leversygdom, alkoholmisbrug
- Tungmetalforgiftning
- Lægemiddelbetinget cytopeni
- Aplastisk anæmi
- PNH

Behandlingen er symptomatisk med transfusioner med leukocytfilterede produkter og infektionsbehandling. Vækstfaktorbehandling med erythropoietin +/- granulocyt-kolonistimulerende faktor kan hos nogle patienter nedsætte/ophæve transfusionsbehovet og forebygge infektioner. Behandling med desferal gives for at forebygge jernoverskud. Ved anæmi gives EPO og vitamin B12/folinsyre.

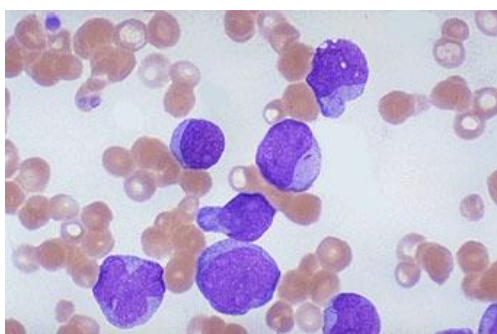
Nogle har en god effekt af ATG evt. i kombination med ciclosporin. En ny thalidomidanalog, lenalidomid, har vist god effekt ved MDS med kromosomforandring 5q, men øger muligvis risiko for udvikling af AML.

Ved fremskreden MDS kan der overvejes behandling med demetylerende kemoterapi i form af 5-azacytidin eller 2-deoxy-5-azacytidin til ældre patienter, som udsætter tiden til AML og som hos 10-20 % medfører komplet remission. Enkelte har god effekt af Melfalan 2 mg dgl. i 4-8 uger. Til yngre med fremskreden MDS anvendes AML-lignende intensiv kemoterapi.

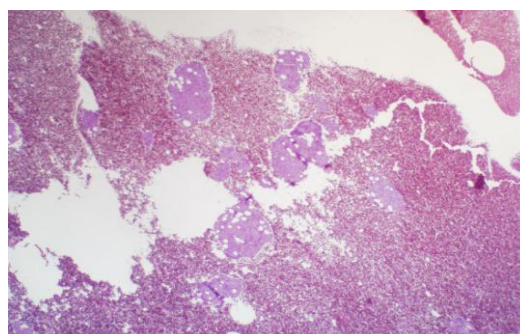
Allogen stamcelletransplantation er den eneste kurative behandling ved de svære tilfælde.

AKUT MYELOID LEUKÆMI (AML)

Det drejer sig om en klonal, malign tilstand i knoglemarven betinget af en genetisk defekt, hvor den normale celledifferentiering er standset på en tidlig fase i celleudvikling. Resultat er en ↑ proliferation, ↓ apoptose og modningsstop med ophobning af blastære celler i knoglemarv med fortrængning af det normale hæmatopoetiske væv, medførende varierende grader af anæmi, leukopeni og trombocytopeni i blodet. For at skelne fra myelodysplasi skal der være per definition *mere end 20 % myeloblaster* ved AML.



Perifert blod



Marv

Sygdommen rammer 4/100.000 indbyggere, svarende til ca. 200-250 nye tilfælde/år. Ses sjældent hos børn. *Incidensen* er stigende med alderen, medianalderen på diagnosetidspunktet er 65 år.

Disponerede faktorer:

- *Forskellige medfødte syndromer:*
 - Downs syndrom
 - Fanconis anæmi
 - Ataxia teleangiectasia
 - Blackfan-Diamonds syndrom
 - Blooms syndrom
- *Erhvervede sygdomme, sekundær AML:*
 - Myelodysplasi
 - Kroniske myeloproliferative sygdomme
 - Aplastisk anæmi

Faktorer der øger risiko:

- Ioniserende stråling/strålebehandling
- Cytostatika f.eks. alkylereende stoffer (med forudgående MDS) og topoisomerase-hæmmere
- Organiske opløsningsmidler f.eks. benzenderivater
- Rygning
- Alder

Parakliniske undersøgelser:

- Blodprøver
- Knoglemarvsundersøgelse, der involverer følgende:
 - *Morfologi* – undersøgelse af blod- og marvudstryg. Antallet af blaster, og deres uddifferentiering og evt. myelodysplastiske forandringer
 - *Flowcytometri* – markørundersøgelse med monoklonale antistoffer for at finde specifikke antigener, som angives ved CD-numre og enzymer
 - *Cytogenetik* – balancerede og ubalancerede kromosomforandringer. Suppleres ofte med FISH og RT-PCR eller andre PCR-baserede undersøgelser.

AML KLASSEKATION

1) AML, MINIMALT DIFFERENTIERET (FAB M0)

Primitive myeloblaster med meget tidlige myeloide træk med positiv reaktion for CD34, CD38 og HLA-DR samt i 20 % tilfælde for TdT (= et kerneenzym, som findes ved lymfoblastær uddifferentiering). < 3 % af blasterne er myeloperoxidase-positive (MPO).

2) AML UDEN MODNING (FAB M1)

Uden tegn på uddifferentiering, MPO-positive granula > 3 % af cellerne.

3) AML t(8;21)(q22;q22) (AML1/ETO) (FAB M2)

Her ses ændringer i translokationsfaktor CBF α (core binding factor α), > 20 % blaster i marven og > 10 % af cellerne viser tegn på uddifferentiering til mere modne granulocytære former. Responderer godt på kemoterapi og har dermed en god prognose.

4) AML t(15;17)(q22;q12) (PML/RARA) (FAB M3)

Her sker en balanceret translokation mellem retinolsyre receptor α (RAR α) på kromosom 17 med promyelocyt genet på kromosom 15. Det fører til dannelse af et fusionsprotein som medfører hæmning af en transskriptionsfaktor, der er nødvendigt for cellernes uddifferentiering. Dette fører til modningsstop på promyelocyt niveau med hypergranulering og myeloperoxidase positive granula i cytoplasmaet.

Klinisk er den bl.a. karakteriseret ved dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), da granula frigør et tromboplastinlignende stof: \uparrow APPT, \uparrow INR, \downarrow AT-3, \downarrow Trombocytter

Behandlingen er ATRA kombineret med antracyclin. ATRA ophæver det myeloide modningsstop og samtidig mindsker den aktivering af koagulationssystemet og dermed patientens risiko for blødninger og tromboser. Undertiden udløser ATRA-behandlingen et differentieringssyndrom med leukostase, feber, væskeophobning og \downarrow BT; en tilstand, der ubehandlet kan være fatal. Tilstanden behandles med steroid. Der ses komplet remission med ATRA kombineret med antracyclin hos 90 % ved induktionsbehandling. Ved konsolideringsbehandling gives kun antracycliner (3 serier), evt. i kombination med ATRA. Ved hurtigt tilbagefald forsøges med arsentrioxid, der med en anden virkningsmekanisme end ATRA ophæver det myeloide modningsstop. Høj dosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte kan ved recidiv af APL føre til varig helbredelse eller ved fornyet recidiv igen allogene stamcelletransplantation. Den har en god prognose.

5) AML MED INV16(p13;q22) (CBFB/MYH11) (FAB M4)

Karakteriseret ved en myelomonocytær proliferation, hvor man ser abnorme eosinofile forstadier, karakteriseret ved store, purpurfarvede granula i cytoplasmaet. Der kan også ses dels blaster fra granulocytosen, hvor hver af cellelinjer skal udgøre > 20 % af mavens celler. Prognosen er god med høj remissionsrate.

6) AKUT MONOBLASTISK OG AKUT MONOCYSTITISK LEUKÆMI (FAB M5)

Der er 2 typer, M5A og M5B, der domineres af hhv. monoblaster og modne monocytoide celler.

7) AKUTTE ERYTROBLASTISKE LEUKÆMIER (FAB M6)

Inddeles i M6A, hvor er karakteriseret ved > 50 % erythropoietiske forstadier i knoglemarven, hvor myeloblasterne udgør 20 %; og M6B er karakteriseret ved forekomst af > 80 % af umodne erytrobaster i marven.

8) AKUT MEGAKARYOBLASTISK LEUKÆMI (FAB M7)

Abnorme megakaryocytforstadier. Der er > 20 % blastære celler i marven, hvoraf > 50 % er af megakaryocytlinien.

ANDRE SJÆLDNE FORMER FOR AML:**9) AKUT BASOFILT LEUKÆMI**

AML med primær differentiering til basofile granulocytter (sjælden form for AML)

10) AKUT PANMYELOSIS MED MYELOFIBROSE

En akut panmyeloid proliferation med ledsagende fibrose i knoglemarven. Morfologisk viser knoglemarven abnorme megakaryocytter og knoglemarvsfibrose, mens blodet er præget af pancytopeni.

11) AKUT LEUKÆMI MED HYBRID FÆNOTYPE (HYBRID LEUKÆMI)

Prolifererende blaster, som udtrykker både myeloide og lymfoide antigener.

12) AML, TERAPIRELATERET (SEKUNDÆR LEUKÆMI)

Er karakteriseret ved dysplastiske træk i poiserne, kan være forudgået af en myelodysplastisk fase. Balancerede forandringer ses efter behandling med DNA-topoisomerase 2-hæmmere. De strukturelle forandringer ses efter behandling med methylerende kemoterapi og involverer hyppigt tab af kromosom 5 eller 7. Disse leukæmier responderer dårligt på behandling og har derfor yderst dårlig prognose. Dog har AML med balancerede kromosomforandringer en bedre prognose end AML med strukturelle kromosomforandringer.

Symptomerne ved AML er uspecifikke og betinget af marvinsufficiens. Det drejer sig om følger af trombocytopeni (blødning og petekkier), anæmi (bleghed og træthed) og granulocytopeni (feber og infektion). Patienter med meget høje blasttal i blodet kan vise leukostase med cirkulationsforstyrrelser, åndenød, cerebral påvirkning med hovedpine og konfusion. Nogle har DIC som f.eks. ved APL (FAB M3). Knoglesmerter (pga. vækst af blastære celler i knoglemarvens marvrum), gingival hyperplasi og leukæmiske hudinfiltrater samt hepatosplenomegali kan ses.

Paraklinisk:

- ↓ B-Hæmoglobin
- ↓ P-Leukocytter
- ↓ P-Trombocytter
- ↑ P-LDH – ved tumorlyse
- ↑ P-Kreatinin – ved tumorlyse
- ↑ P-Urat – ved tumorlyse
- ↑ P-Kalium
- ↑ P-Fosfat

- ↓ P-Calcium
- ↑ Blødningstid – ved APL
- ↓ Koagulationsværdier – ved APL
- ↑ P-Fibrin D-dimer – ved APL

Differentialdiagnoser:

- Myelodysplasi
- ALL
- Aplastisk anæmi

Ubehandlet er sygdommen dødeligt. *Behandlingen* er afhængig af patientens alder, almen tilstand og konkurrerende sygdomme. Den er ikke prednisolon følsom. Der gives kombinationskemoterapi, cytosinarabinosid (antimetabolitter) og antracyclin (topoisomerase II-hæmmere) f.eks. daunorubicin eller idarubicin, hvor målet er at normalisere knoglemarven med reduktion af blaster til under 5 %, såkaldt komplet remission. Hvis der fortsat er >15 % af blaster efter *induktionsbehandling*, tales der om refraktær sygdom, som er et meget ugunstigt prognostisk tegn. Ellers ved komplet remission gives 3 behandlinger yderligere, *konsolideringsbehandling*. Formålet er her at reducere risikoen for tilbagefald af leukæmien. Der anvendes cytosinarabinosid, enten alene i høj dosis eller i lidt lavere dosis i kombination med andre kemoterapeutika. Der gives desuden understøttende behandling bestående af antibiotika, blodtransfusioner og evt. ion- & væsketerapi. Knoglemarvstransplantation kan komme på tale hos yngre patienter ved refraktær sygdom eller ved meget stor risiko for recidiv.

Prognosen er ringere for dem der har:

- Cytogenetiske forandringer i kromosom 3q, 5 og 7
- Terapirelateret AML
- AML med forudgående myelodysplasi eller myeloproliferativt syndrom

Leukostase:

Kompromitteret mikrocirkulation pga. ↑ leukocyttal. Myelocytter og promyelocytter i blodet kan give ↑ risiko for leukostase, da disse celler vanskeligt kan passere mikrocirkulationen.

Mikrocirkulation kan ophøre pga. sammenklumpning. Risikoen ↑ ved AML og CML i accelereret fase, sjældent ved ALL og aldrig ved CLL. Man ser dyspnø, takypnø og progredierende hypoxi, hovedpine og konfusion stigende til coma.

Leukoferase kan give hurtig symptomlindring. Tilstrækkeligt hurtigt reduktion kan opnås ved cytoreduktiv behandling med f.eks. hydroxyurea 1-3 g/m².

Knoglemarvstransplantation:

Der foretages 300 autologe og 100 allogene knoglemarvstransplantationer årligt.

Autolog knoglemarvstransplantation er immunologisk ukompliceret. Her anvendes egen knoglemarv som støtte til højdosis stråle- eller kemoterapi.

Allogen knoglemarvstransplantation anvendes ved medfødt stamcellesygdom og visse maligne hæmatologiske tilstande og er immunologisk kompliceret med strenge HLA-forlignelighedskrav. Her bruges nemlig en fremmed knoglemarv.

GVH (skadelig) og GVL (gavnlig) er 2 beslægtede reaktioner, der skyldes mere eller mindre immunreaktion fra transplantet som følge af HLA-uforlignelighed.

Ved mini knoglemarvstransplantationer gives en lavere mængde kemoterapi og bestråling i modsætning til den traditionelle allogene knoglemarvstransplantationer. Her slår man ikke kræften helt ihjel. Recipienten vil således have både donorens knoglemarv og sin egen marv, indtil donorens knoglemarvsceller langsomt over nogle måneder eliminerer recipientens.

AML	ALL
Incidens > 20 års-alder	Ses især hos børn, færre voksne
Ca. 250 tilfælde/år i DK	Ca. 80 tilfælde/år i DK
Kan være sekundær til tidligere behandling eller CML	Ualmindeligt sekundær, evt. tranformeret CML
FAB: AML M1-M7	FAB: ALL L1-L3
Blod: Leukopeni, anæmi, trombocytopeni	Blod: Leukopeni, anæmi, trombocytopeni
Diagnose: kromosomforandringer	Diagnose: kromosomforandringer
Gode prognostiske faktorer: <ul style="list-style-type: none"> • T(8;21) • T(15;17) • Inv16 	Ufavorable faktorer: <ul style="list-style-type: none"> • T(4;11) • T(8;14)
Markører: CD13, 14, 15, 33	Markører: CD2, 3, 7, 10, 19, 20
IKKE prednisolonfølsom	UDTALT prednisolonfølsom

LYMFOPROLIFERATIVE SYGDOMME

Der drejer sig om maligne sygdomme, ofte monoklonale, udgået fra lymfocytter eller lymfoide stamceller. Der er ca. 1600 nye tilfælde/år.

SYGDOMME MED M-KOMPONENT

M-komponent defineres ved tilstedeværelsen i plasma og urin af et abnormt, distinkt proteinbånd ved elektroferase. Der er tale om et monoklonalt immunoglobulin i blodet, mens M-komponent i urinen hyppigst er monoklonale lette kæder.

MYELOMATOSE

Myelomatose er en knoglemarvskræft. Sygdommen opstår i forstadier til plasmaceller i knoglemarven, myelomceller, der er CD38-positive og er monoklonalt antistofsekretoriske med dannelse af IgG, sjældnere IgA og meget sjældnet IgD med en tilhørende let kæde, kappa (κ) eller lambda (λ). Produktet secernerer til plasma og kaldes et paraprotein eller en *M-komponent*. Per definition skal der være mindst 5-10 % atypiske plasmaceller i knoglemarven kombineret med mindst et af følgende 3 ledsagesymptomer:

- 1) Osteolytiske knoglefoci
- 2) M-komponent i høj koncentration i plasmaet (IgG > 30 g/l, IgA > 20 g/l, IgM > 20 g/l)
- 3) Udskillelse af monoklonale κ - eller λ -lette kæder i urinen (= Bence Jones protein) (> 60 g/l)

Atypiske plasmaceller er større og indeholder mere løst strukturerede cellekerner med nukleoler. De er monoklonale, positive for enten kappa eller lambda lette kæder.

Incidensen er 3-4/100.000 med 250-300 nye tilfælde/år. Debutalder er ca. 65 år, hyppigere hos mænd.

Symptomer er knoglesmerter eller spontan fraktur pga. frigørelse af store



mængder kalk til blodet, samt infektioner og træthed. *Skeletsygdommen* skyldes en øget osteoklastaktivitet og hæmmet osteoblastaktivitet overvejende der hvor der er rød knoglemarv. Osteoblastfunktion er hæmmet pga. produktion af myelomatosecellerne. Osteoklasterne påvirkes via forskellige cytokiner, IL-1, TNF- β , IL-6 og via RANK-ligand som er opreguleret, mens OPG, en nedbrydningsreceptor for RANK-ligand, er nedreguleret. Det giver anledning til osteolytiske foci eller mere diffus osteoporose med \uparrow S-Calcium. > 50 % oplever hypercalcæmi. Symptomerne kommer snigende og kan være træthed, obstipation og polyuri m.m.. Ved længerevarende hypercalcæmi kommer tiltagende påvirket sensorium og sluttelig coma.

Pga. *marvinfiltration* og *nefrogen anæmi* er der hæmmet erythropoiese. Leukocytopeni og trombocytopeni er væsentlig sjældnere, men kan forekomme. Infektioner er hyppige pga. humoral immundefekt betinget af hæmmet funktion af de normale plasmaceller.

Lette kæder (λ eller κ) fra det monoklonale myelomprotein udfiltreres i glomeruli og reabsorberes delvis i proximale tubuli. Proteinet opkoncentreres i distale tubuli og udskilles i urinen, hvor det benævnes *Bence Jones-protein*, dvs. urinen skummer.

Tværsnitssyndrom er særlig frygtet pga. skred i columna og myelomindvækst i medulla. Her skal man huske at spørge ind til sensibilitet, kraft og problemer med at holde på urin og komme af med afføring.

Hyperviskositet ses sjældent, men ses hos patienten med M-komponenter af klassen IgA eller subklassen IgG3. Symptomerne er træthed, dyspnø, hovedpine og tegn på hæmoragisk diatese.

Tiltagende immobilitet, tungt sengeleje, dårlig almentilstand og kakeksi præger forløbet trods behandling.

Myelomatose diagnosticeres ved dels en knoglemarvsundersøgelse, dels ved røntgenundersøgelser af knoglerne og endelig ved undersøgelse af blod og urin for M-komponent.

Paraklinisk:

- Hæmatologi:
 - \uparrow MCH
 - \uparrow MCHC
 - \downarrow B-Hæmoglobin
 - \downarrow S-Leukocytter
 - \downarrow S-Trombocytter
 - \uparrow S-Calcium
 - \uparrow S-CRP
 - \uparrow β_2 -mikroglobulin
 - \uparrow S-Immunoglobulin f.eks. total IgG eller IgA med enten κ eller λ letkæde type (påvises ved elektroferase, isoelektrisk fokusering eller ultracentrifugering)
- Nyrer:
 - \uparrow S-Kreatinin
 - Frie monoklonale lette kæder, κ og λ (påvises ved elektroferase)
 - \downarrow Kreatininclearance
- Knogler:
 - \downarrow S-Basisk fosfatase

- ↑ CTX-1 – markør for osteoklastaktivitet
- ↑ NTX-1 – markør for osteoklastaktivitet

Røntgen af total skelet er nødvendig for at påvise osteolytiske forandringer.

Myelomatose er en inkurabel sygdom med meget varierende forløb. *Behandling* med højdosis kemoterapi (cyklofosamid + dexamethason som indledende behandling, herefter højdosis Melphalan) efterfulgt af autolog knoglemarvstransplantation. Patienter der ikke tåler højdosis behandling efterfulgt af stamcellehøst, behandles med en kombination af melphalan (Alkeran) og prednisolon givet i 4 dage hver 6. uge.

Bortezomib (Velcade®) er den første proteasomhæmmer som er godkendt til behandling af myelomatose. Af bivirkninger er der risiko for infektion med Herpes Zoster og risiko for påvirkning af nervesystemet, som medfører perifer neuropati og neuropatiske smerter.

Strålebehandling (8 Gy) kan komme på tale ved fare for knoglebrud eller tryk på nerver samt den har smertestillende effekt. Man holder lidt tilbage med morfika og andre stoffer, da de fleste patienter har nyreinsufficiens som kan influere på eliminationen af analgetika. Forebyggende behandling med bisfosfonater reducerer risikoen for skader på knoglerne og normaliserer ↑ kalk i blodet, sammen med steroid og rehydrering.

Udvikles akut nyreinsufficiens, bør dialysebehandling tilbydes patienter, der ikke er svækkede af høj alder, stor tumorbyrde og medtaget almentilstand. Uræmi er den hyppige dødsårsag, ofte fordi dialysebehandling undlades hos patienter, hvor den maligne sygdom er fremskreden og almentilstanden tilsvarende dårlig.

Behandling mod hyperviskositet (pga. M-komponent af klassen IgA eller subklassen IgG3) består af plasmaferese i alt 2-4 gange.

WALDENSTRØMS MAKROGLOBULINÆMI

Den er karakteriseret ved monoklonal lymfoplasmocytoid knoglemarvs-infiltration og påvisning af IgM M-komponent i perifert blod. Der er påvist forskellige cytogenetiske abnormiteter, uden at man kender patogenesen. Der findes ofte en ↑ ekspresion af det antiapoptotiske protein bcl-2.

Incidensen er 25/1000.000/år, overvejende hos mænd med debutalder ca. 63 år.

De maligne celler er en blanding af små lymfocytter, plasmocytoide lymfocytter og plasmaceller. Cellerne er monoklonale, ofte IgM-positive, og forekomst af M-komponent i serum. Hvis M-komponenten er ↑, kan man se symptomer på hyperviskositet f.eks. svimmelhed.

Symptomer:

- ↑ Plasmaviskositet pga. IgM M-komponent, som giver:
 - Slimhindeblødninger
 - Synsforstyrrelser – retinaforandringer
 - Neurologiske symptomer (paræstesier og neuropatiske smerter pga. dannelse af antistoffer rettet mod patientens myelin-associeret glykoprotein)

- Kardial inkompensation
- Dyspnø
- Perifere lymfadenopati
- Hepatosplenomegali hos 1/3
- Fortrængning af den normale knoglemarv og dermed pancytopeni
- Lejlighedsvis nyrepåvirkning med let proteinuri, varierende udskillelse af Bence Jones protein eller akut nyreinsufficiens pga. aflejring af M-komponenten i glomeruluskapillærene
- Hæmolytisk anæmi, kuldeagglutinin-betinget
- B-symptomer
- Hæmoragisk diatese – interaktion mellem M-komponenten og koagulationsfaktorer (V, VII og VIII)

Behandlingen er Leukeran (klorambucil), CVP (cyklofosamid, vinkristin, prednisolon), nukleosidanaloger (fludarabin, cladribin), rituximab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi. Hyperviskositet og nyreinsufficiens pga. aflejring af M-komponenter behandles med plasmaferase. Hæmolytisk anæmi behandles med steroid og/eller rituximab.

Autolog og allogen knoglemarvstransplantation er endnu eksperimentel behandling.

AL AMYLOIDOSE

Denne sygdom er nært beslægtet med sygdommene Waldenstrøm og myelomatose, men har sine egne karakteristika. Den kan godt optræde som en tilstand hos patienter med begge de ovennævnte sygdomme. AL amyloidose er en klonal plasmacellesygdom, der rammer B-lymfocytter, hvor de secernerer frie monoklonale lette kæder, der danner amyloide fibriller i forskellige organer som nyrer, lunger, mavetarmkanal, hjertemuskel mv. med tiltagende påvirkning af deres funktioner.

Diagnosen stilles ved undersøgelse af blod og urin for M-komponent og påvisning af amyloidose aflejringer i de forskellige organer. Her ses også M-komponent, Bence Jones protein, der udskilles i urinen.

Sygdommen behandles med kemoterapi evt. i kombination med thalidomid for at bremse dannelse af syge proteiner. Hos yngre patienter kan højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte forbedre mulighederne for at bringe sygdommen i ro i lang tid.

MONOKLONAL GAMMAPATI AF USIKKER SIGNIFIKANS (MGUS)

Hvis M-komponent er mindre og hvis der ikke samtidigt kan påvises osteolytiske foci, er det sandsynligt, at patienten har en monoklonal gammapati af ikke nærmere karakteriseret type og betydning. Disse patienter kan have let proteinuri (ikke Bence Jones protein).

LYMFOMER OG ANN ARBOR STADIEINDELINGSSYSTEMET

Det er vigtigt at vide noget om stadiet ved lymfomer, da den giver prognostisk information og er vejledende for valg af behandling.

Malignt lymfom: Ann Arbor Stadienddelingssystemet

Stadie I: Involvering af en enkelt lymfatisk region eller lokaliseret involvering af et enkelt ekstralymfatisk organ eller området.

Stadie II: Involvering af 2 eller flere lymfatiske regioner eller et enkelt ekstralymfatisk organ eller området samt en eller flere lymfatiske regioner på samme side af diaphragma

Stadie III: Involvering af lymfatiske regioner på begge sider af diaphragma evt. med lokaliseret involvering af et ekstralymfatisk organ eller område eller involvering af milten eller begge dele

Stadie IV: Diffus eller dissemineret involvering af et eller flere ekstralymfatiske organer eller området med eller uden samtidig involvering af lymfatiske regioner.

* Lymfatiske regioner er lymfeknuder, milt, thymus, Waldeyers svælgring og Peyerske plaques i tarmen.

* Hvert stadium opdeles yderligere i A (ingen almensymptomer) eller B (med almensymptomer, i.e feber, væggtab, nattesved, hudkløe)

LYMFATISKE LYMFOMER OG LEUKÆMIER

Undersøgelser, der skal foretages hos alle patienter som led i stadienddelingen:

- Anamnese:
 - Risikofaktorer for lymfom
 - Varighed og væksthastighed af lymfeknudeforstørrelse
 - B-symptomer
 - Symptomer på tryk fra lymfeknuder eller ekstralymfatisk involvering
 - Performance status
 - Konkurrerende lidelser
- Objektive undersøgelser, herunder:
 - Evaluering af alle perifere lymfeknuderegioner med dokumentering af lokalisation og størrelse af alle abnorme lymfeknuder (malignitetssuspekter lymfeknuder > 1 cm i diameter, hårde uømme og evt. loddet til hinanden, undertiden fastvokset i dybden)
 - Inspektion af Waldeyers svælgring
 - Palpation af abdomen mhp. hepatosplenomegali
 - Inspektion af huden
 - Registrering af alle palpable tumorer
- Parakliniske prøver:
 - Patoanatomisk undersøgelse
 - UL-vejledt finnåls aspirat – cytologisk undersøgelse
 - Histologisk nålebiopsi (evt. UL-vejledt) – suppleres ofte med FNAC
 - Operationspræparater – ekstirpation/knivbiopsi
 - Hæmatologi – hæmoglobin, leukocytter og differentialtælling, trombocytter
 - LDH og β_2 -mikroglobulin
 - Sænkingsreaktion hos patienter med Hodgkin lymfom
 - Evaluering af nyrefunktion – kreatinin, urinsyre, elektrolytter inkl. calcium
 - Evaluering af leverfunktionen – leverenzymmer, bilirubin, basisk fosfatase
 - Proteinelektroferase
 - Virusserologi – HIV, hepatitis B og C, EBV
- Radiologiske undersøgelser:
 - Røntgen af thorax

- CT-scanning af hals, thorax og abdomen
- FDG-PET-scanning (supplerende) – Positron Emissions Tomografi med radioaktivt fluor-deoxyglukose til påvisning af maligne lymfeknuder, stadieinddeling, behandlingsmonitorering og ved mistanke om recidiv af lymfomer.
- Ultralyd-scanning (supplerende)
- MR-scanning (supplerende)
- Knoglemarvsundersøgelse
- Lumbalpunktur med undersøgelse af liqvor – f.eks. ved generel CNS-dysfunktion eller kranienerveudfald
- Oftalmologisk undersøgelse inkl. spaltelampeundersøgelse – f.eks. ved synsforstyrrelser
- Gastroskopi – f.eks. ved gastro-intestinale symptomer
- Ekkokardiografi – f.eks. ved kardiale symptomer
- Andre supplerende undersøgelser

B-LYMFOMER

HODGKINS LYMFOM

Hodgkins lymfom er en malign lymfoproliferativ sygdom. Histologisk ses et blandet infiltrat bestående af de maligne celler – Hodgkin celler (Reed Sternberg celler) – sammen med et godartet/reaktivt betændelsesinfiltrat med små lymfocytter, neutrofile og eosinofile granulocytter, og makrofager. Sygdommen har fået navn efter Thomas Hodgkin, der beskrev tilstanden i 1832. RS-cellerne blev beskrevet 70 år senere af Carl Sternberg og Dorothy Reed.

Ætiologi og patogenese er ukendte. Epstein-Barr virus kan påvises i HRS-cellerne i ca. 50 % af tilfældene. Mononukleose spiller muligvis også en rolle. *Incidensen* er ca. 125-140 tilfælde/år. Bimodal alderfordeling med top: 15-35 år og > 50 år.

Hodgkins lymfom kan inddeles efter WHO-klassifikation i følgende undertyper afhængig af mængden og arten af neoplastiske og reaktive elementer:

- *Nodulær lymphocyte predominance (5-10 %)* – ses hos unge mænd, der ses nodulære infiltrater domineret af benigne betændelsesceller i form af lymfocytter og makrofager, hvor imellem ses HRS-celler af popkorn typen. De er mindre end klassiske HRS-celler og har polyloberede, uregelmæssige cellekerner med mindre, mere diskrete nukleoler end i de klassiske varianter. Det eneste symptom er en hævet lymfeknude. Prognosen er bedre end de andre subtyper da sygdommen er limiteret.
- Klassisk Hodgkin
 - *Nodulær sklerose (60-70 %)* – fibrøs kapsel med fibrøs opsplnitning af parenkymet i større og mindre noduli med blanding af HRS-celler og betændelsesceller. HRS-celler er af lakunar typen, der i histologiske snit ligger i små hulrum, som ligner lakuler (heraf navnet). God prognose
 - *Mixed cellularity (20 %)* – diffuse infiltrater bestående af talrige reaktive celler og mange klassiske HRS-celler af multinukleære type. Noget dårligere prognose

- *Lymfocyt-rig klassisk Hodgkin (< 5 %)* – diffust mønster med talrige små lymfocytter og makrofager sammen med få klassiske HSR-celler
- *Lymphocyte depletion (< 5 %)* – domineret af HSR-celler og kun få reaktive celler

Der er forskellige fænotypiske forskelle mellem popkorn celler og klassiske Hodgkin celler (popkorn celler: CD20+, EMA+; klassiske Hodgkin celler: CD30+, CD15+)

Det er karakteristisk for den klassiske Hodgkin, at de neoplastiske HRS-celler ofte er meget fåtallige i forhold til mængden af benigne betændelsesceller. Dannelse af kollagent bindevæv (fibrose) forekommer ved nogle undertyper. Cellerne udtrykker en lang række cytokiner og kemokiner, hvilket formentlig er årsagen til tilstedeværelsen af de mange inflammatoriske celler og fibrosen samt B-symptomer.

Makroskopisk ses uømme, gummiagtige og forstørrede lymfeknuder i en (Stadium I) eller flere regioner (på samme side af diafragma: Stadium II), hyppigst på hals og i mediastinum involvering med irritationshoste og i udtalte tilfælde inspiratorisk stridor evt. vena cava superior syndrom. Supraklavikulære og aksillymfomer er hyppige, mens lymfomer under diafragma er sjældne (begge sider af diafragma: Stadium III). Der er ofte infiltrater i milten (Stadium III), og i avanceret sygdom også i andre organer som lever, knoglemarv (5 %) og lunger (diffus involvering: Stadium IV).

Symptomer er ved avanceret sygdom:

- B-symptomer
- Smerter i involverede lymfeknuder få minutter efter indtagelse af alkohol – ved den klassiske Hodgkin
- Universel hudkløe (10-15 %) – ved den klassiske Hodgkin
- Paraneoplastiske symptomer – ved den klassiske Hodgkin:
 - Hudsymptomer
 - Infiltration i lunger med dyspnø
 - Infiltration i lever/galdeveje med icterus
 - Neurologiske symptomer
 - Nefrologisk syndrom
 - Hypercalcæmi pga. infiltration og knoglesmerter
 - Autoimmun hæmolytiske anæmi
 - Leuko- og trombocytopeni.

Undersøgelser ved udredning ved 1. kontakt:

- Anamnese: ekspositioner, herunder rejseanamnese, seksuelle vaner, dyrekontakter, feber, vægttab, nattesved, smerter i hals, kæbe, led
- Objektiv undersøgelse: er knuden øm? Er den fast eller blød, er den forskydelig i forhold til hud og underliggende væv? Er der forstørrede lymfeknuder i andre regioner? Tegn på infektion regionalt, dvs. mund, tænder, svælg, ører, regionale sygdomme i hud/hovedbund, halsvenestase, hepatosplenomegali, testis?

- Parakliniske undersøgelser:
 - Blodprøver:
 - Hæmoglobin, leukocyt + differentialtælling, trombocytter, CRP, ALAT, bas. fosfataser, LDH, creatinin, urat
 - Bakterielle prøver: streptokokker, fusiforme
 - Virale prøver: HIV, EBV, CMV
 - Protozoer: Toxoplasmose serologi
 - IgG, IgM, IgA samt M-komponent
 - hCG, alfa-₁ føtoprotein
 - Lymfeknudebiopsi

Paraklinisk ved avanceret sygdom:

- ↓ B-Hæmoglobin (reaktiv anæmi)
- ↓ S-Lymfocytter
- ↑ S-Trombocytter
- ↑ S-Sænkingsreaktion – en veletableret indikator for HL aktivitet
- ↑ S-Basisk fosfatase
- ↓ S-Albumin
- ↑ S-Ioniseret calcium

Til at bestemme sygdomsudbredningen:

- ØNH undersøgelse med fiber bronchoskopi
- CT-scanning af thorax og abdomen
- Knoglemarvsundersøgelse
- Leverbiopsi kun ved stadium I og II, hvis der er mistanke om leveraffektion i form af ↑ bas fosfatase, eller hvis billeddiagnostik giver mistanke om leveraffektion

Differentialdiagnoser:

- Reaktiv inflammation med ømme og forstørrede lymfeknuder
- Lymfeknudemetastaser fra solide tumorer
- Tuberkulose
- HIV
- Maligne lymfoproliferative tilstande

Prognosen afhænger især af stadiet på diagnose tidspunktet, god ved limeret sygdom uden almensymptomer (5 års overlevelse 80-90 %) ringere med ved mere avanceret sygdom (5 års overlevelse 40-50 %). Udvikling af myelodysplasi og sekundær leukæmi forekommer med lav frekvens i efterforløbet.

Behandlingen af nodulær lymphocyte predominance er ved stadie I og IIA uden stor tumor stråling mod den involverede region. Hvis tumor er stor → MOPP/ABV samt strålebehandling. Ved stadie III-IV (+IIB) →

MOPP/ABV suppleret med stråleterapi mod evt. rest tumor. Ved tilbagefald → højdosis kemoterapi med autolog KMT.

Behandling af klassiske Hodgkin lymfom er ved stadium I og IIA kombination af kemoterapi (ABVD) og lokaliseret strålebehandling. Ved stadium IIB og højere, alene kemoterapi (dog suppleret med strålebehandling mod evt. resttumor).

NON-HODGKINS LYMFOM OG LYMFOCYTÆR LEUKÆMI

Disse tilstande kommer af lymfocytter eller lymfoide stamceller af B- (90 %) og T-celletype (10 %). De fleste tilfælde er monoklonale og kendetegnes ved at den neoplastiske cellepopulation viser en defekt differentiering (modningsstop) med ophobning af lymfatiske celler af en bestemt kategori. De fleste udgår fra lymfeknuder, men kan også udgå fra slimhinder.

Incidensen for B-celle lymfomer og leukæmier er ca. 1400/år og for T-celle lymfomer og leukæmier ca. 100 tilfælde/år. Ætiologi og patogenese er ukendt og skyldes formentlig flere faktorer. Der kan være erhvervede genetiske ændringer: DNA repair, apoptose, cellecyklus. Visse undertyper kan have en viral genese f.eks. Adult T-celle leukæmi/lymfom (ATLL), der er positiv for human T-celleleukæmi-virus I og Burkitts lymfom, samt visse lymfomer hos patienter med immundefekt, der er positive for Epstein-Barr virus. Kronisk antigenstimulation spiller en rolle, bl.a. ved MALT-lymfomer i ventriklen, der hyppigt er associeret med helicobacter gastritis.

Symptomerne er meget varierende og helt afhængige af sygdommens lokalisation og udbredning og af de histologiske subtyper. Man skelner mellem 3 kliniske undergrupper efter lokaliseringen på diagnose tidspunktet:

- *Lymfocytær leukæmi* – infiltrater i blod og knoglemarv medførende pancytopeni og marvfortrængning.
- *Nodale maligne lymfomer* – infiltrater i lymfeknuder, milt eller andre lymfatiske organer medførende lymfadenopati og splenomegali
- *Ekstranodale maligne lymfom* – infiltrater i andre organer, hyppigst mavetarmkanalen, lunger, orbita, hud, spytkirtler, glandula thyreoidea, gonader, CNS

B-symptomer som træthed, feber, nattesved og vægttab er tegn på fremskreden sygdom.

Forløbet og prognose afhænger af den histologiske undertype og af sygdomsudbredningen (stadiet) på diagnose tidspunktet. Man skelner mellem 4 undergrupper:

- *Indolente* – follikulært lymfom, CLL, kutant T-celle lymfom, Hårcelleleukæmi, MALT-lymfom, Mb. Waldenstrøm (lymfoplasmacytært lymfom)
- *Intermediær* – Mantle cell lymfom, follikulært lymfom
- *Aggressive* – diffust storcellet B-cellelymfom, anaplastisk storcellet lymfom
- *Meget aggressive* – ALL (B- og T-celler), Burkitt lymfom

Behandlingen er lokal strålebehandling ved langsom voksende lymfomer. Til større lymfomer gives cytostatika chlorambucil i kombination med prednisolon. Supportiv behandling dvs. infektionsbehandling, smerte- og kvalmebehandling, transfusion, væske- og elektrolytkorrektion, spiller en helt afgørende rolle ved gennemførelse af intensive cytostatiske regimer. Ubehandlet er forløbet dødeligt.

FOLLIKULÆRT LYMFOM

Follikulært lymfom er et langsomt voksende (indolent) lymfom bestående af B-lymfocytter, der ligner normale kimcenterceller, dvs. en blanding af store celler (centroblaster) og små celler (centrocytter). Den udgør 20 % af alle NHL.

90 % af follikulære lymfomer har *translokationen* $t(14;18)$ mellem immunglobulingenerne på kromosom 14 og anti-apoptotiske intracellulære protein bcl-2 på kromosom 18, som medfører overekspression af bcl-2 og dermed forlænget overlevelse af cellen. *Immunhistokemisk* udtrykker lymfomcellerne CD20+, CD5-, CD10+, CD23-, bcl-2+. IgM er udtrykt på hovedparten af dem, resten IgG.

Apoptose-relaterede gener: bcl-2

- Grundlæggende medlem af bcl-2-familien
- Opreguleret i 85 % af follikulære lymfomer
- Forårsaget af $t(14;18)$
- Hæmmer bax' proapoptotiske funktion
- Beskytter mod apoptose
- Medfører akkumulation af lymfocytter

Incidensen er 300 nye tilfælde/år i DK med medianalderen ca. 59 år.

Infiltraterne er helt eller delvis follikulære og består af en blanding af små celler med uregelmæssige cellekerner (centrocytter) og store celler med vesikulære cellekerner med en eller flere nukleoler (centroblaster). Man skelner mellem forskellige grader (I-III) afhængig af antallet af centroblaster:

- Grad I: < 5 centroblaster (god prognose)
- Grad II: 5-15 centroblaster
- Grad III: > 15 centroblaster (ringe prognose)

Sygdommen er indolent, men ved diagnose tidspunktet ofte dissemineret med maligne celler i lymfeknuder, knoglemarv, blod og andre organer.

Paraklinisk:

- Ved knoglemarvsindvolvering – anæmi, trombocytopeni og neutropeni
- Ved transformation til diffust storcellet B-celle lymfom – ↑ P-LDH
- ↑ P-Urat

Patienter kan være *asymptomatiske i de fleste tilfælde*. De fleste tilfælde har et langvarigt forløb med en median overlevelse på 7 år. Ved lokaliseret sygdom behandles de med strålebehandling. Ved dissemineret sygdom afventer man med at starte behandling da man ikke opnår bedring i overlevelsen ved at starte behandling lige efter diagnosen. Ved tilstedeværelse af B-symptomer, tryksymptomer fra lymfeknuderne eller truende organpåvirkning (lunger, pleura, CNS eller knogler), påvirket knoglemarvsfunktion, hurtig progression med stor tumorbyrde starter man behandling med kombination af rituximab og kemoterapi.

Patienter med grad III skal behandles som diffust storcellet B-celle lymfom. Mini knoglemarvstransplantation er lovende som kurativ behandling.

Den kan transformeres ofte til diffust storcellet B-lymfom hos 30 % i løbet af de første 10 år. Transformation mistænkes ved fornyet sygdomsprogression, udvikling af B-symptomer, ved samtidig ↑ LDH eller hastig vækst af lymfeknuder samt ved udvikling af ekstranodal sygdom i f.eks. lunger, pleura, CNS eller knogler.

MARGINALZONE LYMFOM

Det drejer sig om en gruppe lymfomer, hvis celler udgår fra marginalzonen i de sekundære lymfoide follikler. De udgør ca. 5 % af alle NHL. Den omfatter flere typer:

- MALT – skyldes Helicobacter infektion (65 %)
- Den splenisk form – skyldes hepatitis C (25 %)
- Den nodale form (10 %)

Cellerne består af små lymfocytter, marginalzone-lignende B-celler, monocytoide B-celler og plasmaceller. Tumorcellerne udtrykker CD19, CD20, CD22 og CD79a og overflade immunglobiner.

De fleste patienter er asymptomatiske og har lokaliseret sygdom, 1/3 har multifokal involvering og 20 % har samtidig involvering af knoglemarven.

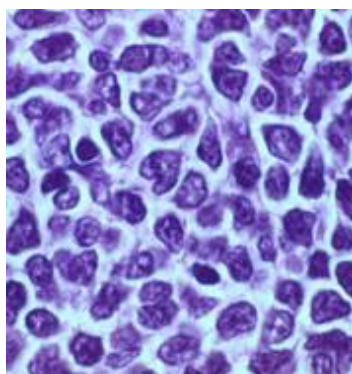
Ved MALT lymfon kan der opnås hos ca. 80 % remission med eradikationsbehandling. Ved fremskreden sygdom behandles MALT med strålebehandling ved lokaliseret sygdom eller med Rituximab og kemoterapi ved dissemineret sygdom.

Ved den splenisk form iværksættes behandling med α-interferon og evt. ribavirin, som kan inducere en vis grad af remission. Ved den nodale form samme behandling som ved follikulære lymfomer.

Ca. 10 % kan transformeres til diffust storcellet B-celle lymfom.

MANTLE CELLE LYMFOM

Den udgør ca. 6 % af NHL, svarende til ca. 50 nye tilfælde/år og er forårsaget af *en reciprok transformation t(11;14)(q13;q32)* mellem cyklinD1-genet på kromosom 11 og IgH-genet på kromosom 14 med overekspression af cyklinD1.



Lymfeknudens normale arkitektur erstattes af monomorfe små til mellemstore lymfocytære celler med irregulære kerner, morfologisk mest beslægtet med centrocytter. CD20+, CD5+, CD10, CD23-, cyklin D1+.

Har en dårlig prognose.

Incidensen er 40 nye tilfælde/år, ses hos ældre.

Symptomer ved stadie IV:

- Knoglemarvsinvolvering
- Pancytopeni: anæmi, trombocytopeni og neutropeni
- Universal lymfeknudesvulst
- Splenomegali
- Ekstranodal involvering af mavetarmkanalen
- B-symptomer: vægttab, nattesved og træthed

Paraklinisk ved stadie IV:

- ↓ B-Hæmoglobin
- ↓ S-Leukocytter
- ↓ S-Trombocytter
- ↑ S-LDH
- ↑ S-Urat

Patienter < 66 år tilbydes primær *behandling* med kemoimmunterapi som både bør indeholde CHOP-komponenter (cyclofosamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon) og højdosis cytosar i kombination med rituximab efterfulgt af højdosis-behandling med stamcellestøtte.

Patienter > 66 år tilbydes samme behandling, dog uden højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, eller behandles palliativ med kombinationen af rituximab, fludarabin og cyclofosamid.

DIFFUST STORCELLET B-CELLE LYMFOM

Her ses diffuse proliferation af maligne B-lymfocytter som er mindst dobbelt så store som normale lymfocytter. Den er en af de hyppigste undertyper af malignt lymfom, der sammen med follikulært lymfom udgør 60 % af alle tilfælde af NHL. Sygdommen er hyppig, ca. 300 tilfælde/år, ses i alle aldersklasser, hyppigst hos ældre og midaldrende.

Diffust storcellet B-celle lymfom er en heterogen gruppe, forskellige prognostiske undertyper kan påvises ved fænotypisk/genotypisk undersøgelse, f.eks. overekspression af anti-apoptose proteiner som bcl-2: t(14;18) (30 %) og inaktivering af tumorsuppressor gener som p53 dårligere prognostiske indikatorer. Hos 10 % forekommer translokation af c-MYC der er karakteriseret ved Burkitt lymfom. Ekspression af bcl-6 og CD10 har en favorable prognostisk betydning. De er positive for CD19, CD20, CD22 og CD79a. Forskellige prognostiske grupper kan også påvises på mRNA niveau ved undersøgelse med microarrays.

Histologisk ses diffuse infiltrater bestående af en blanding af centroblaster og immunoblaster med begge to vesikulære kerner med nukleoler og mitoser. Infiltrater er hyppigst nodale men ekstranodale tilfælde forekommer også bl.a. i muskulatur, bløddele og gonader. En speciel variant ses i mediastinum. Forløbet er aggressivt, men varige remissioner ses hos ca. 40 % af patienterne.

Sygdomstegnene opstår via et samspil mellem sygdommens lokalisation og almensymptomer. Lokalisationen kan medføre dyspnø pga. tumortryk på bronkier og bronkioler i mediastinum, mavesmerter pga. tumortryk i abdomen eller hovedpine og adfærdsændring pga. tumortryk i hjernen. Ved spredning til CNS ses hovedpine, konfusion, syns- eller taleforstyrrelse, paræstesier og parese. Ekstranodal lokalisation er i hud, skjoldbruskkirtel, knogler, mavesæk, tyndtarm, bryst og testis. Symptomer kan spænde fra ingen til betydelige B-symptomer, hvor ca. 50 % af patienterne har B-symptomer ved diagnose tidspunktet.

Behandlingen bliver valgt efter sygdomsstadie og risikoprofil. Behandlingen er CHOP hver 3. uge (i alt x 6-8 kure) efterfulgt af strålebehandling på den lokaliseret sygdom og ved avanceret sygdom med CHOP eller CHOEP efterfulgt af strålebehandling mod evt. restlymfom. Tillæg af rituximab til CHOP kan medføre en forbedring på ca. 12 %. Ved CNS-involvering suppleres med behandling intrathecal profylakse med MTX. Helbredelse ses hos 95 % af patienterne med helt lokaliseret tumor og < 20 % af patienterne med meget stor tumorbyrde.

BURKITT LYMFOM

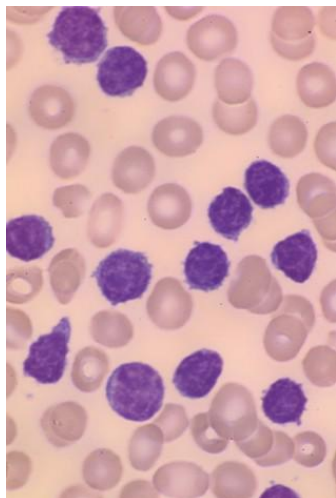
Denne sygdom er et aggressivt B-celle lymfom med en meget høj vækstrate. I 80 % af tilfældene foreligger *translokation t(8;14)* hvorved protoonkogenet c-MYC fusioneres med IgH-genet med øget ekspresion af c-MYC. Der er også forekomsten af translokation mellem c-myc-onkogenet på kromosom 8 immunglobulin-generne på kromosom 2 eller 22.

I endemiske områder ses sygdommen hos børn, ofte i kæben eller andre ansigtsknogler. Sporadiske tilfælde er sjældne, ses i alle aldersklasser og forekommer med øget hyppighed hos patienter med immundefekt syndrom og optræder hyppigt i abdomen og/eller i gonader. Sygdommen kan sprede sig til bla. blod, knoglemarv og CNS. Næsten alle endemiske og 50 % af sporadiske tilfælde er positive for EBV.

Cellerne har en karakteristisk fænotype: CD20, CD79a+, Cd34-, TdT, CD10+, bcl-2-. Infiltraterne er diffuse og består af mellemstore celler med rigeligt basofilt cytoplasma. Cellerne har ofte regelmæssige kerner med flere mindre nukleoler og mange mitoser. Der er tit et såkaldt *starry sky*-mønster (stjernehimme) med talrige, reaktive makrofager mellem de neoplastiske celler.

Lymfomet lokaliseres oftest ekstranodulært. Den sporadiske form er lokaliseret til abdomens organer, knoglemarv, pleura med ekssudat, CNS, perifere lymfeknuder, pharynx, testikel og brystvæv. *Symptomerne* er bestemt af sygdommens lokalisation f.eks. ved abdominal lokalisation er den kvalme, opkastning, abdominalsmerter og ofte ændrede afføringsvaner.

Sygdommen har ubehandlet et hyperakut, hurtigt forløb. *Behandlingen* er kortvarig, intensiv kombination af cytostatika uden stamcellestøtte. CNS behandling gives profylaktisk. Varige remissioner ses hos ca. 50 % af patienterne.

B-CELLE KRONISK LYMFATISK LEUKÆMI (B-CLL)

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er den hyppigste form for leukæmi hos voksne i de vestlige lande. Det drejer sig om klonal proliferation med dominans af små runde B-lymfocytter med sparsomt til moderat cytoplasma og regelmæssige runde cellekerner i blod, knoglemarv og lymfeknuder, der udtrykker CD20+, CD5+, CD23+, CD10-. Patienter med CLL har et lymfocytaltal i blodet på over $5 \times 10^9/l$ og har et hyperplastisk marv med mindst 40 % lymfocytter. Der forekommer også aleukæmiske varianter (B-SLL) med isolerede infiltrater i lymfeknuder eller milt forekommer, men er sjældne.

Incidensen er ca. 300 nye tilfælde/året i Danmark. 2/3 af patienterne er mænd. Medianalderen er ca. 65 år.

Ætiologien er ukendt, men *deletion på den korte arm af kromosom 17* (20 %) (dårlig prognose) og *deletion af den lange arm af kromosom 13* (50 %) (god prognose) er hyppige (den omfatter deletion af MiRNA-generne der normalt nedregulerer Bcl-2). Trisomi 12 (20 %) og deletion på den lange arm af kromosom 11 ses også og har en intermedier prognose. Den maligne transformation forekommer i tidlige forstadier, formentlige i pre-B-lymfoblaster. Den genetiske defekt bevirker, at pre-B-lymfoblasterne kan uddifferentiere til modne lymfocytter, men de kan ikke reagere på en antigenstimulus og ikke danne terminalt differentierede plasmaceller og memory-celler.

B-CLL lymfocytter er små med en kromatintæt rund kerne med små til utydelige nukleoler, og varierende mængde cytoplasma fra sparsomt til moderat. Der ses ofte også lidt større lymfoide celler med nukleoler, de såkaldte prolymfocytter. Knoglemarven kan vise udbredte, diffuse infiltrater eller infiltraterne kan være mere beskedne, nodulære og/eller interstitielle. Udbredt marvinfiltration er en dårlig prognostisk indikator.

B-CLL er indolent, langsomt progredierende. Patienterne har typiske moderat splenomegali, moderat forstørrede lymfeknuder i flere regioner, samt tegn på marvfortrængning med anæmi, trombocytopeni og neutropeni. Træthed, nattesved og væggtab ses hos 15-20 %. Nogle udvikler en humoral immundefekt pga. nedsat plasmaceller og dermed lave immunglobulinkoncentrationer (hypogammaglobulinæmi) medførende hyppige øvre og nedre luftvejsinfektioner (virus og bakterier) samt øget forekomst af autoimmunitet, f.eks. autoimmun hæmolytisk anæmi og immunologisk betinget trombocytopeni (ITP). Der ses arthritis urica som følge af øget celleomsætning. Påvirket nyrefunktion, podagra, galdesten. Richter-transformation ses i 2-5 % tilfældene til storcellet lymfom, prolymfocytær leukæmi eller sjældnere Hodgkins lymfom.

Der findes 3 stadier:

- A. Normalt hæmoglobin, normale trombocytter og normale neutrofile granulocytter. Ingen generende lymfeglandelsvulst og højst 2 glandelregioner med abnormt store lymfeglandler
- B. Normalt Hæmoglobin, normale trombocytter og normale granulocytter, abnormt store lymfeglandler i mere end 2 regioner. Eventuelt hypermetabolisme

C. Anæmi (hæmoglobin < 6,2 mM/L) og/eller trombocytopeni (< 100 x 10⁹/L) som ikke er immunbetinget. Marv domineret af CLL celler.

Differentialdiagnoser:

- Marginal zone lymfom
- Mantle celle lymfom
- Follikulært lymfom
- B-celle prolymfocyt leukæmi
- Hårcelle leukæmi
- Lymfom leukæmi

Patienter med stadie B skal kun behandles hvis de har subjektive gener. Patienter med stadie C med knoglemarvsfortrængning skal behandles. Ofte er det disse symptomer der fører patienter til lægen. Man behandler symptomer ofte forårsaget af hæmolytiske anæmi samt infektioner.

Selve CLL kan ikke kureres i øjeblikket. *Behandlingen* omfatter ved avancerede sygdom kemoterapi med chlorambucil og prednisolon (specielt ved hæmolyse). Ved utilstrækkelige effekt anvendes Fludarabin og Cladribin (optages selektivt i lymfoide celler) og alkylere midler (Cyklofosamid). Ved resistens anvendes monoclonale antistoffer Rituximab (MabThera) eller Alemtuzumab (MabCambeth). Enkeltstof alkylere behandling som f.eks. leukeran reserveres til ældre patienter med dårlig prognose. Hvis sygdommen forværres trods flere serier behandling, kan mini knoglemarvstransplantation komme på tale, hvor man kan opnå graft-versus-leukæmi effekten.

Prognostisk gunstige faktorer for sygdommen:

- Hypermutteret (> 2 % somatiske mutationer) IgH
- Deletion 13q

Prognostisk ugunstige faktorer for sygdommen er:

- Umuteret immunoglobulin tunge kæde gen
- Ekspresion af ZAP70
- Deletion af kromosom 11q og 17p

B-CELLE PROLYMFOCYTÆR LEUKÆMI (B-PLL)

B-celle neoplasi er en aggressive variant af CD52 og FMC7-positive B-CLL. Den udgår fra B-prolymfocytten og inddrager knoglemarv, blodet og milten. De hyppigste kromosomforandringer er 13q14- og 11q23-deletioner samt der påvises hyppigst p53-abnormitet.

Der er lymfocytose og betydelig splenomegali. Der er ingen særlig lymfeknudeforstørrelse. De fleste søger læge pga. træthed, vægttab, nattesved og milttryk. Promyelocytterne udgør mindst 55 % ved B-PLL i modsætning til ved CLL, hvor de udgør 11-55 %.

Paraklinisk ses hastigt stigende lymfocytstal $> 1000 \times 10^9/l$. Anæmi og trombocytopeni ses hos 2/3.

Behandlingen er purin-analogholdige regimer, der kan medføre respons i ca. ½ af tilfældene. Rituximab er lovende. Ellers er sygdommen uhelbredelig.

HÅRCELLELEUKÆMI

Denne er en sjælden neoplasi af FMC7-positive små B-lymfocytære celler med oval kerne og rigeligt cytoplasma med fine cytoplasmaudløbere som ligner hår, heraf navnet. HCL infiltrerer knoglemarv medførende fibrose (dry-tap) og miltens røde pulpa. Kromosomerne 5, 7, 12 og 14 er hyppigst involverede, hvor kromosom 5 hos 40 % af patienter.

Incidensen er 2 % af alle voksen-leukæmier (25 tilfælde/år) med debutalderen 40-60 år.

Symptomerne er varierende fra asymptomatiske til pancytopeni og splenomegali. Leveren er palpabel hos ca. 20 %. Træthed, nattesved, hyppige infektioner og abdominale tryksymptomer. Almentilstanden er som regel god. Beskedne palpable lymfeknuder svulst er sjælden.

Paraklinisk:

- ↓ S-Hæmolgobin
- ↓ S-Trombocytter
- ↓ S-Leukocytter
- ↑ S-LDH
- ↑ S-Urat

Knoglemarvsbiopsi og -aspiration er indiceret med undersøgelse af cytomorfologi, immunfænotype med stærk ekspresion af CD103, som er specifik for HCL, CD22 og CD11c samt påvisning af den karakteristiske reticulinfibrose.

Behandling med interferon, purinanaloger 2-DCF eller 2-chlorodeoxyadenosin (100 % remission hos 75-85 %) og rituximab kan medføre langvarig remission.

AKUT LYMFOBLASTÆR LEUKÆMI (ALL)

ALL skyldes malign transformation af umodne B- eller T-lymfocytforstadier i knoglemarven, ofte også i blodet. Hos voksne er 75 % B-lymfocyt-deriverede, mens 25 % udgår fra T-lymfocytforstadier. Man kender ikke årsagen til sygdommen, men en mutagen påvirkning i miljøet menes at være udløsende årsag til udvikling af sygdommen som følge af f.eks. onkogen-opregulering og/eller bortfald af tumorsuppressor proteiner. Eksposition for f.eks. benzen og stråling øger risiko for udvikling af ALL.

Der er 80-100 nye tilfælde/år hos voksne. En høj incidens findes hos børn < 15 år. Den er sjældnere hos unge voksne, men herefter svagt stigende med alderen. Medianalderen ved diagnose er ca. 60 år.

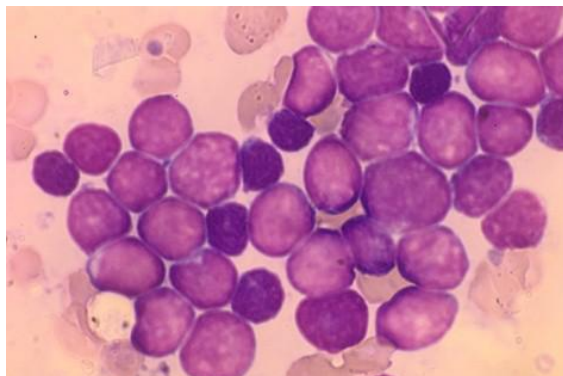
Lymfoblaster adskiller sig morfologisk fra myeloblaster ved AML ved at være mindre, mere runde, med mere sparsomt cytoplasma og altid uden granula. De er dobbelt så stor som den normale lymfocyt. Lymfoblaster indeholder karakteristiske cellerkerner med åben kromatintegning og en eller flere små nukleoler. Cellekernerne er ofte ensartede, runde, men kan også være større og mere uregelmæssige. Knoglemarven er oftest hypercellulær og domineret af lymfoblaster, men hypocellulær ALL og marv med fokal eller diffus nekrose forekommer også.

Tilfælde med infiltrater udenfor knoglemarven er B-celle lymfoblast lymfom (B-LB), hvor der ses infiltrater i andre organer f.eks. hud, gonader, knogler, mediastinum og CNS.

ALL inddeles i 2 undergrupper:

- B-celle akut lymfoblastær leukæmi
- T-celle akut lymfoblastær leukæmi

Adskillelsen beror på immunfænotypisk undersøgelse af de neoplastiske celler. Ved T-ALL er de neoplastiske celler positive for stamcellemarkører (TdT+, CD34+) og T-celleantigener (CD 2, 3, 5 og 7) og negative for B-celleantigener (CD79, CD20). CD10+, CylgM+/-.



Lymfoblaster og lymfocytter

Sygdommene har samme manifestationer bortset fra T-ALL har hyppigere infiltrater i mediastinum. Generelt er der B-symptomer. Man ser feber pga. granulocytopeni, træthed og dyspnøe pga. anæmi og blødningstendens pga. trombocytopeni. Der er palpable perifere lymfeknuder samt hepatomegali, sjældent milten. Tonsilsvult, stomatitis med belægninger og herpesinfektion ses hyppigt. CNS-involvering forekommer ved debut hos ca. 7 % og bekræftes vha. lumbalpunkturen, hvor der findes lymfoblaster. Det viser ved f.eks. hovedpine og kranienerveudfald. De har også knoglesmerter pga. malign ekspansion i marven.

Paraklinisk:

- ↓ B-Hæmoglobin
- ↑ S-Lymfoblaster
- ↓ S-Trombocytter
- ↓ S-Granulocytter
- ↑ S-LDH
- ↑ S-Urat

En del patienter har næsten ingen blaster i blodet, såkaldt *aleukæmisk akut lymfoblastær leukæmi*.

Ubehandlet er forløbet letalt inden for måneder. Prognosen afhænger af alder, remissionsstatus efter induktionskemoterapi, leukocyttal ved debut, samt ikke mindst de cytogenetiske forandringer og markørundersøgelsen. Hos børn er langtidsoverlevelsen 70 % varierende med risikogruppen fra 60 til 100 %. Hos voksne bliver kun 30-40 % langtidsoverlevende.

Behandlingen omfatter multikemoterapiregimer med induktionsbehandling, konsoliderende terapi og endelig en langvarig vedligeholdelsesbehandling. *I modsætning til AML gives her højdosis steroid (Prednisolon).* Vinkristin, Asparaginase, højdosis Methotrexat og CNS-profylakse gives (intratekal MTX eller CNS-bestråling). Yngre patienter tilbydes allogene stamcelletransplantation.

T-LYMFOMER

PERIFERT T-CELLE LYMFOM, USPECIFICERET

T-celle lymfom er den hyppigste af T-celle lymfomerne og udgør 4 % af alle tilfælde af malignt lymfom og ca. ½ af alle T-celle lymfomer i Danmark og i den vestlige verden. Gennemsnitlig alderen er ca. 55 år.

Histologisk består af et billede af varierende og diffuse infiltrater af mellemstore til store celler med uregelmæssig pleomorfe cellekerner. Der udtrykkes bl.a. CD30 og cytotoxiske proteiner i de store celler, ingen ALK.

Der er almensymptomer og ↑ LDH. Patienterne har involvering af perifere lymfeknuder og ekstranodal involvering svarende til knoglemarv, mavearmkanal, lever og hud. Flertal af patienter har stadie IV ved diagnosetidspunktet (60 %). Prognosen er langt dårligere end for de aggressive B-celle lymfomer, da 50 % dør i det første år efter diagnose.

Behandlingen kan bestå af CHOP eller CHOEP, der er udviklet til diffus storcellet B-celle lymfom.

ANGIOIMMUNOBLASTISK T-CELLE LYMFOM

Et perifert T-celle lymfom kendetegnet ved et polymorft infiltrat med proliferation af blodkar og follikulære dendritiske celler. Lymfeknudens arkitektur er delvis helt udslettet. Der ses et diffust infiltrat af små til mellemstore atypiske lymfocytter med blegt cytoplasma. De abnorme lymfocytter er blandet med små, reaktive lymfocytter, eosinofile granulocytter, plasmaceller og makrofager. De follikulære dendritceller er øget, som er karakteristisk for sygdommen.

Den udgør ca. 15 % af alle T-lymfomer i Danmark og repræsenterer ca. 2 % af alle tilfælde af NHL.

Patienterne debuterer typisk med generel lymfeknudeforstørrelse, feber, vægttab, hududslæt og kløe. Sygdommen medfører immunkompleksdannelse, hvorved der oftest udvikles autoimmune manifestationer. Der er typisk arthritis, pleuræksudat, immunbetinget hæmolyse (Coombs-positiv) og hyppige infektioner.

Paraklinisk findes polyklonal hypergammaglobinæmi og ↑ P-LDH.

Forløbet er aggressivt. *Behandlingen* er samme som diffus storcellet B-celle lymfom.

STORCELLET ANAPLASTISK T-CELLE LYMFOM

Et T-celle lymfom, som består af lymfoide celler med rigeligt cytoplasma og pleomorfe cellekerner. Udgør ca. 3 % af alle NHL hos voksne, hos børn er andelen ca. 30 %. Lymfomet er associeret med translokation mellem ALK-genet på kromosom 2 og NPM-genet på kromosom 5 med produktion af et konstitutivt aktivt fusionsprotein, *NPM-ALK* (påvist ved immunhistokemisk undersøgelse for ALK, translokation påvises med FISH), der fungerer som et onkoprotein med betydning for patogenesen.

Sygdommen forekommer sjældent, og optræder hyppigst hos børn og unge.

Det histologiske billede er varierende med diffuse og sinusoidale infiltrater af anaplastiske lymfomceller med meget rigeligt cytoplasma og en eller flere forstørrede, pleomorfe cellekerner med fremtrædende nukleotider og mange mitoser. Såkaldte Hall-mark celler med multinukleære, hesteskoformede cellekerne og eosinofile inklusioner i Golgi-regionen er meget karakteristiske. Cellerne er positive for CD30, og ofte for EMA. Ekspressionen af T-celle antigener varierer meget, men de fleste tilfælde positive for cytotoxiske proteiner (TIA-1, perforin, granzym B).

Symptomer: Sygdommen præsenterer sig nodalt og ekstranodalt, herunder hyppigt i hud, i abdomen, bløddelsvæv, lunger og lever og knogler. Der er almensymptomer. Involvering af mavetarmskanalen og CNS er sjældent.

Behandlingen er samme som diffus storcellet B-celle lymfom.

EKSTRANODAL NK/T-CELLE LYMFOM

En EBV-relateret lymfomtype, hvor tumorcellerne i de fleste tilfælde imiterer NK-celler, mens et mindretal primært udviser karakteristika som cytotoxiske T-celler. Tumorfiltrat er typisk angiocentrisk med nekrose og vaskulær infiltration. Der kan være et varierende antal makrofager med ledsagende hæmfagocytose. Immunfænotypisk er tumor positiv for CD56 og for cytotoxiske proteiner. CD3ε findes i cytoplasmaet.

Næsekaviteten er den hyppigste lokalisering. Tumoren ses desuden i orbita, bihuler, nasopharynx, gane og larynx. Kranienerven kan medinddrages, men CNS-involvering er yderst sjældent. EBV er positiv i alle tilfælde. Sygdommen kan udvikle sig til systemisk lymfom, som kan involvere alle organer, typisk hud, tarm og testis. Sygdommen er progredierende med en overlevelse på få uger til få måneder.

Patienterne behandles typisk med CHOP eller CHOP kombineret med strålebehandling.

KUTANE T-CELLE LYMFOMER

MYCOSIS FUNGOIDES (MF) OG SÉZARYS SYNDROM (SS)

T-celle lymfomer der debuterer i huden. Sygdommene er sjældne, og forekommer næsten udelukkende hos 55-60 årige.

MF er en langsom forløbende sygdom, der starter med hudkløe og eksemnignende pletter og plaques. Med tiden progredierer den til hudtumorer og sprede sig til lymfeknuder og andre organer. Transformation til et storcellet T-celle lymfom ses hos ca. ¼ af patienterne i tumorstadiet.

SS er en dissemineret sygdom, med mere aggressivt forløb, med generaliserede hudinfiltrater i form af erythrodermi kombineret med lymfadenopati og neoplastiske celler i blodet. Symptomerne er svær hudkløe, udtalte hudgener, og manglende temperaturregulation med kuldsår er typisk.

Patienter har universal erythrodermi, alopeci, negledystrofi og hyperkeratose og fissurer i håndflader og fodsåler.

Ved begge sygdomme undersøges blodet for forekomst af sézary celler. Ved *MF* findes grupper af neoplastiske lymfocytter i epidermis kaldet Pautrier abscesser og er meget karakteristiske for sygdommen. Ved *SS* findes sézary celler i blodet. Ved begge sygdomme ses maligne infiltrater i lymfeknuder, mens knoglemarvsinvolvering er sjælden.

Behandlingen for begge er systemiske og lokal. Ved lokal behandling drejer det sig om steroidcreme, PUVA (psoralen med UVA-bestråling) eller elektronbestråling. Systemisk behandling flere slags: se s. 1877 i Medicinsk Kompendium.

.....