

Laboratoriolääketiede, syksy 2024  
Seminaari LAB5  
Vastauksia

Anna palautetta kurssista tiedekunnan uuden palautejärjestelmän kautta (valitse laboratoriolääketiede):

<https://link.webropol.com/s/utu-opintojaksopalaute-laaketiede>

## LAB5: HEMATOLOGISET POTILASTAPAUKSET, VASTAUKSIA

### Tapaus 1

35-vuotias nainen tulee vastaanotollesi useita kuukausia jatkuneen väsymyksen vuoksi. Ei säännöllistä lääkitystä, ei tupakoi, alkoholia käyttää kohtuullisesti. Potilas on kalpea. Pulssi 80/min, RR 120/70. Ei muita erityisiä kliinisiä löydöksiä.

Tutkimus	Tulos	Viitearvot
B-Hb	95 g/l	117 – 155 g/l
B-Hkr	0.29	0.35 – 0.46
B-Eryt	4.0 x 10 <sup>12</sup> /l	3.9 – 5.2 x 10 <sup>12</sup> /l
E-MCV	73 fl	82 – 98 fl
E-MCH	24 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	5.1 x 10 <sup>9</sup> /l	3.4 – 6.2 x 10 <sup>9</sup> /l
B-Trom	355 x 10 <sup>9</sup> /l	150 – 360 x 10 <sup>9</sup> /l

- Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?
- Mistä ne voivat johtua?
- Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?

[Lääkärin käsikirja: Aikuisten anemian selvittely](#)

[”Mitä kertoo verenkuva”](#) (Suomen Lääkärilehti 36/2010, s. 2957-9)

#### Oppimistavoitteet

- perusverenkuvan tulkinta
- mikrosyttärisen anemian syyn selvittelyyn käytettävien lab.kokeiden tilaaminen ja tulkinta

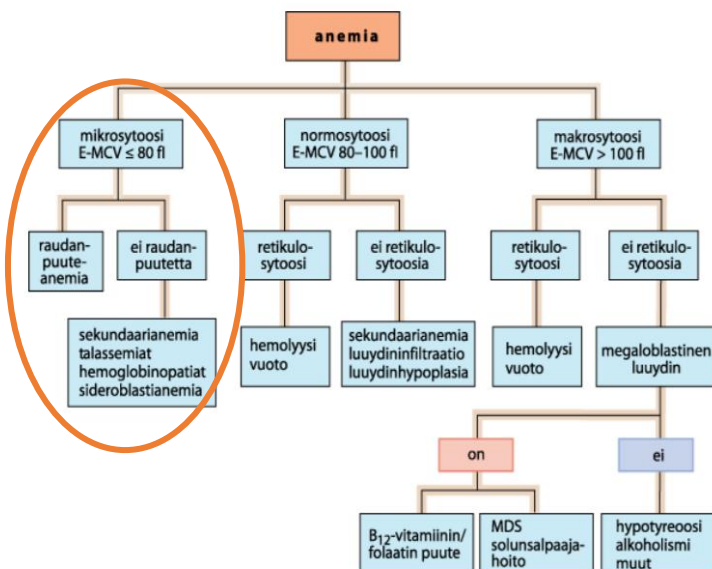
---

#### Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?

Potilaalla on mikrosyyttinen (matala MCV, punasolut pieniä) hypokrominen (matala MCH, punasolut kalpeita) anemia (matala Hb)

#### Mistä ne voivat johtua?

- raudanpuuteanemia (selvästi yleisin mikrosyttisen anemian syy)
- talassemiat
- hemoglobinopatiat (esim. sirppisoluanemia)
- sekundaarianemia eli tulehdusanemia



**Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?**

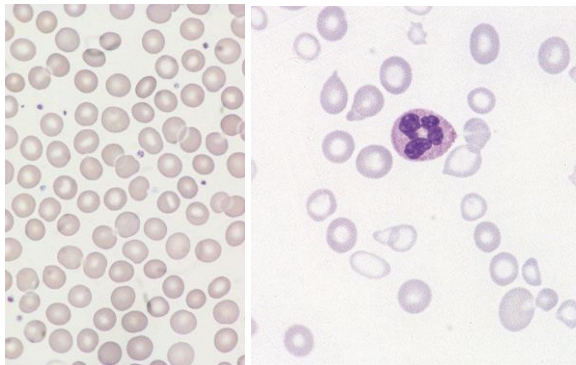
**- raudanpuuteanemia?**

- Plasman ferritiini (**P-Ferriit**)
  - raudan varastomuoto
  - pitoisuus on matala raudanpuutteessa
    - terveillä henkilöillä päätösraja välillä 12-30 µg/l eri lähteistä riippuen
  - Huom. akuutin faasin proteiini, pitoisuutta nostavat esim. infektiot ja solutuho
    - Matala pitoisuus = raudanpuute
    - Viitealueella oleva pitoisuus ei varmuudella poissulje raudanpuutetta, jos potilaalla samanaikaisesti esim. infektio.
- Plasman transferriniireseptori (**P-TfR**)
  - Transferriniireseptoreita on kaikkien tumallisten solujen pinnalla, mutta kaikkein eniten kypsyvien punasolujen pinnalla.
  - Välittää transferriniin sitoutuneen raudan kulun solukalvon läpi solun sisälle.
  - Raudanpuute lisää reseptorien määrää solujen pinnalla = P-TfR-pitoisuus suurenee
  - Pitoisuus suurenee myös lisääntyneen erytropoieesin yhteydessä
    - tällöin E-Retik koholla, esim. hemolyyttinen anemia, talassemia, sirppisoluanemia.

- Raudanpuutteen syy on aina selvitettävä ja mahdollisuuksien mukaan hoidettava!
  - Tällä potilaalla taustalla voisivat olla esim. runsaat kuukautiset, mahahaava tai esim. keliakia
- Katso Lääkärilehden 8/2019 s. 476-78 artikkeli "[Raudanpuute ilman anemiaa](#)"
- Jos ei raudanpuutetta → enemmän tutkimuksia ja pohdintaa sen mukaan mitä epäilee / tilanteen seuranta
  - talassemiat ja hemoglobiinivariantit, jos etninen tausta yhtään voi sopia niihin
    - Huom. näissä MCV ja MCH olleet "aina" matalat → vertaa vanhoihin tuloksiin
    - **B-Hb-Fr** ja samalla tilataan **B-Morfo**
    - Talassemiat ja Hb-variantit
      - normaalin globiiniketjun synteasihäiriöitä, talassemioissa normaalien globiiniketjujen tuotanto on häiriintynyt ja hemoglobiinivarianteissa/hemoglobinopatioissa globiinimolekyylillä on rakenteeltaan poikkeava.
      - äärimmäisen harvinaisia suomalaisessa väestössä, mutta tärkeää muistaa Välimeren, Aasian ja Afrikan maista tulleilla.
      - Verenkuvassa mikrosytoosia, hypokromasiaa, maalitaulu- eli target-soluja, basofiilipilkkuisia punasoluja ja lisääntynyt polykromaattisten solujen osuus.
      - Hb-taso voi olla normaalikin, riippuu taudin vaikeusasteesta.
      - Usein nähdään hemoglobiinitasoon nähden korkea punasolujen määrä (B-Eryt) ja mahdollisesti retikulosytoosia.
      - Diagnostiikassa käytetään ensisijaisesti hemoglobiinin fraktiotutkimusta (**B-Hb-Fr**).
      - [Duodecim: Mitä suomalaisen lääkärin tulee tietää talassemioista?](#)
  - tulehdusanemia
    - **hemoglobiinin seuranta?**
      - Hb hieman matala → perussairauden etsiminen
      - Hb laskee koko ajan → vakavampi syy
    - Voi olla mikrosyyttinen, useammin kuitenkin normosyyttinen (ks. tapaus 3)
  - **hemolyysikokeet** (ks. tapaus 3)
  - **Retikulosyytit** (E-Retik)
    - jos normaali → tuskin kyseessä vakava tuotannollinen syy
- Muut mahdolliset anemian jatkotutkimukset:
  - Luuydintutkimusta tarvitaan pelkän anemian selvittelyssä harvoin. Elleivät täydellinen verenkuva, ferritiini-, transferriniireseptori-, B12-vitamiini- ja

seerumin folaattiarvot sekä hemolyyssikokeet selvittää anemian etiologiaa eikä potilaalla ole mitään kroonista anemiaa selittävää yleissairautta, luuydintutkimus on tarpeen.

- **Luuytimen aspiraationäyte (Bm-Aspir)**
  - voi auttaa, mutta jos tuotanto normaalia ja muissa solulinjoissa ei poikkeavaa niin yleensä ei näy mitään suurta poikkeavaa
  - mikroskoopissa tutkitaan luuytimen morfologia mukaan lukien rautavärijäys
  - Tutkimuksen kuuluu myös veren sivelyvalmisteen tutkiminen.
  - Tehdään, jos muuten ei päästä diagnoosiin.
- Veren sivelyvalmiste (B-Morfo)
  - Ei ensilinjan tutkimuksena. Voidaan käyttää apuna lähinnä raudanpuutteen ja talassemioiden erotusdiagnostiikassa ja tässäkin tarkoituksessa tutkimus lähinnä suuntaa antava.
  - Raudanpuutteessa punasolut pienikokoisia ja kalpeita (kts. oheinen kuva oikealla, vasemmalla normaaleja punasoluja), lisäksi nähdään usein ns. kynäsoluja (toisesta päästä suippoja soluja).



Kuva. Bain B.J. Interactive Haematology Imagebank. 2nd Edition. Wiley-Blackwell.

### Raudanpuutteen hoito ja seuranta

- Raudanpuutteessa luuytimen rautavarastot ovat ehtyneet.
  - Vaste rautahoidolle voidaan testata, jos raudanpuutteen syy on selvä.
  - Vastetta voidaan tutkia seuraamalla retikulosyyttien osuuden ja määrän suurenemista.
  - Retikulosyytit ovat nuoria tumattomia punasoluja, joiden sisällä on vielä värjäytyvää RNA:ta.
  - Rautalääkityksen vastetta tutkittaessa E-retik-määritys tehdään 7-10 päivää rautahoidon aloittamisesta (lisäksi olisi hyvä olla käytössä myös ennen rautalääkitystä mitattu retikulosyyttiarvo). Mitä vaikeampia

raudanpuuteanemia on kysymyksessä, sitä voimakkaampi retikulosytoosi nähdään rautahoidon myötä.

- Viimeistään noin 3 kk kohdalla kannattaa kontrolloida Hb:n ja MCV:n korjaantuminen.
- Rautalääkitystä kannattaa jatkaa vähintään 3 kk verenkuvan arvojen korjaantumisen jälkeen, jotta myös varastoihin ehtii kertyä hieman rautaa.

## Tapaus 2

59-vuotias nainen hakeutuu vastaanotollesi oireina voimattomuus, varpaiden pistely ja puutuminen, muisti tuntuu huonontuneen. Potilas on kalpea, silmänvalkuaiset lievästi ikteeriset. Takykardia. Verenpaine normaali.

Tutkimus	Tulos	Viitearvot
B-Hb	64 g/l	117 – 155 g/l
B-Hkr	0.24	0.35 – 0.46
B-Eryt	$1.8 \times 10^{12}/l$	$3.9 – 5.2 \times 10^{12}/l$
E-MCV	131 fl	82 – 98 fl
E-MCH	38 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	$3.5 \times 10^9/l$	$3.4 – 8.2 \times 10^9/l$
B-Trom	$160 \times 10^9/l$	$150 – 360 \times 10^9/l$

- Mitä ovat retikulosyytit, milloin retikulosytoosia esiintyy ja miten se vaikuttaa PVK-tuloksiin? Millä lab.tutkimuksilla selvitetään retikulosytoosin syytä?
- Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?
- Mistä ne voivat johtua?
- Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?

[Lääkärin käsikirja: Aikuisten anemian selvittely](#)

### Oppimistavoitteet

- *perusveren kuvan tulkinta*
- *makrosytäärisen anemian syyn selvittelyyn käytettävien lab.kokeiden tilaaminen ja tulkinta*

---

**Mitä ovat retikulosyytit, milloin retikulosytoosia esiintyy ja miten se vaikuttaa PVK-tuloksiin? Millä lab.tutkimuksilla selvitetään retikulosytoosin syytä?**

- retikulosyytit (E-Retik), eli punasolujen nuoruusmuodot, ovat kookkaampia kuin kypsät punasolut → niiden määrän suureneminen voi nostaa punasolujen keskitilavuutta (MCV:tä)
  - retikulosyyttien määrä suurenee vilkkaassa punasolutuotannossa (esim. kompensatorinen tuotanto hemolyysissä (punasolujen hajoaminen) tai akuutin vuodon yhteydessä)
- Hemolyysikokeet (kun epäillään, että retikulosytoosi johtuu hemolyysistä)
  - Plasman laktaattidehydrogenaasi (P-LD) on intrasellulaarinen entsyymi, jonka määrä plasmassa nousee punasolujen hajotessa.
  - Plasman bilirubiini (P-Bil) on hemoglobiinin hajoamistuote ja nousee siksi hemolyysissä.

- Plasman haptoglobiini (**P-Haptog**) sitoo punasolujen hajotessa vapautuvaa hemoglobiinia. Sen pitoisuus pienenee voimakkaassa hemolyyssissä.
- Suoralla Coombsin kokeella (**E-Coomb-O**) selvitetään, onko punasolujen pintaan kiinnittynyt vasta-aineita tai komplementtia *in vivo*
  - tulos on positiivinen autoimmuunihemolyyttisessä anemiassa (AIHA)
- Hemolyyysin syitä:

**Taulukko 1.** Hemolyyysin syitä

Punasoluperäiset
<b>Solukalvoviat</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Perinnöllinen sferosytoosi <b>3</b> (kuva <b>1</b>)</li><li>• Perinnöllinen elliptosytoosi <b>4</b></li></ul>
<b>Entsymopatiat</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemoglobiinoikkeavuudet</li><li>• Talassemiat (kuva <b>1</b>)</li><li>• Hemoglobiнопатiat</li></ul>
<b>Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiinivirtsaisuus (PNH)</b>
Ulkoiset
<b>Immuunihemolyyysi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Autoimmuunihemolyyysi (kuva <b>1</b>)</li><li>• Kylmähemagglutiniinireaktio</li><li>• Lääkkeen aiheuttama immuunihemolyyysi</li><li>• Verensiirtoreaktio</li><li>• Äiti-lapsi-immunisaatio (kuva <b>1</b>)</li></ul>
<b>Pilkkoutumishemolyyysi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Keinoläpät, proteesit, hemoperfuusio</li><li>• Marssihemoglobinuria</li><li>• Vaskuliitti</li><li>• DIC</li><li>• Tromboottinen trombosytopeninen purppura</li></ul>
<b>Muut ulkoiset syyt</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infektiot, toksinit, palovammat, hypersplenismi</li></ul>

[Lääkärin käsikirja: Hemolyyttinen anemia](#)

**Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?**

Potilaalla on makrosyyttinen anemia (matala Hb, suuri MCV (punasolut suuria))  
Trombosyyttien määrä viitealueen alarajan tuntumassa.

**Mistä ne voivat johtua?**

- vitamiinien puutteet (B12-vitamiini ja fS-folaatti)
- alkoholi
- maksasairaudet
- hemolyyysi/akuutti vuoto
- myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)



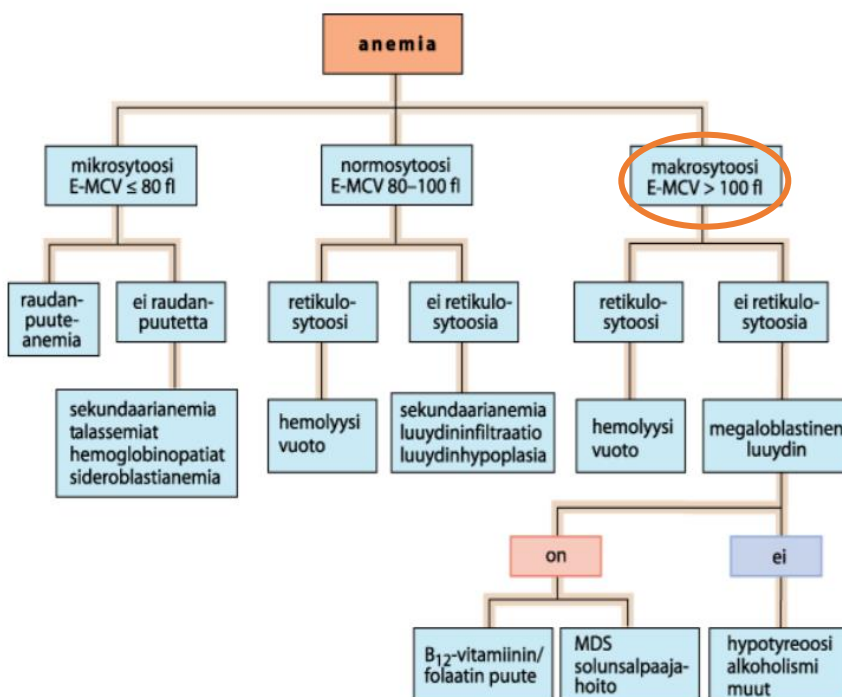
- lääkkeet
- hypotyreoosi

[Lääkärin käsikirja: Megaloblastinen anemia](#)

[Makrosytoosin selvittely](#), (Lääkärilehti 34/2008 s. 2701-03)

[B12-vitamiinin puutteen parempaan diagnostiikkaan](#) (Lääkärilehti 15/2016 s. 1065-71)

tämän potilaan oireet ja löydökset sopisivat B12-vitamiinin puutteeseen



#### Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?

- Jos MCV on >120 fl, johtuu makrosytoosi lähes aina megaloblastisesta anemiasta → ensisijaiset tutkimukset S-B12-TC2- ja fS-Folaat määritykset.
- Näin syvässä anemiassa potilas todennäköisesti lähetettäisiin erikoissairaanhoidon ja hänelle mahdollisesti tehtäisiin myös luuydintutkimus megaloblastisten muutosten varmistamiseksi.
- Potilaan silmänvalkuaisten ikteerisyys voisi liittyä siihen, että megaloblastiset punasolut ja niiden esiasteet voivat tuhoutua ennenaikaisesti jo luuytimessä (intramedullaarinen hemolyysi). Tämä voi johtaa plasman bilirubiinin (P-Bil) ja laktatidehydrogenaasin (P-LD) nousuun sekä haptoglobiinin laskuun (P-Haptog).

*Bilirubiinin noustessa on maksa-arvot myös hyvä kontrolloida maksasairauden poissulkemiseksi.*

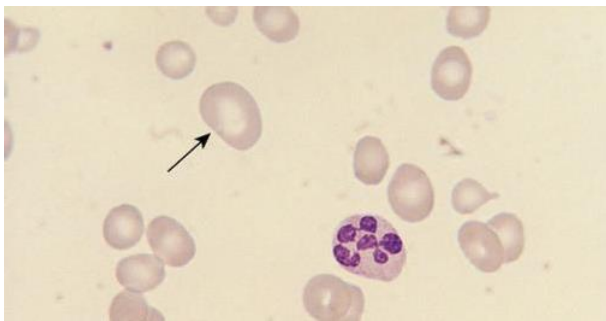
- Aktiivisen B12-vitamiinin määrittäminen (**S-B12-TC2**)
  - kuvastaa biologisesti aktiivisen B12-vitamiinin määrää ja pitoisuus on matala B12-vitamiinin puutteessa (kts. tulkinta yllä mainitusta v. 2016 Lääkärilehden artikkelista).
  - B12-vitamiinin puutteen ensimmäiset oireet voivat olla neurologisia (esim. polyneuropatia, muistihäiriöt) ja niitä esiintyy usein jo ennen kuin nähdään anemiaa tai makrosytoosia.
- Seerumin folaatti (**fS-Folaat**)
  - matala folaatinpuutteen aiheuttamassa makrosyyttisessä anemiassa
  - Ennen mitattiin fE-Folaat (punasolujen folaatti)
    - Yli 95 % elimistön folaatista on punasoluissa, loput seerumissa
    - punasolun folaattisisältö kertyy punasoluun sen muodostuessa ja säilyy verenkierrossa punasolun eliniän n. 120 vrk
    - punasolujen folaattipitoisuuden määrittäminen kuvaa elimistön folaattitasapainoa pidemmältä näytteenottoa edeltävältä ajanjaksolta kuin seerumin folaattipitoisuus, joka seuraa nopeammin folaatin saantia ravinnosta. seerumin ja punasolujen folaatin pitoisuudet korreloivat hyvin keskenään
    - punasolujen folaatin määrittämiseen sisältyi kuitenkin tuloksen hajontaa lisääviä ja määrittämisen tarkkuutta heikentäviä tekijöitä, jotka eivät koske seerumista tehtävää folaatin määrittäystä → nykyään käytetään fS-Folaat
  - Punasolun muodostuessa tarvitaan B12-vitamiinia jotta folaatti siirtyy muodostuvaan punasoluun → B12-vitamiinin puutteessa foolihapon siirtyminen muodostuvaan punasoluun voi häiriintyä vaikka folaatin saanti olisi normaalia → B12-vitamiinin puutteessa punasolujen folaatti on matala ja seerumin folaatti voi kohota
- Maksa-arvot (**P-ALAT, P-GT**)
  - Onko makrosytoosi maksasairauden tai alkoholin liikkäytön aiheuttamaa?
  - Alkoholin mahdollisen liikkäytön selvittämiseksi, voidaan tutkia myös **S-CDT** (seerumin desialotransferriini).
  - Alkoholin suurkulutuksen osoitukseen käytössä myös **B-PETH**, joka on alkoholin käytön suhteen spesifisyydessä ja sensitiivisyydessä ylivoimainen muihin tutkimuksiin verrattuna. Alihankittava tutkimus.
- **P-TSH** (tyreotropiini)
  - Onko makrosytoosi kilpirauhasen vajaatoiminnan aiheuttamaa?

→ Jos vieläkin ei ole saatu selville anemian syytä, jatketaan **hemolyysikokeilla**

→ Jos edelleenkin tilanne epäselvä, voidaan ottaa veren sivelyvalmiste ja luuydintutkimus

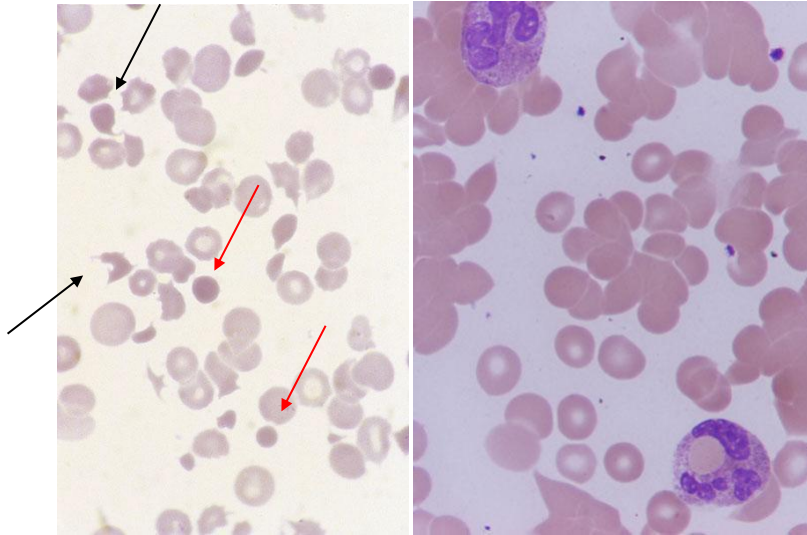
- Veren sivelyvalmiste (B-Morfo, MGG-värjäys)

- voi antaa viitteitä makrosytoosin etiologiasta
- ei tarvetta tutkia, jos edellä mainituilla tutkimuksilla päästään diagnoosiin
- Makrosytoosin tyyppi (pyöreä, ovalosyyttinen) ja muut verisolujen morfologiset muutokset auttavat suuntaamaan jatkotutkimuksia
  - B12-vitamiinin ja folaatin puutteessa punasolut ovat makro-ovalosyyttejä (suuria, soikeita punasoluja, ks. alla oleva kuva) ja neutrofiilit ovat yliliuskottuneita (kuvan neutrofiilin tumassa 7 liuskaa). Muutokset johtuvat vitamiinipuutteen aiheuttamasta DNA-synteesin häiriöstä.



Kuva. Bain B.J. Interactive Haematology Imagebank. 2nd Edition. Wiley-Blackwell.

- Maksasairauksissa ja alkoholin käytössä nähdään lisääntyneesti target-soluja (maalitaulusoluja, johtuu solukalvon virheellisestä rasvakoostumuksesta) ja punasolujen pyöreä makrosytoosi.
- Hemolyysissä ja akuutissa vuodossa makrosytoosi johtuu retikulosytoosista (nuoret punasolut kookkaampia). Hemolyysissä veren sivelyvalmiste voi antaa viitettä hemolyysin etiologiasta. Pilkkoutumishemolyysissä nähdään punasolufragmentteja (kuva alla vasemmalla, mustat nuolet), autoimmuunihemolyysissä (AIHA) sferosyyttejä (pieniä pallomaisia punasoluja, joista puuttuu punasolun normaali keskuskalpeus, alla olevassa kuvassa vasemmalla, punaiset nuolet) ja usein agglutinaatioryhmitystä (punasolut ovat tarttuneet toisiinsa ja ovat pienempinä tai suurempina kasoina/rykelminä, oikealla oleva kuva)



Kuva. Bain B.J. Interactive Haematology Imagebank. 2nd Edition. Wiley-Blackwell.

- Luuytimen aspiraationäyte
  - Tehdään, jos muuten ei päästä diagnoosiin
  - Epäily myelodysplastisesta oireyhtymästä (MDS)

## Potilastapaus 3

47-vuotias nivelreumaa sairastava nainen on käynyt kontrolliverikokeilla. Lääkityksenä metotreksaatti ja foolihappo. Viime aikoina niveloireet lisääntyneet, väsyttää ja hengästyttää.

Tutkimus	Tulos	Viitearvot
B-Hb	100 g/l	117 – 155 g/l
B-Hkr	0.26	0.35 – 0.46
B-Eryt	3.1 x 10 <sup>12</sup> /l	3.9 – 5.2 x 10 <sup>12</sup> /l
E-MCV	83 fl	82 – 98 fl
E-MCH	27 pg	27 – 33
B-Leuk	8.1 x 10 <sup>9</sup> /l	3.4 – 8.2 x 10 <sup>9</sup> /l
B-Trom	397 x 10 <sup>9</sup> /l	150 – 360 x 10 <sup>9</sup> /l
B-La	60 mm/h	naiset alle 50v: <20 mm/h naiset yli 50v: <30 mm/h

- Mikä on lasko, missä tilanteissa se voi olla koholla, kuinka nopeasti se normalisoituu?
- Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?
- Mistä ne voivat johtua?
- Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?

### Lääkärin käsikirja: Aikuisten anemian selvittely

#### Oppimistavoitteet

- ymmärtää mitkä kaikki tekijät vaikuttavat B-La-tulokseen ja kuinka käyttökelpoinen tulehduksen mittari se on
- perusveren kuvan tulkinta
- normosyyttisen anemian syyn selvittelyyn käytettävien lab.kokeiden tilaaminen ja tulkinta

---

### Lääkärin käsikirja: Kroonisen taudin anemia

#### **Mikä on lasko, missä tilanteissa se voi olla koholla, kuinka nopeasti se normalisoituu?**

- lasko = punasolujen laskeutumisnopeus koeputkessa
- yhdistelmä plasman proteiinien muutoksista akuutin faasin suuntaan
  - o proteiinit tarttuvat punasoluihin ja saa ne tarttumaan toisiinsa (= raharullamuodostus) ja laskeutumaan nopeammin
  - o Voimakkaimmin vaikuttavat fibrinogeenin ja immunoglobuliinien lisääntyminen
- Myös punasolujen ominaisuudet vaikuttavat laskoon
  - o anemian yhteydessä lasko voi olla suurentunut ("laihaa verta" → laskeutuminen nopeaa) ja polysytemioiden yhteydessä normaali tai hyvinkin pieni ("paksua verta" → laskeutuminen hidasta)

- kuvaa summareaktiota monista proteiineista punasoluoimaisuusien lisäksi → muutokset tapahtuvat hitaasti → laskon normaalistuminen on hidasta (puoliintumisaika 7 vrk)
- Tutkimuksen merkitys nykypäivänä on vähäinen, koska akuutin faasin proteiineja pystytään määrittämään suoraan. Lasko korreloi tulehduksen asteeseen viitteellisesti, mutta on **erittäin epäspesifi inflammaation tai kroonisen sairauden markkeri**.
- Laskotutkimusta ei käytetä akuutin tilanteen arvioinnissa, mutta esim. reumatautien seurannassa edelleen käytössä (parina kuitenkin tavallisesti pyydetään myös CRP)

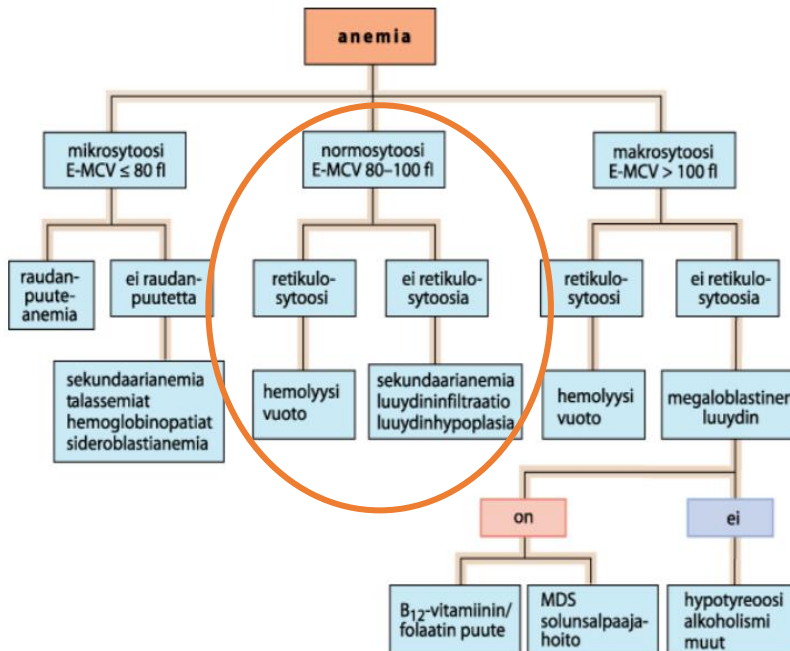
#### ***Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?***

Normosyyttinen anemia (Hb matala, punasolut normosyyttisiä ja normokromisia (tavallisen kokoisia ja värisiä), vaikkakin viitealueen alarajoilla. Trombosyyttien määrä hieman koholla (lievä trombosytoosi sopii reaktiiviseksi inflammaatiotilanteeseen tai raudanpuutteeseen liittyväksi)

#### ***Mistä ne voivat johtua?***

##### Normosyyttisen anemian erotusdiagnostiikka:

- tulehdusanemia (sekundaarianemia/kroonisen taudin anemia)
- raudanpuuteanemia (yleensä mikrosyyttinen, mutta voi olla myös normosyyttinen, yleensä MCV tuolloin lähempänä viitealueen alarajaa)
- munuaisten vajaatoimintaan liittyvä anemia
- hemolyyttinen anemia / akuutti vuoto
  - o Huom. MCV riippuu hemolyyysin/vuodon asteesta
    - mitä suurempi vuoto/enemmän hemolyyysiä → sitä enemmän tulee retikulosyyttejä, jotka nostavat MCV:tä
    - jos esim. tasaista tihkuvuotoa → retikulosytoosi maltillista, eikä välttämättä nosta MCV:tä (tihkuvuodossa voi myös kehittyä raudanpuutetta, joka osaltaan pienentää MCV:tä)
    - tuore vuoto → retikulosytoosi ei ole vielä alkanut → normosytoosi → **E-Retik kannattaa pyytää herkästi, sillä saa hyvän arvion punasolujen tuotannosta** (retikulosyytit ks. tapaus 2)
- aplastinen anemia tai luuydintä infiltroivat sairaudet (esim. myelooma)
- (Potilaan lääkkeitä metotreksaatti voi aiheuttaa anemiasa, koska se on foolihappoantagonisti. Metotreksaattilääkityksen yhteydessä annetaan samanaikaisesti foolihappoa suojaamaan normaaleja soluja metotreksaatin toksisilta vaikutuksilta. Metotreksaatin aiheuttama anemia olisi ensisijaisesti makrosyyttistä.)



### Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?

- [Lääkärin käsikirja: Kroonisen sairauden anemia](#): ”Sulje pois ”spesifiset” anemiat (raudanpuute, vitamiinipuute, hemolyysi, akuutti vuoto, myelodysplastinen oireyhtymä, pahanlaatuinen veritauti). Tähän riittävät anemian perustutkimukset
  - Luuydintutkimusta tarvitaan pelkän anemian selvittelyssä harvoin. Elleivät täydellinen verenkuv, ferritiini-, transferrinisaturaatio-, transferrinireseptori-, B12-vitamiini- ja seerumin folaattiarvot sekä hemolyysikokeet selvitä anemian etiologiaa eikä potilaalla ole mitään kroonista anemiaa selittävää yleissairautta, luuydintutkimus on tarpeen.
- Arvioi, selittääkö perustaudin vakavuus anemian syvyyden.
- Vältä tarpeetonta rautahoitoa, mutta pyri löytämään rautahoidosta hyötyvät potilaat (joilla siis on kombinoitu anemia).”
- Jatkotutkimukset
  - perussairauden perusteella epäily tulehdusanemiasta, joka on poissulkudiagnoosi → jos muuta syytä anemialle ei löydy, on todennäköisesti kyseessä tulehdusanemia
    - La, CRP ja Leuk
      - perustaudin (tällä potilaalla nivelreuman) aktiivisuuden selvittäminen

- Perustaudin hoitotasapainon parantuminen korjaa anemiaa.
- Mieti, onko anemia suhteessa perussairauteen. Lievissä taudeissa Hb on yleensä 100–110 g/l, vaikeissa Hb voi olla 70–90 g/l.
- Jos Hb-pitoisuus on suhteettoman pieni, etsi muita anemian spesifisiä syitä.
- Sulje pois lisääntynyt punasolutuho (vuoto, hemolyysi; E-Retik suurentunut)
  - Jos retikulosyytit ovat koholla, kannattaa poissulkea hemolyysi:
    - P-LD, P-Bil, P-Haptog, E-Coombs-O
    - ks. tapaus 2
- Sulje pois raudanpuute (pienentynyt ferritiini, suurentunut TfR; tarkista oman laboratorion viitearvo), B12-vitamiinin puute ja folaatin puute (MCV > 100 fl).
  - Kroonisen sairauden anemiassa punasolumorfologia on tavallisesti normokrominen ja normosyyttinen, mutta muuttuu tilan pitkittyessä hypokromiseksi ja mikrosyyttiseksi. Tilanne muistuttaa tällöin raudanpuuteanemiaa.
- Muista, että kudosa- ja rautavarastojen määrää heijastava plasman ferritiini toimii myös akuutin vaiheen proteiinin tavoin. Sen vuoksi voi tulehduksellista tautia sairastavalla olla raudanpuute, vaikka plasman ferritiinipitoisuus olisi jopa 100–200 µg/l.
- Kroonisen sairauden anemiaa sairastavalla potilaalla on usein myös muita samanaikaisia anemian osasyitä, kuten raudanpuute ja munuaisten vajaatoiminta (Pt-GFReEPI)
  - Rautahoitokeilu on käytännöllinen tapa kombinoitua anemiassa. B-Hb-pitoisuus suurenee sekundaarianemian tasolle 2–3 kk:ssa. Tällöinkin pitää muistaa selvittää raudanpuutteen syytä.

→ Luuydintutkimus on aiheellinen kaikissa epäselvissä tapauksissa

- Sekundaarianemiassa rautavarastot ovat normaalit tai runsaat, eli silloin luuydinvalmisteen värjäyksessä nähdään siniseksi värjäytyvää varastorautaa, raudanpuutteessa luuytimen rautavarastot puuttuvat.
- Tehdään myös, jos epäillään pahanlaatuista veritautia (esim. myelooma)

#### Tulehdusanemian patogeneesi lyhyesti:

- Tulehdus aiheuttaa sytokiinin erityksen. Sytokiinit saavat aikaan vähentyneen erytropoietiinituotannon, vähentävät solujen vastetta erytropoietiinille, heikentävät raudan imeytymistä sekä saavat aikaan varastoraudan vapautumisen. Nämä kaikki tekijät johtavat erytropoieesiin vähenemiseen.
- Raudan imeytymisen ja varastoraudan vapautumisen säätelyssä on tärkeässä roolissa maksan syntetisoima akuutin faasin proteiini hepsidiini. Tulehdusreaktioissa



interleukiini-6 ja muut sytokiinit lisäävät hepsidiinin määrä elimistössä, mikä johtaa vähentyneeseen raudan imeytymiseen ja varastoraudan vapautumiseen.

- Hepsidiinin määrittystä (S-Hepsid) voidaan käyttää tulehdusanemian ja raudanpuutteen erotusdiagnoosissa. Krooniseen tulehdukseen liittyvässä anemiassa seerumin hepsidiinin pitoisuus on korkea, kun raudanpuuteanemiassa seerumin hepsidiinipitoisuus on alentunut.

## Tapaus 4

- a) 60-vuotias yleensä terve mies on vastaanotollasi työpaikan järjestämässä terveystarkastuksessa. Vointi on hyvä.

Tutkimus	Tulos	Viitearvot
B-Hb	138 g/l	134 – 167 g/l
B-Hkr	0.42	0.39 – 0.50
B-Eryt	$4.4 \times 10^{12}/l$	$4.3 - 5.7 \times 10^{12}/l$
E-MCV	96 fl	82 – 98 fl
E-MCH	31 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	$65 \times 10^9/l$	$3.4 - 8.2 \times 10^9/l$
B-Trom	$203 \times 10^9/l$	$150 - 360 \times 10^9/l$

- b) 19-vuotias nuorimies tulee ensiapuun viikon jatkuneen kuumeen vuoksi. Ei aikaisempia sairauksia, ei säännöllistä lääkitystä. Kuumetta 38.9 °C. Kalpea, yleistila huono. Vatsan alueella ja pakaroissa mustelmia. RR 110/65 mmHg, pulssi 105/min, säännöllinen. Auskultoiden keuhkoissa oikealla rahinaa. Palpoiden maksa ja perna lievästi suurentuneet. Thorax-rtg: oikealla alalohkossa pneumoniaan sopiva löydös.

Tutkimus	Tulos	Viitearvot
B-Hb	102 g/l	134 – 167 g/l
B-Hkr	0.30	0.39 – 0.50
B-Eryt	$3.2 \times 10^{12}/l$	$4.3 - 5.7 \times 10^{12}/l$
E-MCV	89 fl	82 – 98 fl
E-MCH	28 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	$1.86 \times 10^9/l$	$3.4 - 8.2 \times 10^9/l$
B-Trom	$54 \times 10^9/l$	$150 - 360 \times 10^9/l$

- Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?
- Mistä ne voivat johtua?
- Mitä jatkotutkimuksia tehdään perusterveydenhuollossa?
- Mitä jatkotutkimuksia tehdään erikoissairaanhoidossa?

### Oppimistavoitteet

- perusveren kuvan ja diffin tulkinta
- ymmärtää malignien veritautien diagnostiikassa käytettävien perustutkimusten periaatteet

---

### Tapaus a)

#### Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?

Voimakas leukosytoosi, muissa solulinjoissa ei poikkeavaa.

### ***Mistä ne voivat johtua?***

#### Erotusdiagnostiikka

- Potilaan ikä ja oireettomuus huomioon ottaen herää epäily **kroonisesta verimaligniteetista** (Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) tai krooninen myeloinen leukemia, (KML)).
- Hyvin harvoin esim. infektio nostaa leukosyyttien määrän näin korkeaksi (vaaditaan yleensä vaikea infektio) ja tämä potilas on vieläpä oireeton.
- Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)
  - Lymfosyyttien maligni tauti, jolle on ominaista pienten, kypsänikäisten lymfosyyttien kertyminen luuytimeen, vereen ja imukudoksiin.
  - Suomessa todetaan n. 120 tapausta/vuosi.
  - Miehillä 2x yleisempää kuin naisilla.
  - Esiintyvyys kasvaa iän myötä.
  - Tauti kehittyy yleensä hitaasti.
  - Diagnosoidaan useimmiten sattumalöydöksenä.
  - Diagnoosivaiheessa yli puolella potilaista on oireeton leukemia.

### ***Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?***

- Valkosolujen erittelylaskenta (**B-Diffi**):
  - → Eri valkosolujen määrät ja osuudet
    - lymfocytoosi
      - Reaktiivinen lymfocytoosi liittyy esim. virus- tai bakteeri-infektioihin. (esim. mononukleoosi voi aiheuttaa hyvin voimakasta reaktiivista lymfocytoosia; tämän potilaan ikä ei ole tyypillinen mononukleosille)
      - Kroonisen lymfoproliferatiivisen tilan diagnostiikassa on tärkeää osoittaa lymfocytoosin pysyvyys (B-Lymf  $> 5 \times 10^9/l$  väh. 2 kk) ja lisääntyminen (näin voimakas lymfocytoosi on pysyvää)
    - neutrofilia
      - lievän neutrofilian syitä ovat esim. infektiot, tupakointi, kortikosteroidilääkitys,
      - korkea neutrofiiliarvo voi johtua esim. akuutista, vaikeasta (bakteeri)infektiosta tai kroonisesta myeloproliferatiivisesta sairaudesta (tavallisimmin KML).
    - eosinofilia
      - allergiat ja parasiitit (myös kihomato)
      - eosinofiilinen syndrooma harvinainen
    - basofilia on harvinaista
    - monosytoosi
      - mm. krooniset infektiot (tuberkuloosi)

Tämän potilaan B-Diffi-tulos:

ensin:

DIFFI	Diff	Neutr	Lymfos	Monos	Eosin	Basof	Neut	Lymf	Mono	Eos	Baso
		1.5-6.7	1.3-3.6	0.2-0.8	0.03-0.44	0-0.1	41-81	20-45	1-11	1-5	0-1
		E9/l	E9/l	E9/l	E9/l	E9/l	%	%	%	%	%
1.8.2022	laus										
1.8.2022	Lausunto Diff: Diffi tarkistetaan mikroskopoimalla, arkisin 8-16										

ja sitten:

DIFFI	Diff	Neutr	Lymfos	Monos	Eosin	Basof	Neut	Lymf	Mono	Eos	Baso
		1.5-6.7	1.3-3.6	0.2-0.8	0.03-0.44	0-0.1	41-81	20-45	1-11	1-5	0-1
		E9/l	E9/l	E9/l	E9/l	E9/l	%	%	%	%	%
1.8.2022	laus	2.6	62.4	0.78	0.2	0.07	4	96	1.2	0.3	0.1
1.8.2022	Lausunto Diff: tulos tarkistettu mikroskopoimalla										
1.8.2022	Lausunto Diff: Diffi tarkistetaan mikroskopoimalla, arkisin 8-16										

Kommentoanut [DJP1]: sama kuin b-kohdassa

#### → lähete erikoissairaanhoidon

- voi ottaa vielä B-Morfo (Veren sivelyvalmiste), mutta siitä on harvoin hyötyä
- KLL:ssä nähdään morfologisesti normaalin näköisiä kypsiä lymfosyyttejä.
- KML:ssä voidaan nähdä neutrofiilisarjan eri kypsyysasteita kypsistä neutrofiileistä aina blastitasolle asti

#### Erikoissairaanhoidossa tehtävät tutkimukset

##### - Luuydintutkimus

- aiheellinen minkä tahansa selittämättömän leukosytoosin yhteydessä, erityisesti, jos B-Diffi-tutkimus tai kliininen kuva herättävät epäilyn pahanlaatuisesta veritaudista

##### - B-/Bm-Blamark

- kertoo (valkosolu-) maligniteetin tyypin
- tutkitaan solujen pinta-antigeeneja
- tässä tapauksessa todetaan klonaalisia B-soluja, joiden immunofenotyyppi sopii KLL:n soluihin

- Lisäksi hematologit voivat pyytää erikoistutkimuksia (esim. veren tai luuytimen kromosomitutkimus, veren TP53-mutaatiostatus, veren tai luuytimen KLL-solujen immunoglobuliinigeenien mutaatiostatus)

#### KLL diagnoosi:

- perustutkimukset
  - Täydellinen verenkuva
  - Perifeerisen veren sivelyvalmiste
    - Veren sivelyvalmisteessa runsaasti pieniä, morfologisesti kypsiä lymfosyyttejä.
  - Veren lymfosyyttien immunofenotyyppitys virtaussytometrialla, verinäyte (tai luuydin) lähetettävä tutkittavaksi yliopistosairaalaan

- Kriteerit
  - B-lymf > 5x10<sup>9</sup>/l
  - Veren sivelyvalmisteessa runsaasti pieniä, morfologisesti kypsiä lymfosyyttejä
  - KLL:n immunofenotyyppi verestä tai luuytimeä virtausytometrialla tutkittuna (Bm-Blamark): CD5+, CD19+, CD20+ heikko, CD23+, slg (pintaimmunoglobuliini) heikko, CD79b heikko, FMC7–.
  - Luuydintutkimus ei ole diagnoosivaiheessa välttämätön, mutta otettava ennen hoitojen aloitusta.
    - Luuytimessä lymfosyyttien osuus tyypillisesti >30% tumallisista soluista

#### Krooninen myeloinen leukemia (KML)

- Pahanlaatuinen myeloproliferatiivinen sairaus, jonka hallitseva piirre on luuytimen lisääntynyt granulopoiesi ja siitä johtuva leukosytoosi
- Taudille tunnusomainen löydös on ns. Philadelphia (Ph)-kromosomi
  - kromosomien 9 ja 22 välinen translokaatio
  - voidaan tunnistaa luuytimen kromosomitutkimuksella (Bm-Kromos) tai tutkimalla BCR-ABL-fuusiogeeni (B-CMLPCR), joka muodostuu kromosomitranslokaation seurauksena
- Suomessa todetaan noin 50 tapausta/vuosi.
- Yleisin 40-70-vuotiailla.
- Todetaan usein sattumalöydöksenä poikkeavan verenkuvan perusteella.
- Verenkuvassa on granulosyyttisarjan nuoruusmuotoja, usein basofiliaa, eosinofiliaa ja trombosytoosia.
- Jos tauti todetaan oireettomassa vaiheessa, on veren valkosolujen määrä yleensä <50x10<sup>9</sup>/l.

#### Yhteenveto

- *Jos perustutkimusten perusteella epäillään rauhallisessa vaiheessa olevaa kroonista leukemiam, voi potilaan lähettää ei-kiireellisellä läheteellä hematologin tutkittavaksi.*
- *Erikoissairaanhoidossa voidaan ottaa luuydinnäyte diagnoosin varmentamiseksi ja samalla saada hematologin arvio hoidon tarpeellisuudesta tai ohjeet jatkoseurantaan.*
- *CRP infektion poissulkemiseksi ei ole tässä kohtaa välttämätön, koska potilas tuntee itsensä oireettomaksi ja leukosyyttitaso näinkin suuri.*
- *Tällä potilaalla olisi todennäköisimmin lymfosytoosi kroonisen lymfaattisen leukemian johdosta → potilaan ikä, oireettomuus ja korkea leukosyyttitaso puoltavat tätä työdiagnoosia*

#### Tapaus b)

##### **Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?**

- Normosyyttinen anemia, leukopenia, syvä trombosytopenia → pansytopenia

- Potilas, jolla on vaikeat sytopeniat ja vakava infektio kuuluu **päivystyksellisesti erikoissairaanhoidon!**
- Kolmen solulinjan poikkeavuuden pitää herättää epäily pahanlaatuisesta veritaudista. Akuuttia leukemiaa epäiltäessä jatkotutkimukset tehdään yliopisto- / keskussairaalassa eli tällainen potilas lähetettävä kiireellisenä sairaalapäivystykseen.

**Mistä ne voivat johtua?**

- Erotusdiagnostiikka
  - o akuutti leukemia
  - o luuytimen hypoplasia / aplasia
  - o Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)
  - o Taustalla saattaisi olla myös vakavan infektion aiheuttama tilanne (DIC, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio) → soluja kulutetaan enemmän kuin niitä ehditään tuottaa

**Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?**

Jatkotutkimukset vasta erikoissairaanhoidossa!

- **CRP, veriviljelyt, HE-tase, elektrolyytit, GFR** (potilaan yleistilan takia)
- Valkosolujen erittelylaskenta **B-Diffi**
  - o Eri valkosolujen määrät ja osuudet
    - lymfosyytit, neutrofiilit, eosinofiilit, basofiilit, monosyytit
    - Saadaan selville neutropenian vaikeusaste.
    - Blastisoluja löytyy verestä lähes aina akuutissa leukemiassa

Tämän potilaan B-Diffi-tulos:

ensin:

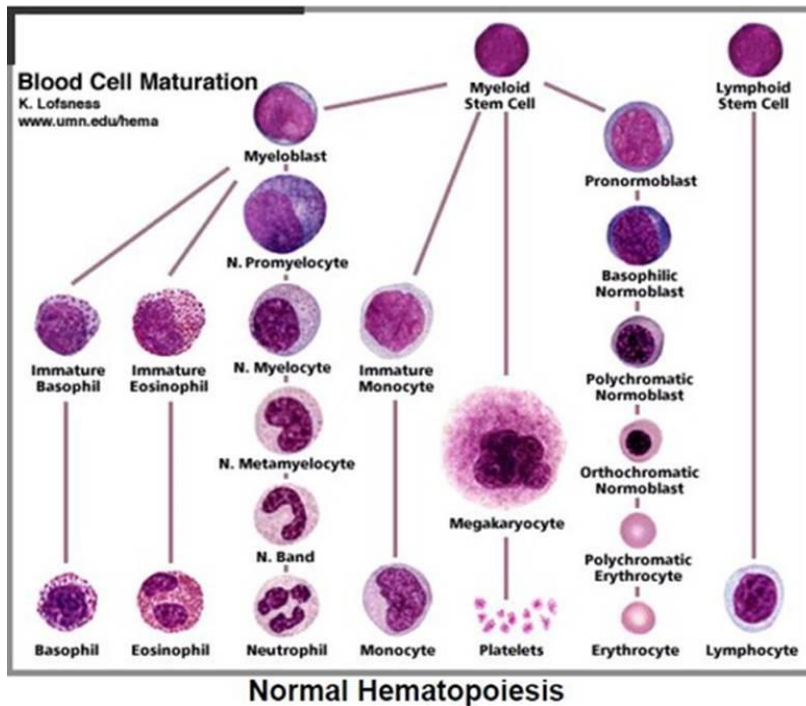
DIFFI	Diff	Neutr	Lymfos	Monos	Eosin	Basof	Neut	Lymf	Mono	Eos	Baso
		1.5-6.7	1.3-3.6	0.2-0.8	0.03-0.44	0-0.1	41-81	20-45	1-11	1-5	0-1
		E9/l	E9/l	E9/l	E9/l	E9/l	%	%	%	%	%
2.8.2022	laus										
2.8.2022	Lausunto Diff: Diffi tarkistetaan mikroskopoimalla, arkisin 8-16										

ja sitten:

DIFFI	Diff	Neutr 1.5-6.7 E9/l	Lymfos 1.3-3.6 E9/l	Monos 0.2-0.8 E9/l	Eosin 0.03-0.44 E9/l	Basof 0-0.1 E9/l	Neut 41-81 %	Lymf 20-45 %	Mono 1-11 %	Eos 1-5 %	Baso 0-1 %
2.8.2022	laus										
2.8.2022	Lausunto Diff: Diffi tarkistetaan mikroskopoimalla, arkisin 8-16										
MIKROSKOOPPI-DIFFI											
	DiffMik	Bla	Prom	Myel	Metam	Nst	Nlt	Lymf	Mono	Eos	Baso
		<0	<0	<0	<0	0-5	41-81	20-45	1-11	1-5	0-1
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
2.8.2022	teht	34	0	2	1	1	21	40	1	2	0

**Kommentoinut [DJP2]:** nämä olivat suoraan potilastapauksesta enkä tarkistanut että tulee yht. 100 % (nyt tulee 102), varmaan huolimattomuusvirhe minulta. Voisi muuttaa niin että tulee 100 %.

- Mikroskooppidiffistä vastataan vain %-osuudet, absoluuttiset voi laskea itse B-Leuk-arvojen perusteella, jos niitä haluaa verrata absoluuttisiin viitearvoihin



- Mikroskooppidiffin Blastit-osuus voi sisältää mitä vaan blasteja (paitsi erythroblasteja). Se, mitä blasteja ne sitten ovat, saadaan selville virtaussytometriatutkimuksella (Blamark). (Joskus selviää mikroskoopissakin, jos on jotain tiettyjä muutoksia soluissa näkyvissä.)
- Leukemiassa diffissä voi näkyä mitä vaan muitakin nuoruusmuotoja kuin "valta"soluja
- Luuytimen aspiraationäyte (**Bm-Aspir**), sisältää myös lausunnon veren sivelyvalmisteesta
  - Luuytimen solukkoa katsotaan värjättynä mikroskoopilla.
  - Akuutissa leukemiassa luuytimessä yli 20 % blasteja.
  - Joskus tautisolut ovat niin tiiviisti luuytimessä, että aspiraationäytettä ei saada → otetaan luuydinbiopsia (trepanaatio)
- Leukemian tarkempi luokitus, ennusteen arviointi ja hoitolinjan valinta vaativat myös muita luuydinäytteen erikoistutkimuksia eli aspiraationäytteen virtaussytometrisen tutkimuksen sekä kromosomi- ja molekyylogeneettisiä tutkimuksia. Näistä saatava tieto on välttämätön ennen spesifisen hoidon aloittamista.

### Akuutit leukemiat

- Suomessa todetaan vuosittain n. 200 akuuttia leukemiaa, joista 150 aikuisilla ja 50 lapsilla.
  - lymfaattinen leukemia (ALL) tai
  - myeloinen leukemia (AML)
  - Aikuisilla 80%:lla AML, lapsilla valtaosalla ALL.
- Erotellaan ja luokitellaan morfologian, solukalvossa olevien pinta-antigeenien, kromosomi- ja DNA-muutosten perusteella.
- Oireet ja löydökset vaihtelevat:
  - Usein yleiskunto huono, mutta voidaan todeta myös hyväkuntoisella potilaalla.
  - Anemia aiheuttaa väsymystä.
  - Trombosytopenian vuoksi mustelmia ja verenvuotoja.
  - Granulosytopenia altistaa infektioille.
  - Voi olla myös luusto- ja nivelkipuja
  - Lapsilla voi joskus ainoana oireena olla jalkakipu, minkä takia lapsi ei varaa jalkansa päälle ja taustalta löytyykin akuutti leukemia.
  - Maksa, perna ja imusolmukkeet voivat suurentua.
- Erytistapauksena tulisi huomioida AML:n aggressiivinen muoto akuutti promyelosyyttileukemia (APL)
  - APL:aan liittyvät tavallisia erilaiset hemostaasihäiriöt sekä tukosten että erityisesti vuotojen osalta.
    - Syynä se, että tautisolut ilmentävät kudostekijää (TF), joka toimii reseptorina ja kofaktorina hyytymistekijä VII/VIII :lle
  - ”Jos kliininen epäily APL:stä herää, **tulee hoito aloittaa välittömästi odottamatta diagnoosin varmistumista...**  
...APL-epäily: diffiissä blasteja ja korostuneesti promyelosyyttejä ja/tai koagulopatia ja/tai luuydinnäytteessä nähdään morfologisesti poikkeavia hypergranulaarisia promyelosyyttejä.”  
*”Diagnoosivaiheessa vältetään invasiivisia toimenpiteitä, mukaan lukien keskuslaskimokanyylin asennus, leukaferesi tai lumbaalipunktio (vuoto/tromboosiriski)”*

Suomen Leukemiaryhmä, APL:n hoito-ohje, versio 20.10.2016



## Potilastapaus 5

Vastaanotollasi on 35-vuotias nainen, joka on huolissaan vuoto-oireiden vuoksi. Potilaalla on runsaat kuukautiset ja hän saa herkästi mustelmia ja nenäverenvuotoa.

Tutkimus	Tulos	Viitearvot
B-Hb	112 g/l	117 – 155 g/l
B-Hkr	0.29	0.35 – 0.46
B-Eryt	4.0 x 10 <sup>12</sup> /l	3.9 – 5.2 x 10 <sup>12</sup> /l
E-MCV	80 fl	82 – 98 fl
E-MCH	26 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	5.4 x 10 <sup>9</sup> /l	3.4 – 6.2 x 10 <sup>9</sup> /l
B-Trom	400 x 10 <sup>9</sup> /l	150 – 360 x 10 <sup>9</sup> /l

- Mitkä ovat vuotohäiriöiden seulontatutkimukset?
- Mitä ne mittaavat?
- Mitä jatkotutkimuksia voidaan tehdä, jos seulontatutkimuksista tulee poikkeavia tuloksia?
- Mitä lab.kokeita pyytäisit tästä potilaasta?

[Lääkärin käsikirja: Verenvuotopotilaan tutkiminen ja hoito](#)

[Laboratoriolääketiede – Kliininen kemia ja hematologia: Hemostaasin tutkimukset](#)

### Oppimistavoitteet

- perusverenkuvan tulkinta
- tietää, mitkä hyttymistutkimuksista ovat ns. perustutkimuksia, mitä ne mittaavat ja osata tulkita näiden tuloksia

---

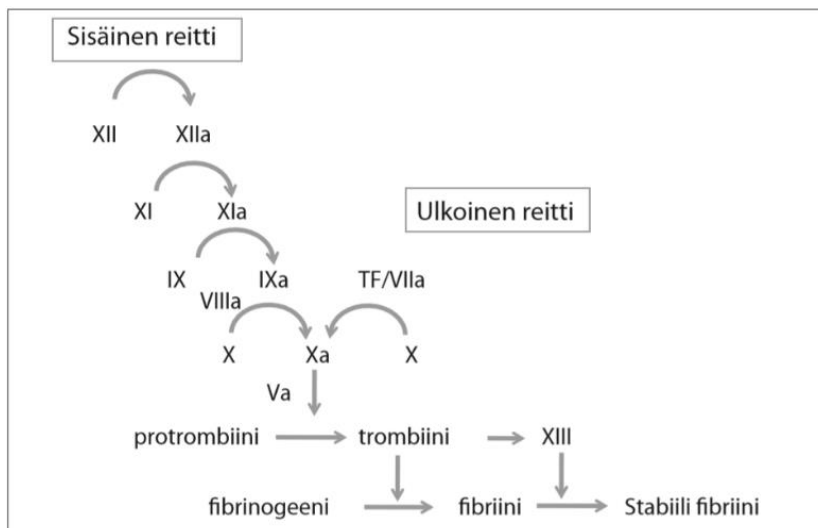
### Mitkä ovat vuotohäiriöiden seulontatutkimukset? Mitä ne mittaavat?

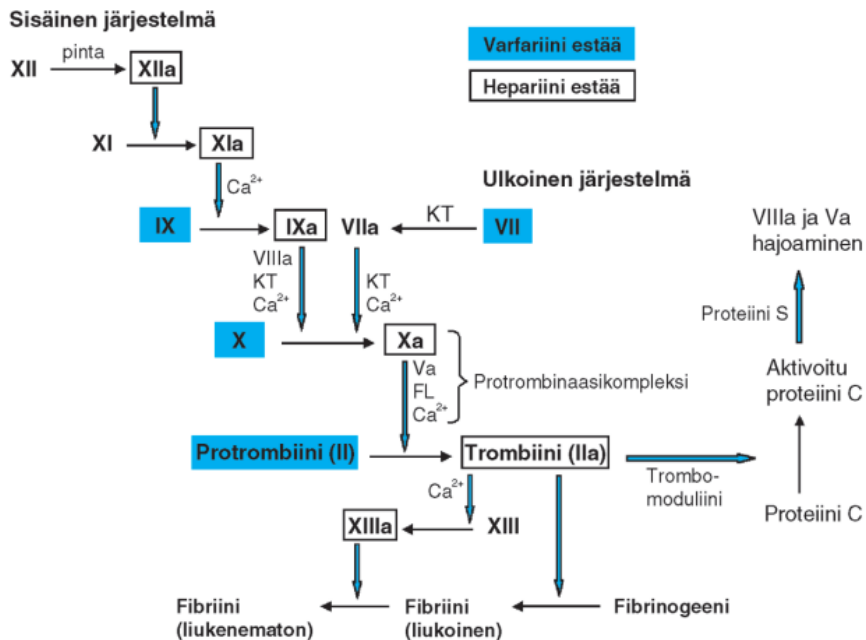
Laboratoriolääketiede- ja Duodecim veritaudit- ja Farmakologia ja toksikologia (6. painos) - kirjoista:

- Hyytyminen
  - Primaari hemostaasi (trombosyyttien ja verisuonen seinämän yhteisvaikutus = trombosyyttitulppa ja supistuminen)
  - Sekundaari hemostaasi (hyyttymiskaskadi)
    - Hyytymisjärjestelmän ketjureaktioon ottavat osaa proentsyymit, kofaktorit ja inhibiittorit, ja sen olennaisena tehtävänä on muodostaa **trombiinia** → trombosyyttien pinnalla syntyvä trombiini aktivoi edelleen monia hyttymistekijöitä ja trombosyyttejä. Trombiini muuttaa myös fibrinogeenin

liukenemattomaksi **fibriiniksi**, joka muodostaa hyytymän päälle tiiviin verkon.

- Hyytymisjärjestelmä jaetaan kahteen osaan, sisäiseen ja ulkoiseen aktivaatioreittiin ja tämä jako helpottaa laboratoriotutkimusten tulkintaa.
- **Sisäinen** reitti aktivoituu, kun hyytymistekijä XII on kontaktissa negatiivisesti varautuneen pinnan (esim. verisuonivaurion paljastama kollageeni, ateroskleroottinen plakki) kanssa
- **Ulkoinen** (= veren ulkopuolisen, eli kudospärisen) reitin aktivointiin tarvitaan kudostekijää (TF) (jota on normaalisti verisuonen seinämän adventitia-kerroksessa ja lisäksi patologisissa tiloissa verenkierrossa sitoutuneena pieniin, mm. makrofagi- ja trombosyyttiperäisiin solukalvopartikkeleihin, jolloin hyytyminen menettää paikallisen luonteensa ja säätelynsä (esimerkiksi DIC ja trombogeeniset syövät))





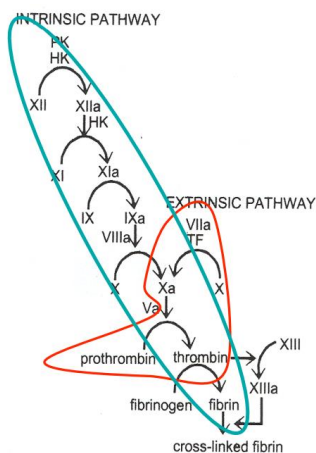
*Farmakologia ja toksikologia, 6. painos. Kuva 37-2.*

Veren hyytymisjärjestelmä ja antikoagulanttien vaikutuskohdat siihen. Paksu nuoli kuvaa proteaasiaktiivisuutta. KT = kudostekijä, FL = fosfolipidi

#### Seulontatutkimukset:

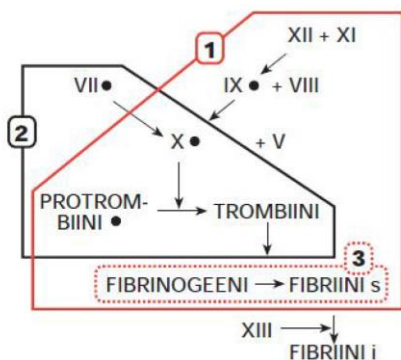
- Avohoidossa ensisijaisena tavoitteena on niiden potilaiden tunnistaminen, joilla verenvuodon syynä voi olla leukemia, meningokokkisepsis tai muu akuutti yleissairaus, vaikea verenvuototauti, lääkityskomplikaatio tai pahoinpitely.
- Vuotoanamneesi on tärkeä! Apuna vuotokyselylomakkeet Terveystietä ja esim. [Yleistyneen vuototaipumuksen arviointi - HUSLAB](#)
- **PVK**
  - Punasolujen ja **trombosyyttien** määrä (trombosytopenia, ks. tapaus 6)
- Hankinnaiset syyt
  - esim. maksan tai munuaisten vajaatoiminta
    - **ALAT, GFR**
  - muista lääkkeet! (varfariini, hepariini, FXa- tai trombiini-inhibiittorit, ASA, dipyridamoli, NSAID- ja SSRI-lääkkeet sekä tietyt luontaistuotteet (etenkin omega-3))
- **Sisäisen ja ulkoisen reitin seulontatutkimukset**

**P -APTT**



**P -TT**

[https://www.sash.fi/wp-content/uploads/archived-files/images/Anestesiakurssi%202013/Mita\\_Ljoutsi-Korhonen\\_laboratorion\\_hyytymiskokeet\\_kertovat.pdf](https://www.sash.fi/wp-content/uploads/archived-files/images/Anestesiakurssi%202013/Mita_Ljoutsi-Korhonen_laboratorion_hyytymiskokeet_kertovat.pdf)



1. APTT
2. TT %
3. Trombiiniaika

Rasi V. Duodecim. 1997. 113: 1263-1270.

- melko epäherkkiä, joten selvästi poikkeavat löydökset ovat useimmiten kliinisesti merkittäviä, toisaalta vain vähän viitealueen ulkopuolella oleva tulos kannattaa kontrolloida ennen laajempia jatkotutkimuksia
- lievissä vuototauksissa tai harvinaisissa vaikeissa vuototauksissa (esim. hyytymistekijän XIII:n vaje) seulontakokeiden tulokset voivat olla normaaleja ja häiriön etiologian selvittämiseksi tarvitaan erikoislaboratoriota
- Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (P-APTT)

- **Sisäisen hyytymismekanismin yleismitta** (fibrinogeeni, protrombiini, tekijät V, VIII, IX, X, XI, XII)
  - APT-aikaan eivät vaikuta tekijöiden VII tai XIII aktiivisuudet ja se on epäherkkä osoittamaan fibrinogeenin tai protrombiinin puutosta.
- **Melko epäherkkä:** tulos on poikkeava vasta, kun esim. F VIII tai F IX vähenevät alle 30 %:iin normaalista. Siten siitä ei yleensä ole apua lievän vW-taudin diagnostiikassa.
- Synnynnäisessä vuototaudissa, A-hemofiliassa, kyseessä on hyytymistekijän VIII, B-hemofiliassa hyytymistekijän IX puutos (tai vaje). Lievissä hemofilioissa APTT ei välttämättä ole pidentynyt.
- **Tromboplastiiniaika (P-TT, INR)**
  - **mittaa ulkoisen hyytymisjärjestelmän tekijöitä**
    - Suomessa testireagensseihin on lisätty fibrinogeenia ja hyytymistekijää V, joten testi mittaa maksan tuottamien, K-vitamiiniriippuvien tekijöiden II (protrombiini), VII ja X yhteisvaikutusta.
  - tulos ilmoitetaan prosentteina normaalista, viiteväli on 70–130 % (huom. alentunut tulos tässä on poikkeava, eli P-TT % ei lasketa hyytymisaika/normaali hyytymisaika, vaan näytteen hyytymisaktiivisuus/normaali hyytymisaktiivisuus, jolloin TT % on pienempi vuotohäiriöissä)
    - Tulosta voidaan pitää selvästi poikkeavana, kun TT on alle 40 % (INR spontaanisti yli 1.5).
    - Alentunut TT% viittaa yleisimmin varfariinihoitoon, maksan vajaatoimintaan, K-vitamiinin vajaukseen tai yksittäisen hyytymistekijän (II, VII tai X) vajaukseen
  - käyttöaiheita:
    - perinnöllisen ja hankinnaisen hemostaasihäiriön seulonta
    - korvaushoidon (esim. Octaplas-plasmavalmisteen) seuranta
    - maksan toiminnan tutkiminen
    - varfariinihoidon seurannassa käytetään tromboplastiiniajan INR-tulostusta
      - (tromboplastiiniaika potilas/tromboplastiiniaika normaali)^ISI

**Taulukko 2.** Hyytymisen seulontakokeiden tulkinta verenvuotopotilailla

TT ja APTT normaalit	Lievä von Willebrandin tauti (F VIII normaali) F XIII -vaje Trombosyyttien toimintahäiriö
APTT pidentynyt	F V, X, II, VIII, IX, XI -vaje F XII -vaje (> 180 s) Lupusantikoagulantti (Suorat antikoagulantit, hepariinihoito)
TT matala	K-vitamiinipuutos Maksan vajaatoiminta F VII, X, II -vaje (Varfariini, suorat antikoagulantit)
APTT pidentynyt ja TT matala	Vaikea maksan vajaatoiminta Vaikea DIK Vaikea antikoagulaatiohoidon kumulaatio Massiiviseen verensiirtoon liittyvä koagulopatia

Terveysportti

- ➔ Jos trombosyyttimäärä (ja toiminta) ovat normaaleja, vuototaipumuksen syy voi olla hyytymistekijävaje. Jos APTT ja TT/INR ovat myös normaaleja, potilaalla ei todennäköisesti ole vaikeaa hyytymistekijävajetta, mutta normaalit tulokset eivät sulje pois lievää hyytymistekijävajetta tai tekijän XIII:n vajetta.

**Mitä jatkotutkimuksia voidaan tehdä, jos seulontatutkimuksista tulee poikkeavia tuloksia?**

- jatkotutkimuksia tehdään, jos seulontakokeen tulos on poikkeava tai jos seulontakokeet ovat normaaleja, mutta potilaalla on **vuototaiptrumus**
  - avuksi esim. Huslabin [Yleistyneen vuototaipumuksen arviointi – laskuri](#)
- Jatkotutkimukset
  - **Trombosyyttifunktion mittaaminen** (B-PFA)
    - Tutkimusta käytetään primaarihemostaasihäiriöiden selvittelyssä, mm. von Willebrandin taudin diagnostiikassa, antitromboottisten lääkeaineiden vaikutuksen arvioinnissa ja vuotoriskin arvioinnissa.
    - Tämän voi periaattessa tilata perusterveydenhuollossa (mutta itse ainakin konsultoisin jotain viisaampaa seulontakokeiden ottamisen jälkeen ennen kuin tilaisin mitään muuta)
  - Erikoislaboratorion **tutkimukset yksittäisistä hyytymistekijöistä**
  - vuototaipumuksen selvittelyn pakettitutkimus (**P-Vuotot**)
    - P -APTT, P -Fibr, P -FII, P -FIX, P -FV, P -FVII, P -FVIII, P -FX, P -FXI, P -FXII, P -FXIII, P -TT, P -vWF-Ag, P -vWF-Akt, P-Trombai
    - Indikaatiot
      - Kliinisesti merkittävä, yleistynyt, pitkään kestänyt tai perinnölliseksi epäilty vuototaipumus, joka ei johdu vaikeasta trombosytopeniasta, trombosyyttien

toimintahäiriöstä tai perustaudista. Von Willebrandin taudin (VWD) epäily tai poissulku. Hyytymistekijävajeesta johtuva vuototauti tai sen epäily.

- verihiutaleiden biokemialliset tai toiminnan tutkimukset (Fimlab/Hemostaasi- ja trombosyyttilaboratorio, HUSLAB//Hyytymislaboratorio)

***Mitä lab.kokeita pyytäisit tästä potilaasta?***

- mikrosytäärisen anemian selvittely (ks. tapaus 1)
- seulontakokeina P-APTT ja P-TT
- ALAT ja GFR

## Potilastapaus 6

42-vuotias mies tulee vastaanotolle vaimon patistamana, koska ikenistä on alkanut vuotaa verta hampaita harjatessa ja käsivarret ovat mustelmilla. Pari viikkoa sitten sairastanut ylähengitystieinfektion, mutta siitä jo parantunut. Tuntee itsensä terveeksi, ei tupakoi, alkoholin käyttö kohtuullista ja harrastaa liikuntaa. Kliinisessä tutkimuksessa RR 140/76, pulssi 62/min tasainen. Auskultoiden keuhkoissa tai sydämessä ei erityistä.

Tutkimus	Tulos	Viitearvot
B-Hb	160 g/l	134 – 167 g/l
B-Hkr	0.46	0.39 – 0.50
B-Eryt	4.8 x 10 <sup>12</sup> /l	4.3 – 5.7 x 10 <sup>12</sup> /l
E-MCV	96 fl	82 – 98 fl
E-MCH	33 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	5.6 x 10 <sup>9</sup> /l	3.4 – 8.2 x 10 <sup>9</sup> /l
B-Trom	17 x 10 <sup>9</sup> /l	150 – 360 x 10 <sup>9</sup> /l

*Huom. Trombosyyttitulos tarkistettu mikroskopoimalla, ei trombosyyttikasoja.*

- Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?
- Mistä ne voivat johtua?
- Mitä on pseudotrombosytopenia?
- Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?

### Oppimistavoitteet

- perusveren kuvan tulkinta
- trombosytopenian syyt ja niiden selvittäminen
- ymmärtää mitä pseudotrombosytopenia tarkoittaa ja mitä pitää tehdä, jos sellainen vastaus osuu kohdalle

---

### [Terveysportti: Trombosytopenia](#)

#### **Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?**

**Syvä trombosytopenia**, muut veriarvot kunnossa.

Trombosyyttitulos on tarkistettu mikroskopoimalla ja potilaalla on myös selvät vuoto-oireet → potilaalla on todellinen trombosytopenia, eikä kyseessä ole virheellisen matala trombosyyttimäärä (ns. pseudotrombosytopenia). **Tällainen potilas kuuluu päivystyksenä sairaalahoitoon suurentuneen vuotoriskin vuoksi.**

- Trombosytopenia on oire, jonka syy pyritään selvittämään.
- Trombosytopenian tyypillisiä oireita ovat
  - o ihon mustelmat ja petekiat
  - o limakalvovuodot, erityisesti ien- ja nenäverenvuodot ovat tavallisia
  - o menorragia



- Vuototaipumus
  - o harvoin poikkeava lukemilla B-Trom  $50\text{--}100 \times 109/l$ .
  - o B-Trom-arvoihin  $10\text{--}50 \times 109/l$  liittyy usein spontaaneja vuotoja
  - o Spontaanit vuodot ovat vakavia, kun B-Trom  $< 10 \times 109/l$ .

### ***Mistä ne voivat johtua?***

Trombosytopenian syynä voi olla:

- 1) vähentynyt tuotanto luuytimessä
  - a. Hankitut:
    - i. Aplastinen anemia (harvinainen)
    - ii. Luuydininfilitraatit (karsinoma, leukemiat, myelofibroosi, myelodysplasiat, tuberkuloosi)
    - iii. Ionisoiva säteily, muu myelosuppressio (solunsalpaajahoito)
    - iv. Tuotantoheikkoutta aiheuttavat lääkkeet (trimetopriimi, kulta, tiatsididiureetit, estrogeenit, interferoni)
    - v. Vitamiinien tai hivenaineiden puute (B12-vitamiini, folaatti)
    - vi. Virusinfektiot
    - vii. Alkoholin suurkulutus
    - viii. Raskaus
  - b. Synnynnäiset:
    - i. Periytyvät trombosytopeniat (harvinaisia)
      1. esim. Bernard-Soulierin oireyhtymä
- 2) lisääntynyt kulutus
  - a. Hankitut:
    - i. **Immunologinen trombosytopenia** krooninen/akuutti
      1. infektiot / lääkkeiden aiheuttama / verensiirron jälkeen (alloimmunitrombosytopenia)
    - ii. Muu kuin immunologinen
      1. infektiot
      2. DIC
      3. tromboottinen trombosytopeeninen purppura
      4. hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
      5. lääkkeiden aiheuttama liikkulutus
  - b. Synnynnäiset:
    - i. Immunologinen (alloimmuuni neonataalitrombosytopenia, äidin ITP)
    - ii. Muu kuin immunologinen (erythroblastosis fetalis, keskosuus, äidin pre-eklampsia, infektiot)
- 3) poikkeava kertyminen pernaan
  - a. pernan liikatoiminta voi liittyä esim. maksakirroosiin
- 4) trombosyyttien menetys
  - a. Akuutti vuoto
  - b. Hemoperfuusio

### Immunologinen trombosytopenia

- autoimmuunivälitteinen akuutti sairaus, jossa luuydin tuottaa verihiutaleita normaalisti tai tavallista enemmän, mutta verihiutaleiden elinikä on voimakkaasti lyhentynyt (trombosyyttivasta-aineet aiheuttavat trombosyyttien nopeutuneen hajoamisen)
- Etiologia:
  - o infektioiden aiheuttama (1-3 viikkoa infektio-oireiden alusta)
  - o trombosytopenia saattaa liittyä myös muihin autoimmuunisairauksiin

*ITP-lyhennettä käytetään kirjallisuudessa ristiin idiopaattisesta trombosytopeeniestä purppurasta (idiopaattinen = syytä ei saada selville) ja välillä immunologisesta trombosytopeniasta. Lienee niin, että kun asiaa on tutkittu enemmän, on syyksi löytynyt immunologinen mekanismi lähes kaikissa tapauksissa perussyystä (infektio, lääkkeet ym.) riippumatta. Ikään kuin HIT ja VIT heparin induced thrombocytopenia ja vaccine induced thrombocytopenia (covid-rokotusten yhteydessä), mutta indusoiva mekanismi jokin muu (esim. muu viruskin).*

### Trombosyyttifunktioon vaikuttavat lääkkeet:

- asetyylisalisyylihappo
- ADP-reseptorin estäjät, kuten klopidooreeli, prasugreeli ja tikagrelori lisäävät vuototaipumusta jo kohtalaisessa trombosytopeniassa.
- Samanaikainen antikoagulaatiohoito lisää myös trombosytopeniapotilaan vuotoriskiä.

### **Mitä on pseudotrombosytopenia?**

= virheellinen matala trombosyyttimäärä

= jostain syystä potilaan trombosyytit kasautuvat näyteputkessa (Huom. näyteputkessa kokaroituvat trombosyytit ovat elimistössä normaalisti toimivia, ja kyseessä on koeputki-ilmiö)

- ilmiö on vasta-ainevälitteinen (tavallisesti IgG-luokan vasta-aineet, jolloin ilmiö näkyy erityisesti EDTA-näytteissä joskus myös IgM-luokan vasta-aineet, jotka voivat aiheuttaa trombosyyttien kasautumista myös lämpimissä näytteissä ja sitraattinäytteissä)
- yleensä pseudotrombosytopenia aiheuttaa n. 60-100 – luokkaa olevia tuloksia

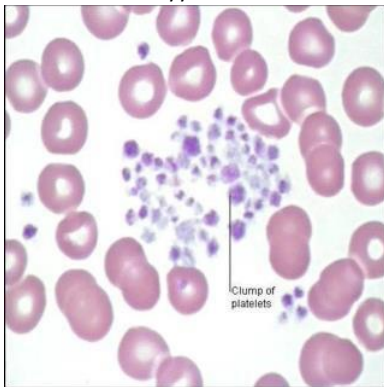
*Huom. Yliopistosairaaloissa trombosytopenioiden yhteydessä näyte tarkistetaan trombosyyttiaggregaattien suhteen mikroskopoimalla, jos trombosyytit ovat alle 100 \*E9/l uutena löydöksenä tai trombosyytit ovat alle 100 \*E9/l ja aiempi tulos on ollut tämän yli tai se on yli 3 kk vanha tai siinä on todettu trombosyyttiaggregaatiota. Tuloksen yhteyteen annetaan lausunto koskien mikroskooppitarkistusta, esim:*

*”Lisäksi vähän pieniä trombosyyttikasoja, tarkistettu mikroskoopissa.”*

*”Lisäksi trombosyyttikasoja, tarkistettu mikroskoopissa.”*

*”Lisäksi runsaasti suuria trombosyyttikasoja, tarkistettu mikroskoopissa.”*

- Pseudotrombositopenian tutkiminen: Kun potilaalla todetaan ensimmäistä kertaa B-Trom  $< 100 \times 10^9/l$ , kannattaa tutkia B-PseuTrom.
  - o siinä otetaan näytteitä erilaisiin putkiin ja kokeillaan olisiko joku sellainen missä kasautumista ei tapahdu  $\rightarrow$  tiedetään millaista näytemuotoa kannattaa käyttää tulevaisuudessa (Pseudotrombositopenia ei suinkaan ole aina pysyvä ominaisuus, vaan voi poistua esim. infektion poistuttua, mutta toki "perustaipumus" on olemassa ja voi siten uusia. Näytemuoto tosin usein pysyy sitten siinä mihin on PseuTrom-tutkimuksen yhteydessä päädytty, yleensä ei muuteta enää takaisin (vaatisi aikaa ja seurantaa ym.))
- Kuva: Trombosyyttiaggregaatti, jollainen voi syntyä ns. pseudotrombositopenian yhteydessä näyteputkessa. Trombosyyttien kasaantuminen voi johtua esim. näyteputkessa olevasta EDTA- antikoagulantista ja/tai näytteen jäähtymisestä huoneenlämpöön. Näyteputkessa syntyneiden trombosyyttikasojen vuoksi verenkuvaa-analysaattori (solulaskija) ei pysty laskemaan oikein trombosyyttien määrää trombosyyttitulos on virheellisen matala.



Kuva: <http://www.medical-labs.net/platelet-clumping-or-aggregation-1497>

### ***Mikä voisi olla syynä tässä tapauksessa?***

Koska trombositopeniaa lukuun ottamatta muissa verisolulinjoissa ei perusverenkuvassa todeta poikkeavuuksia (Hb ja leuk normaalit) ja potilas tuntee itsensä terveeksi, työdiagnoosiksi sopii anamneesin perusteella kuumeisen virusinfektion aiheuttama **immunologinen trombositopenia**

### Jatkotutkimukset

- ITP:n diagnostiikka perustuu muiden trombositopenian poissulkemiseen
  - Lääkkeet (valproaatti, ASA)
  - Infektio-oireet/hiljattain sairastetut infektiot
  - Rokotukset
  - Ympäristön sairaudet
  - Virtsan ja ulosteen väri
  - Päänsärky

- Vatsavaivat (Henoch–Schönlein?)
- Niveloireet (Henoch–Schönlein?)
- Suku (verenvuoto-oireita, autoimmuunisairauksia?)
- Runsas alkoholinkäyttö
- Potilaan aiemmat trombosyyttitasot ja sukuanamneesi selvitetään mahdollisen perinnöllisen trombosytopenian toteamiseksi.
- (Trombosyyttivasta-aineita voidaan trombosyyttien pinnalla osoittaa noin 2/3:lla potilaista. On huomattava, että trombosyyttivasta-aineet eivät ole spesifisiä ITP:lle, vaan niitä voi esiintyä muissakin tilanteissa, eikä ITP:n diagnoosi edellytä trombosyyttivasta-aineiden osoitusta.)
- *Hoito: Hoidon tavoitteena on saavuttaa turvallinen trombosyyttitaso. Tavoitetasoon vaikuttavat erityisesti potilaan mahdolliset muut sairaudet (maksan ja munuaisten toiminta) ja niihin tarvittavat lääkkeet (esimerkiksi antikoagulaatio, antiaggregatorinen lääkitys) tai toimenpiteet sekä potilaan työ, harrastukset ja niiden aiheuttamat vuotoriskit. Sekundaarisessa ITP:ssa taustalla olevan syyn hoito tehoaa usein myös trombosytopeniaan.*
- Eli: Trombosytopenian selvittelyssä anamneesi on tärkeässä osassa. Anamneesin ja statuksen perusteella tehdään kohdennettuja tutkimuksia
- Valkosolujen erittelylaskenta (**B-Diffi**)
  - Onko eri valkosolualaluokkien määrät normaalit? (= ajatuksena varmistaa, että trombosytopenian taustalta ei löydy "luuydinvikaa", joka aiheuttaisi sen että trombosyyttejä ei tuoteta kunnolla ja valkosoluja tuotettaisiin normaali määrä mutta olisivat "viallisia")
- Veren sivelyvalmiste (**B-Morfo**):
  - pelkän trombosytopenian selvittelyssä ei välttämättä tarvita
  - Trombosyyttien morfologia voi antaa viitteitä perinnöllisistä trombosytopenioista.
  - Lisääntyneessä kulutuksessa nähdään usein kookkaita trombosyyttejä vilkastuneen tuotannon merkinä.
  - Varmistutaan, että trombosytopenia on todellista, eikä johdu esim. pseudotrombosytopeniasta eli trombosyyttien kasautumisesta näyteputkessa
  - Puna- ja valkosolujen mahdolliset morfologiset muutokset
- Harkinnan mukaan luuytimen aspiraationäyte (**Bm-Aspir**)
  - tutkimukseen sisältyy lausunto veren sivelyvalmisteesta)
  - Näyttääkö trombosyyttien tuotanto normaalilta, vilkastuneelta vai vähentyneeltä?
  - Onko merkkejä luuytimen pahanlaatuisista taudeista?

Laboratoriolääketiede, syksy 2024

Seminaari LAB5

Vastauksia

- Remes K. et al. Trombosyyttisiirrot verenvuotojen ehkäisyssä. Duodecim 2016. 132:1041-49.
- Jantunen E. et al. Aikuisten immunologinen trombosytopenia - mitä uutta? Suomen Lääkärilehti 2012. 67:1416-19.
- Kauppila M. Miten lähestyn trombosytopeniaa? Suomen Lääkärilehti 2008. 63:4535-39