

Laboratorioläketiede, syksy 2024
Seminaari LAB5
Vastauksia

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

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

LAB5: HEMATOLOGISET POTILASTAPAUKSET, VASTAUKSIA

Tapaus 1

35-vuotias nainen tulee vastaanotolle 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 1012/l	3.9 – 5.2 x 1012/l
E-MCV	73 fl	82 – 98 fl
E-MCH	24 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	5.1 x 109/l	3.4 – 6.2 x 109/l
B-Trom	355 x 109/l	150 – 360 x 109/l

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

Lääkärin käsikirja: Aikuisten anemian selvittely

"Mitä kertoo verenkova" (Suomen Lääkärilehti 36/2010, s. 2957-9)

Oppimistavoitteet

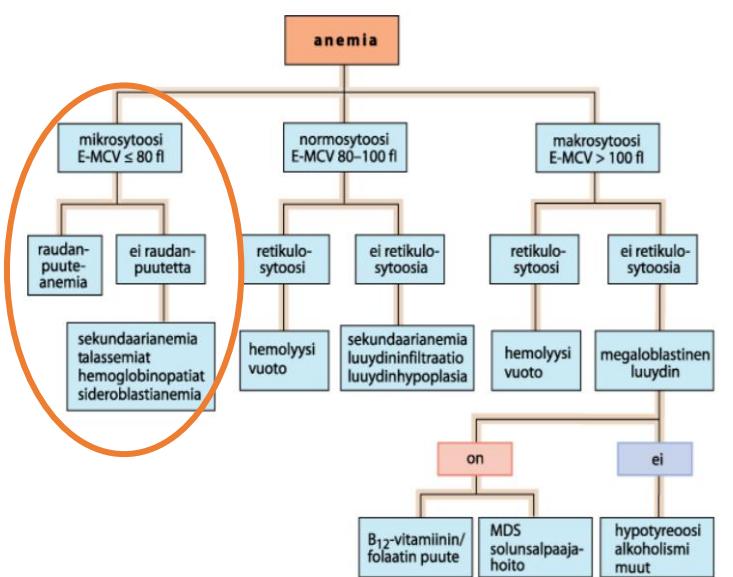
- *perusverenkovan tulkinta*
- *mikrosytäärisen anemian syyn selvittelyyn käytettävien lab.kokeiden tilaaminen ja tulkinta*

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 mikrosyyttisen anemian syy)
- talassemiat
- hemoglobinopatiat (esim. sirppisolanemia)
- sekundaarianemia eli tulehdusanemia



Mitä jatkotutkimuksia ehdottaisit ja miksi?

- raudanpuuteanemia?

- Plasman ferritiini (P-Ferrit)
 - 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. infektiota.
- Plasman transferriiniresseptori (P-TfR)
 - Transferriiniresseptoreita on kaikkien tumallisten solujen pinnalla, mutta kaikkein eniten kypsivien punasolujen pinnalla.
 - Välittää transferriiniin sitoutuneen raudan kulun solukalvon läpi solun sisälle.
 - Raudanpuute lisää reseptorien määrää solujen pinnalla = P-TfR-pitoisuus suurenee
 - Pitoisuus suurenee myös lisääntyneen erytropoiesin yhteydessä
 - tällöin E-Retik koholla, esim. hemolyttinen anemia, talassemia, sirppisolanemia.

- Raudanpuutteen syy on aina selvitettävä ja mahdollisuksien mukaan hoitettava!
 - Tällä potilaalla taustalla voisivat olla esim. runsaat kuukautiset, mahahaava tai esim. keliakia
- Katso Lääkärilehden 8/2019 s. 476-78 artikkeli "[Raudanpuute ilman anemia](#)"
- 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
 - normaalilin globiinihetjun synteesihäiriötä, talassemioissa normaalien globiinihetujen tuotanto on häiriintynyt ja hemoglobiinivarianteissa/hemoglobinopatioissa globiinimolekyylit on rakenteeltaan poikkeava.
 - äärimmäisen harvinaisia suomalaisessa väestössä, mutta tärkeää muistaa Välimeren, Aasian ja Afrikan maista tulleilla.
 - Verenkuvassa mikrosytoosia, hypokromasiaa, maalitaulu- eli target-soluja, basofillipilkkuisia punasoluja ja lisääntynyt polykromaattisten solujen osuus.
 - Hb-taso voi olla normaalikin, riippuu taudin vaikeusasteesta.
 - Usein nähdään hemoglobiinitasoon nähdien korkea punasolujen määrä (B-Eryt) ja mahdollisesti retikulosytoosia.
 - Diagnostikassa 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 mikrosyttinen, useammin kuitenkin normosyttinen (ks. tapaus 3)
 - **hemolysikokeet** (ks. tapaus 3)
 - **Retikulosytit** (E-Retik)
 - jos normaali → tuskin kyseessä vakava tuottannollinen syy
- Muut mahdolliset anemian jatkotutkimukset:
 - Luuydintutkimusta tarvitaan pelkän anemian selvittelyssä harvoin. Elleivät täydellinen verenkuva, ferritiini-, transferriniireseptori-, B12-vitamiini- ja

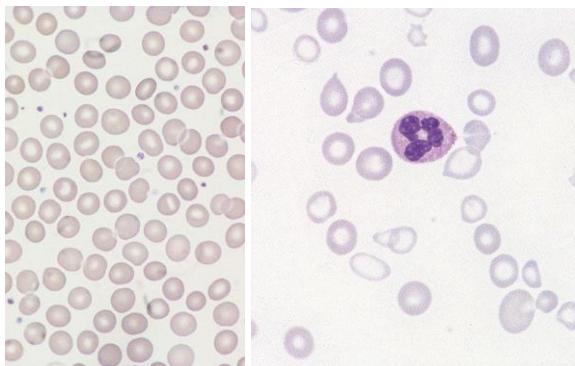
seerumin folaattiarvot sekä hemolyysikokeet selvittävät anemian etiologiaa eikä potilaalla ole mitään kroonista anemiaa selittävää yleissairautta, luuydintutkimus on tarpeen.

▪ **Luuytimen aspiraationäyte (Bm-Aspir)**

- voi auttaa, mutta jos tuotanto normaalista ja muissa solulinjoissa ei poikkeavaa niin yleensä ei näy mitään suurta poikkeavaa
- mikroskoopissa tutkitaan luuytimen morfologia mukaan lukien rautavärjäys
- 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 tarkoituksesta 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 retikulosyytien osuuden ja määrän suurenemista.
 - Retikulosyytit ovat nuoria tumattomia punasoluja, joiden sisällä on vielä värjätyvä RNA:ta.
 - Rautalääkityksen vastetta tutkittaessa E-retik-määritys tehdään 7-10 päivää rautahoidon aloittamisesta (lisäksi olisi hyvä olla käytössä myös ennen rautalääkitystä mitattu retikulosyytiarvo). Mitä vaikeampia

raudanpuuteanemia on kysymyksessä, sitä voimakkaampi retikulosytoosi nähdään rautahoidon myötä.

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

Tapaus 2

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

Tutkimus	Tulos	Viitearvot
B-Hb	64 g/l	117 – 155 g/l
B-Hkr	0.24	0.35 – 0.46
B-Eryt	1.8 x 1012/l	3.9 – 5.2 x 1012/l
E-MCV	131 fl	82 – 98 fl
E-MCH	38 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	3.5 x 109/l	3.4 – 8.2 x 109/l
B-Trom	160 x 109/l	150 – 360 x 109/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

- *perusverenkuvan tulkinta*
- *makrosytärisen 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 määärän suureneminen voi nostaa punasolujen keskilavutta (MCV:tä)
 - retikulosyyttien määärä suurenee vilkassa punasolutoannossa (esim. kompensatorinen tuotanto hemolyysissä (punasolujen hajoaminen) tai akuutin vuodon yhteydessä)
- ➔ Hemolyysikokeet (kun epäillään, että retikulosytoosi johtuu hemolyysisistä)
 - Plasman laktaattidehydrogenaasi (**P-LD**) on intraselulaarinen 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 hemolyysissä.
- Suoralla Coombsin kokeella (**E-Coomb-O**) selvitetään, onko punasolujen pintaan kiinnitynyt vasta-aineita tai komplementtia *in vivo*
 - tulos on positiivinen autoimmuunihemolyytisessä anemiassa (AIHA)
- Hemolyysin syitä:

Taulukko 1. Hemolyysin syitä

Punasoluperäiset	
Solukalvoviat	<ul style="list-style-type: none">• Perinnöllinen sferosytoosi 3 (kuva 1)• Perinnöllinen elliptosytoosi 4
Entsymopatiat	<ul style="list-style-type: none">• Hemoglobiinipoikkeavuudet• Talassemiat (kuva 11)• Hemoglobinopatiat
Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiinivirtsaus (PNH)	
Ulkoiset	
Immuunihemolyysi	<ul style="list-style-type: none">• Autoimmuunihemolyysi (kuva 1)• Kylmähemagglutiniinoireyhtymä• Lääkkeen aiheuttama immuunihemolyysi• Verensiirtoreaktio• Äiti-lapsi-immunisaatio (kuva 1)
Pilkkoutumishemolyysi	<ul style="list-style-type: none">• Keinoläpät, proteesit, hemoperfuusio• Marssihemoglobinuria• Vaskuliitti• DIC• Tromboottinen trombosytoopeninen purppura
Muut ulkoiset syyt	<ul style="list-style-type: none">• Infektiot, toksiinit, palovammojen, hypersplenismi

Lääkärin käskirja: Hemolyttinen anemia

Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?

Potilaalla on makrosyttinen 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
- hemolyysi/akuutti vuoto
- myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

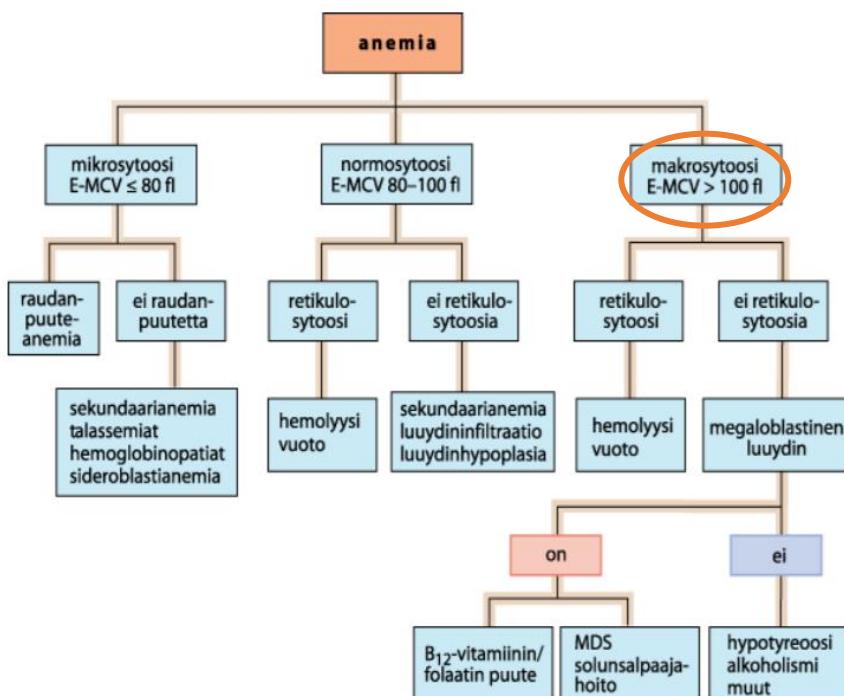
- lääkkeet
- hypotyreeoosi

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 sopivat 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.
- Nämä syvässä anemiassa potilas todennäköisesti lähetettäisiin erikoissairaanhoidtoon ja hänen mahdollisesti tehtäisiin myös luuydintutkimus megaloblastisten muutosten varmistamiseksi.
- Potilaan silmävalkuaisista 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 laktaattidehydrogenaasin (P-LD) nousuun sekä haptoglobiinin laskuun (P-Haptog).

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

- Aktiivisen B12-vitamiinin määritys (**S-B12-TC2**)

- kuvastaa biologisesti aktiivisen B12-vitamiinin määräät ja pitoisuus on matala B12-vitamiinin puutteessa (kts. tulkinta yllä mainitusta v. 2016 Lääkärilehdessä artikkeliista).
- 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 makrosyntisessä anemiassa
- Ennen mitattiaan fE-Folaat (punasolujen folaatti)
 - Yli 95 % elimistön folaatista on punasoluissa, loput seerumissa
 - punasoluun folaattisältö kertyy punasoluun sen muodostuessa ja säilyy verenkierrossa punasoluun eliniän n. 120 vrk
 - punasolujen folaattipitoisuuden määritys kuvailee elimistön folaattitasapainoaa pidemmältä näytteenottoa edeltävästä ajanjaksoista kuin seerumin folaattipitoisuus, joka seuraa nopeammin folaatin saantia ravinnosta seerumin ja punasolujen folaatin pitoisuudet korreloivat hyvin keskenään
 - punasolujen folaatin määritykseen sisältyi kuitenkin tuloksen hajontaa lisääviä ja määritynsä tarkkuutta heikentäviä tekijöitä, jotka eivät koske seerumista tehtävää folaatin määritystä → nykyään käytetään fS-Folaat
- Punasoluun muodostuessa tarvitaan B12-vitamiinia jotta folaatti siirtyy muodostuvaan punasoluun → B12-vitamiinin puutteessa foolihapon siirtyminen muodostuvaan punasoluun voi häiriintyä vaikka folaatin saanti olisi normaalista → B12-vitamiinin puutteessa punasolujen folaatti on matala ja seerumin folaatti voi kohota

- Maksa-arvot (**P-ALAT, P-GT**)

- Onko makrosytoosi maksa-tilassa tai alkoholin liikakäytön aiheuttamana?
- Alkoholin mahdollisen liikakäytön selvittämiseksi, voidaan tutkia myös **S-CDT** (seerumin desialotransferrini).
- Alkoholin suurkulutuksen osoitukseen käytössä myös **B-PEth**, joka on alkoholin käytön suhteeseen spesifisyydessä ja sensitivisyydessä ylivoimainen muihin tutkimuksiin verrattuna. Alihankittava tutkimus.

- **P-TSH** (tyreotropiini)

- Onko makrosytoosi kilpirauhasen vajaatoiminnan aiheuttamana?

→ Jos vieläkään ei olla saatu selville anemian syytä, jatketaan **hemolyysikokeilla**

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

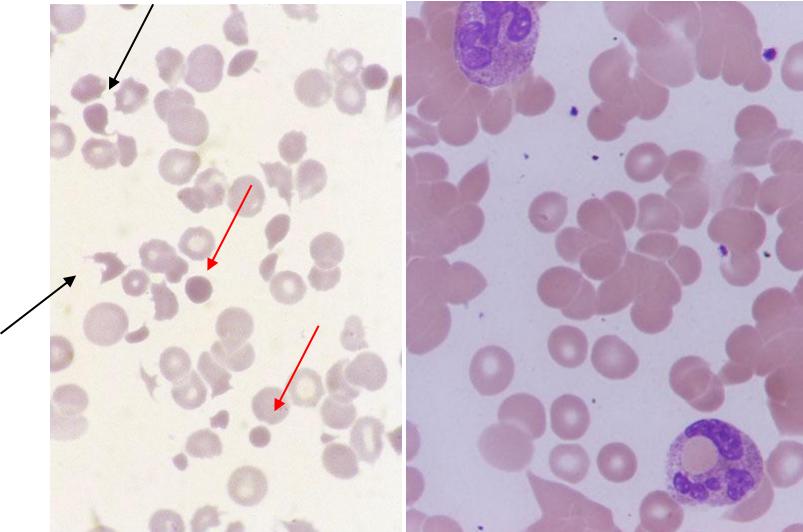
- Veren sivelyvalmiste (B-Morfo, MGG-värjäys)

- voi antaa viitteitä makrosytoosin etiologiasta
- ei tarveta tutkia, jos edellä mainituilla tutkimuksilla päästään diagnoosiin
- Makrosytoosin typpi (pyöreä, ovalosyytinen) ja muut verisolujen morfolgiset 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 (maalitalousolua, johtuu solukalvon virheellisestä rasvakostumuksesta) ja punasolujen pyöreä makrosytoosi.
- Hemolyysissä ja akutissa vuodossa makrosytoosi johtuu retikulosytoosista (nuoret punasolut kookkaampia). Hemolyysissä veren sivelyvalmiste voi antaa viittettä hemolyysin etiologiasta. Pilkkoutumishemolyysissä nähdään punasolufragmentteja (kuva alla vasemmalla, mustat nuolet), autoimmuunihemolyysisissä (AIHA) sferosyyttejä (pieniä pallomaisia punasoluja, joista puuttuu punasolun normaalilla 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 nivereumaan 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 1012/l	3.9 – 5.2 x 1012/l
E-MCV	83 fl	82 – 98 fl
E-MCH	27 pg	27 – 33
B-Leuk	8.1 x 109/l	3.4 – 8.2 x 109/l
B-Trom	397 x 109/l	150 – 360 x 109/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
- perusverenkuvan tulkinta
- normosyntisen 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 aikuutin faasin suuntaan
 - o proteiinit tarttuvat punasoluihin ja saa ne tarttumaan toisiinsa (= rahaullamuodostus) 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 polysytemoiden yhteydessä normaali tai hyvinkin pieni ("paksua verta" → laskeutuminen hidasta)

- kuvaaa summareaktiota monista proteiineista punasoluomaisuuksien lisäksi → muutokset tapahtuvat hitaasti → laskon normaalistuminen on hidasta (puoliintumisaika 7 vrk)
- Tutkimuksen merkitys nykypäivänä on vähäinen, koska akuutin faasin proteiineja pystytään määrittämään suoraan. Lasko korreloii tulehdusen 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)

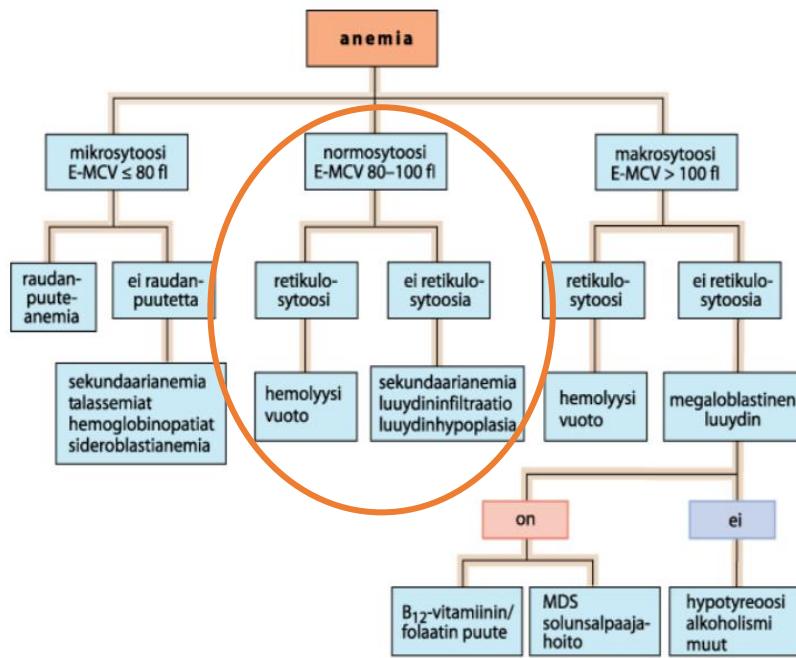
Mitkä laboratoriotulokset ovat poikkeavia?

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
 - Huom. MCV riippuu hemolysin/vuodon asteesta
 - mitä suurempi vuoto/enemmän hemolysi → sitä enemmän tulee retikulosyyttejä, jotka nostavat MCV:tä
 - jos esim. tasaista tihkuvuotoa → retikulosytoosi maltillista, eikä välttämättä nostaa 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 infiltrointivat sairaudet (esim. myelooma)
- (Potilaan lääkkeistä metotreksaatti voi aiheuttaa anemiaa, 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 käskirja: Kroonisen sairauden anemia: "Sulje pois "spesifiset" anemiat (raudanpuute, vitamiinipuute, hemolyysi, akuutti vuoto, myelodysplastinen oireyhtymä, pahanlaatuinen veritahti). Tähän riittävät anemian perustutkimukset
 - Luuydintutkimusta tarvitaan pelkän anemian selvittelyssä harvoin. Elleivät täydellinen verenkova, ferritiini-, transferriinisaturaatio-, transferriinireseptori-, B12-vitamiini- ja seerumin folaattiarvot sekä hemolyysikokeet selvitä anemian etiologian eikä potilaalla ole mitään kroonista anemiaa selittävää yleissairautta, luuydintutkimus on tarpeen.
- Arvioi, selittääkö perustaudin vakavuus anemian syvyyden.
- Vältä tarpeeton rautahoidtoa, 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 nivereuman) 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 (pienentyynyt **ferritiini**, suurentunut **TfR**; tarkista oman laboratorion viitearvo), **B12-vitamiinin puute ja folaatin puute** ($MCV > 100 \text{ fl}$).
 - Kroonisen sairauden anemiassa punasolumorfologia on tavallisesti normokrominen ja normosyöttinen, mutta muuttuu tilan pitkittymessä hypokromiseksi ja mikrosyöttiseksi. Tilanne muistuttaa tällöin raudanpuuteanemiaa.
- Muista, että kudosrautavarastojen määrää heijastava plasman **ferritiini toimii myös akuutin vaiheen proteiinin tavoin**. Sen vuoksi voi tulehdusellista tautia sairastavalla olla raudanpuute, vaikka plasman ferritiinipitoisuus olisi jopa 100–200 $\mu\text{g/l}$.
- Kroonisen sairauden anemian sairastavalla potilaalla on usein myös muita samanaikaisia anemian osasyitä, kuten raudanpuute ja munuaisten vajaatoiminta (**Pt-GFReEPI**)
 - Rautahoitokokeilu on käytännöllinen tapa kombinoidussa 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 väryjäksessä nähdään siniseksi väryjätyvä varastorautaa, raudanpuutteessa luuytimen rautavarastot puuttuvat.
- Tehdään myös, jos epäillään pahanlaatuista veritautia (esim. myelooma)

Tulehdusanemian patogeneesi lyhyesti:

- Tulehdus aiheuttaa sytokiinien erityksen. Sytokiinit saavat aikaan vähentyneen erytropoietiinituotannon, vähentävät solujen vastetta erytropoetiinille, heikentävät raudan imetyymistä sekä saavat aikaan varastoraudan vapautumisen. Nämä kaikki tekijät johtavat erytropoiesiin vähennemiseen.
- Raudan imetyymisen ja varastoraudan vapautumisen säätelyssä on tärkeässä roolissa maksan syntetisoimaakuutin faasin proteiini hepsidiini. Tulehdusreaktioissa

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

- Hepsidiinin määritystä (S–Hepsid) voidaan käyttää tulehdusanemian ja raudanpuutteen erotusdiagnostiikassa. 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 terveystärkastuksessa. 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

- *perusverenkuvan 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 myeloominen leukemia, (KML)).
- Hyvin harvoin esim. infektio nostaa leukosyyttien määrän näin korkeaksi (vaaditaan yleensä vaikea infekcio) ja tämä potilas on vieläpä oireeton.
- Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)
 - Lymfosyyttien maligni tauti, jolle on ominaista pienten, kypsännäköisten lymfosyyttien kertyminen luuytimeen, vereen ja imukudoksiin.
 - Suomessa todetaan n. 120 tapausta/vuosi.
 - Miehillä 2x yleisempää kuin naisilla.
 - Esiintyyvyyss 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
 - lymfosytoosi
 - Reaktiivinen lymfosytoosi liittyy esim. virus- tai bakteeri-infektiointiin. (esim. mononukleoosi voi aiheuttaa hyvin voimakasta reaktiivista lymfosytoosia; tämän potilaan ikä ei ole tyypillinen mononukleoosille)
 - Kroonisen lymfoproliferatiivisen tilan diagnostikassa on tärkeää osoittaa lymfosytoosin pysyvyys ($B\text{-Lymf} > 5 \times 10^9/l$ väh. 2 kk) ja lisääntyminen (näin voimakas lymfosytoosi on pysyvä)
 - neutrofilia
 - lievä neutrofilian syitä ovat esim. infektiot, tupakointi, kortikosteroidilääkitys,
 - korkea neutrofiiliarvo voi johtua esim. akutista, vaikeasta (bakteeri)infektiosta tai kroonisesta myeloproliferatiivisesta sairaudesta (tavallisimmin KML).
 - eosinofilia
 - allergiat ja parasiitit (myös kihomato)
 - eosinofiilinen syndrooma harvinainen
 - basofilia on harvinainen
 - 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/I	E9/I	E9/I	E9/I	E9/I		%	%	%	%	%
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/I	E9/I	E9/I	E9/I	E9/I		%	%	%	%	%
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											

Komentoinut [DJP1]: sama kuin b-kohdassa

→ lähete erikoissairaanhointoon

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

Erikoissairaanhoidossa tehtävät tutkimukset

- Luuydintutkimus

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

- B-/Bm-Blamark

- kertoo (valkosolu-) maligniteetin tyypin
 - tutkitaan solujen pinta-antigeeneja
 - tässä tapauksessa todetaan klonaalisia B-soluja, joiden immunofenotyppi sopii KLL:n soluihin
- Lisäksi hematologit voivat pyytää erikoistutkimuksia (esim. veren tai luuystimen kromosomitutkimus, veren TP53-mutaatiostatus, veren tai luuystimen KLL-solujen immunoglobuliinigenien mutaatiostatus)

KLL diagnoosi:

- perustutkimukset
 - Täydellinen verenkova
 - Perifeerisen veren sivelyvalmiste
 - Veren sivelyvalmisteessa runsaasti pieniä, morfologisesti kypsiä lymfosyyttejä.
 - Veren lymfosyytien immunofenotyppitys virtaussytometrialla, verinäyte (tai luuodyn) lähetettävä tutkittavaksi yliopistosairaalaan

- Kriteerit

- B-lymf > 5x10⁹/l
- Veren sivelyvalmisteessa runsaasti pieniä, morfologisesti kypsiä lymfosyyttejä
- KLL:n immunofenotyppi verestä tai luuytimestä virtaussytometrialla tutkittuna (Bm-Blamark): CD5+, CD19+, CD20+ heikko, CD23+, slg (pintaimmunoglobuliini) heikko, CD79b heikko, FMC7-.
- Luuydintutkimus ei ole diagnoosivaiheessa vältämätön, mutta otettava ennen hoitojen aloitusta.
 - Luuytimessä lymfosyyttien osuuus tyypillisesti >30% tumallisista soluista

Krooninen myeloominen 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 kromosomitukimuksellä (Bm-Kromos) tai tutkimalla BCR-ABL-fuusiogeneeni (B-CMLPCR), joka muodostuu kromosomitranslokaation seurauksena
- Suomessa todetaan noin 50 tapausta/vuosi.
- Yleisin 40-70-vuotialla.
- Todetaan usein sattumalöydöksenä poikkeavan verenkuvan perusteella.
- Verenkuvassa on granulosyyttisarjan nuoruusmuotoja, usein basofiliaa, eosinofiliaa ja trombosytoasia.
- Jos tauti todetaan oireettomassa vaiheessa, on veren valkosolujen määrä yleensä <50x10⁹/l.

Yhteenveto

- *Jos perustutkimusten perusteella epällään rauhallisessa vaiheessa olevaa kroonista leukemiaa, voi potilaan lähetä ei-kiireellisellä lähetteellä hematologin tutkittavaksi.*
- *Erikoissairaanhoidossa voidaan ottaa luuydinnäyte diagnoosin varmentamiseksi ja samalla saadaan hematologin arvio hoidon tarpeellisuudesta tai ohjeet jatkoseurantaan.*
- *CRP infektion poissulkemiseksi ei ole tässä kohtaa vältämätön, koska potilas tuntee itsensä oireettomaksi ja leukosyytitaso näinkin suuri.*
- *Tällä potilaalla olisi todennäköisimmin lymfosytoosi kroonisen lymfaattisen leukemian johdosta → potilaan ikä, oireettomuus ja korkea leukosyytitaso 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 erikoissairaanhoitoon!**
- Kolmen solulinjan poikkeavuuden pitää herättää epäily pahanlaatuisesta veritaudista. Akuuttia leukemiaa epältäessä jatkotutkimukset tehdään yliopisto- / keskussairaalassa eli tällainen potilas lähetettävä kiireellisenä sairaalapäivystykseen.

Mistä ne voivat johtua?

- Eroitusdiagnostiikka
 - o akuutti leukemia
 - o luuvtimen 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, neutrofilit, eosinofilit, basofilit, monosyytit
 - Saadaan selville neutopenian vaikeusaste.
 - Blastisolua 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/I	E9/I	E9/I	E9/I	E9/I		%	%	%	%	%
2.8.2022 laus											
2.8.2022 Lausunto Diff: Diffi tarkistetaan mikroskopialla, arkisin 8-16											

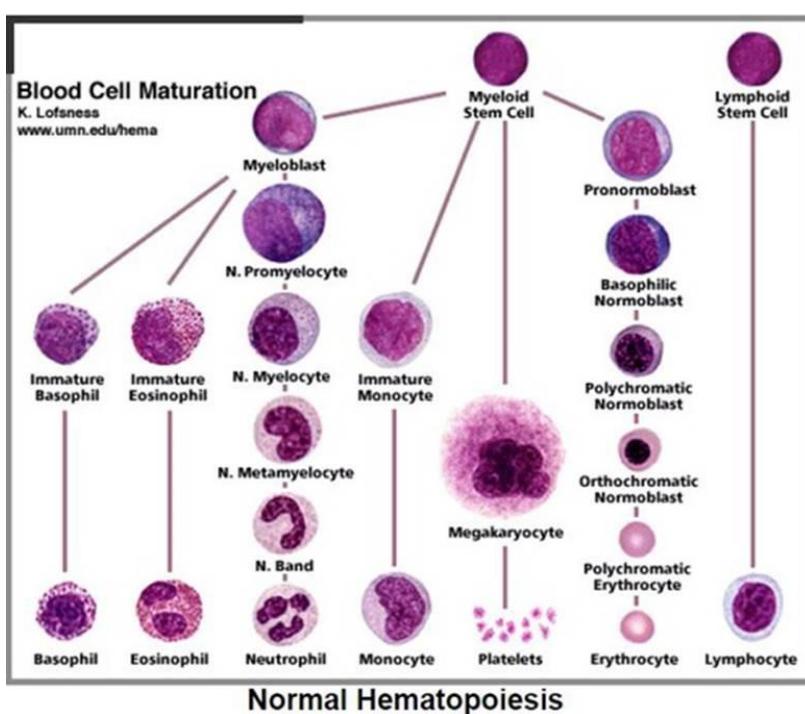
ja sitten:

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/I	E9/I	E9/I	E9/I	E9/I		%	%	%	%	%
2.8.2022 laus											
2.8.2022 Lausunto Diff: Diffi tarkistetaan mikroskopialla, 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	

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

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



- Mikroskooppidiffin Blastit-osuuus voi sisältää mitä vaan blasteja (paitsi erytroblastejä). Se, mitä blasteja ne sitten ovat, saadaan selville virtaussytometriatutkimuksella (Blamark). (Joskus selviää mikroskoopissaakin, 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 värvätynä mikroskoopilla.
 - Akuutissa leukemiassa luuytimessä yli 20 % blasteja.
 - Joskus tautisolut ovat niin tiiviisti luuytimessä, että aspiraationäytettä ei saada → otetaan luuydinbiopsia (trepanaatio)
- Leukemian tarkempi luokitus, ennusteen arvointi ja hoitolinjan valinta vaativat myös muita luuydinnäytteen erikoistutkimuksia eli aspiraationäytteen virtaussytometrisen tutkimuksen sekä kromosomi- ja molekyyligenetisiä 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.
 - Erottelaan 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.
 - Erityistapauksena tulisi huomioida AML:n agressiivinen muotoakuutti promyelosyyttileukemia (APL)
 - APL:aan liittyvät tavallisina erilaiset hemostaasihäiriöt sekä tukosten että erityisesti vuotojen osalta.
 - Syynä se, että tautisolut ilmentävät kudostekijää (TF), joka toimii reseptorina ja kofaktorina hyytymistekijä VII/VIIa :lle
 - "Jos kliininen epäily APL:stä herää, **tulee hoito aloittaa välttämästi odottamatta diagnoosin varmistumista...**
...APL-epäily: diffissä blasteja ja korostuneesti promyelosyyttejä ja/tai koagulopatia ja/tai luuydinnäytteessä nähdään morfologisesti poikkeavia hypergranulaarisia promyelosyyttejä."
- "Diagnoosivaiheessa vältetään invasiivisia toimenpiteitä, mukaan lukien keskuslaskimokanylin asennus, leukafereesi tai lumbaalipunkto (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 1012/l	3.9 – 5.2 x 1012/l
E-MCV	80 fl	82 – 98 fl
E-MCH	26 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	5.4 x 109/l	3.4 – 6.2 x 109/l
B-Trom	400 x 109/l	150 – 360 x 109/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 – Klininen kemia ja hematologia: Hemostaasin tutkimukset

Oppimistavoitteet

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

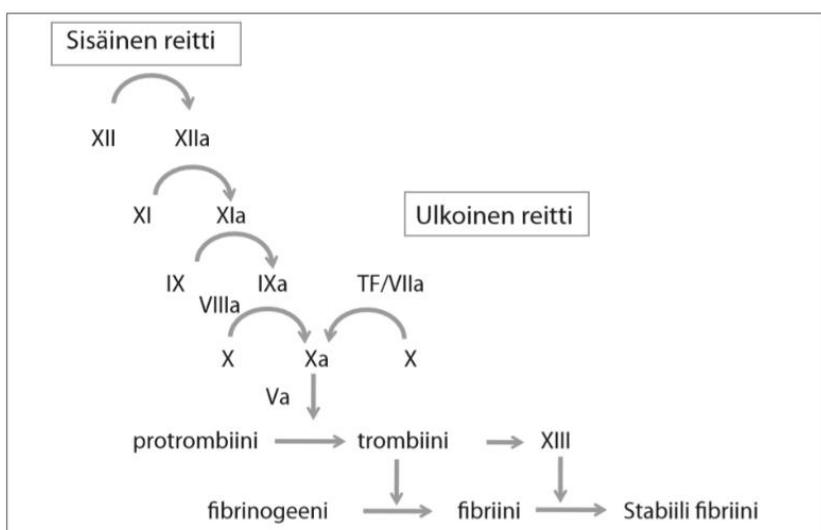
Mitkä ovat vuotohäiriöiden seulontatutkimukset? Mitä ne mittaavat?

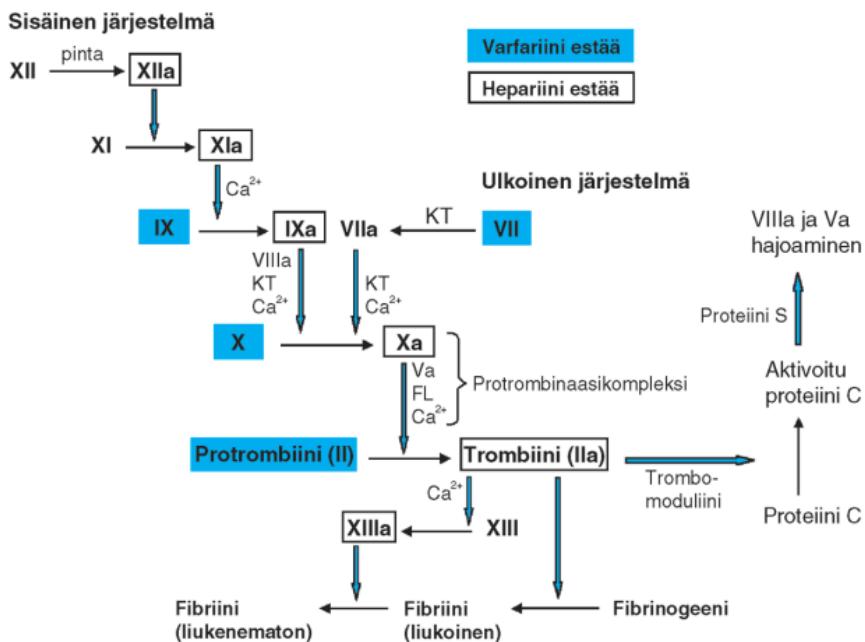
Laboratoriolääketiede- ja Duodecim veritaudit- ja Farmakologia ja toksikologia (6. painos) - kirjoista:

- Hyytyminen
 - Primaari hemostaasi (trombosyyttien ja verisuonien seinämän yhteisvaikutus = trombosyyttitulppa ja supistuminen)
 - Sekundaari hemostaasi (hyytymiskaskadi)
 - Hyytymisjärjestelmän ketjureaktioon ottavat osaa proentsyymit, kofaktorit ja inhibiitorit, ja sen olennaisena tehtäväänä on muodostaa **trombiinia** → trombosyyttien pinnalla syntvä trombiini aktivoi edelleen monia hyytymistekijöitä ja trombosyyttejä. Trombiini muuttaa myös fibrinogeenin

liukenevammaksi **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, aterosklerotinen plakki) kanssa
- **Ulkoisen** (= veren ulkopuolisen, eli kudosperäisen) reitin aktivoointiin tarvitaan kudostekijä TF (jota on normaalista verisuunesta seinämän adventitia-kerroksessa ja lisäksi patologisissa tiloissa verenkierrossa sitoutuneena pieniin, mm. makrofagi- ja trombosyyttiperäisiin solukalvopartikkeleihin, jolloin hyytyminen menettää paikallisen luonteesa ja säätelynsä (esimerkiksi DIC ja trombogeeniset syövät)



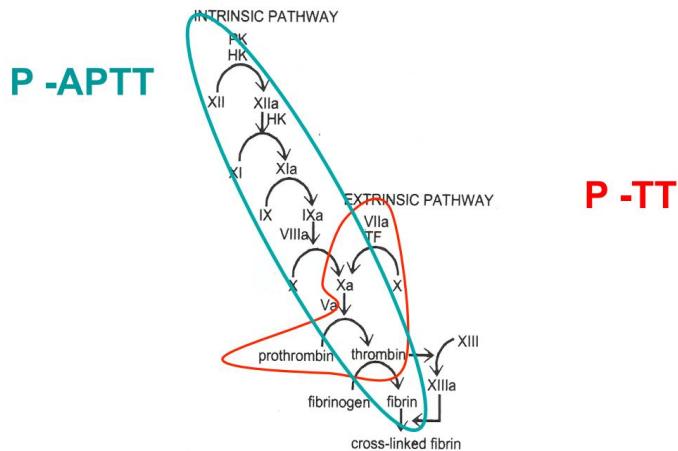


Farmakologia ja toksikologia, 6. painos. Kuva 37-2.

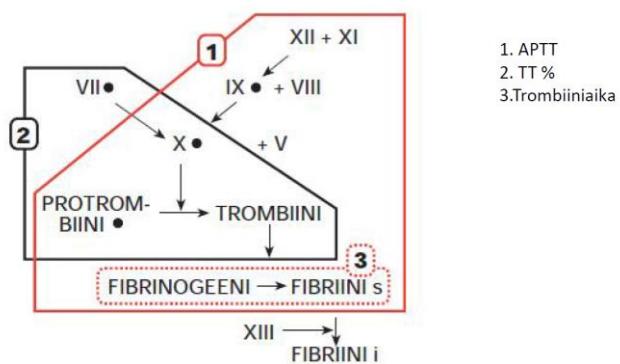
Veren hyttymisjärjestelmä ja antikoagulantien vaikutuskohdat siihen. Paksu nuoli kuva proteaasiaktiivisuutta. KT = kudostekijä, FL = fosfolipidi

Seulontatutkimukset:

- Avohoidossa ensisijaisena tavoitteena on niiden potilaiden tunnistaminen, joilla verenvuodon synnä voi olla leukemia, meningokokkisepsis tai muu akuutti yleissairaus, vaikea verenvuotauti, lääkityskomplikaatio tai pahoinpitely.
- Vuotoanamneesi on tärkeä! Apuna vuotokyseylomakkeet Terveysportista ja esim. [Yleistyneen vuototaipumuksen arvointi - HUSLAB](#)
- **PVK**
 - Punasolujen ja **trombosyytien** 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 tietty luontaistuotteet (etenkin omega-3))
- **Sisäisen ja ulkoisen reitin seulontatutkimukset**



https://www.sash.fi/wp-content/uploads/archived-files/images/Anestesiakurssi%202013/Mita_Ljoutsi-Korhonen_laboratoriorion_hyytymiskokeet_kertovat.pdf



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 vuotataudeissa tai harvinaisissa vaikeissa vuotataudeissa (esim. hyytymistekijän XIII:n vaje) seulontakoideiden tulokset voivat olla normaalialeja ja häiriön etiologian selvittämiseksi tarvitaan erikoislaboratoriota
- Aktivoitu partiaalinen tromboplastiniaika (**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 diagnostiikkassa.
- Synnynnäisessä vuototaudissa, A-hemofiliassa, kyseessä on hyytymistekijän VIII, B-hemofiliassa hyytymistekijän IX puutos (tai vajaus). Lievissä hemofilioissa APTT ei välittämättä ole pidentynyt.
- **Tromboplastiiniaika (P-TT, INR)**
 - **mittaa ulkaisen hyytymisjärjestelmän tekijötä**
 - 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) \wedge ISI

Taulukko 2. Hyttymisen seulontakokeiden tulkinta verenvuotopotilailla

TT ja APTT normaalit	Lievä von Willebrandin tauti (F VIII normaali) F XIII -vaje Trombosyytien 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 trombosyytimääärä (ja toiminta) ovat normaaleja, vuototaipumuksen syy voi olla hyttymistekijävaje. Jos APTT ja TT/INR ovat myös normaaleja, potilaalla ei todennäköisesti ole vaikeaa hyttymistekijävajetta, mutta normaalit tulokset eivät sulje pois lievää hyttymistekijävajetta 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 **vuototaiprumus**
 - avuksi esim. Huslabin [Yleistyneen vuototaipumuksen arviointi – laskuri](#)
- Jatkotutkimukset
 - **Trombosyytifunktion mittaaminen (B-PFA)**
 - Tutkimusta käytetään primaarihemoasiähiriöiden 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 hyttymistekijöistä**
 - **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-Tromb
 - Indikaatiot
 - Kliinisesti merkittävä, yleistynyt, pitkään kestänyt tai perinnölliseksi epäilty vuototaipumus, joka ei johdu vaikeasta trombosytopeniasta, trombosyytien

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

- **verihiuutaleiden biokemialliset tai toiminnan tutkimukset**
(Fimlab/Hemostaasi- ja trombosyytilaboratorio,
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 käsisvarret ovat mustelmilla. Pari viikkoa sitten sairastanut ylhähengitystieinfektion, 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 1012/l	4.3 – 5.7 x 1012/l
E-MCV	96 fl	82 – 98 fl
E-MCH	33 pg	27 – 33 pg
B-Leuk	5.6 x 109/l	3.4 – 8.2 x 109/l
B-Trom	17 x 109/l	150 – 360 x 109/l

Huom. Trombosyyttitulos tarkistettu mikroskopialla, ei trombosyyttikasoja.

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

Oppimistavoitteet

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

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

- Vuototaipumus
 - o harvoin poikkeava lukemilla B-Trom $50-100 \times 10^9/l$.
 - o B-Trom-arvoihin $10-50 \times 10^9/l$ liittyy usein spontaanen vuotoja
 - o Spontaanit vuodot ovat vakavia, kun B-Trom $< 10 \times 10^9/l$.

Mistä ne voivat johtua?

Trombosytopenian syynä voi olla:

- 1) vähentynyt tuotanto luuytimessä
 - a. Hankitut:
 - i. Aplastinen anemia (harvinainen)
 - ii. Luuodyninfiltroosit (karsinooma, 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. hemolyttis-ureeminen oireyhtymä
 5. lääkkeiden aiheuttama liikakulutus
 - b. Synnynnäiset:
 - i. Immunologinen (alloimmuni 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 menetyksessä
 - a. Akuutti vuoto
 - b. Hemoperfuusio

Immunologinen trombosytopenia

- autoimmunivälitteinen akuutti sairaus, jossa luuydin tuottaa verihiuhtaleita normaalista tai tavallista enemmän, mutta verihiuhtaleiden 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 trombosytoopeenistä 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 perussyytä (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:

- asetyylisalisylylappo
- ADP-reseptorin estääjät, kuten klopidogreeli, prasugreeli ja tikagrelori lisäävät vuototaipumusta jo kohtalaisessa trombosytopeniassa.
- Samanaikainen antikoagulaatiohoito lisää myös trombosytopeniapotilaan vuotoriskiä.

Mitä on pseudotrombosytopenia?

- = virheellinen matala trombosyytimääriä
- = jostain syystä potilaan trombosyytit kasautuvat näyteputkessa (Huom. näyteputkessa kokkaroituvat trombosyytit ovat elimistössä normaalista 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

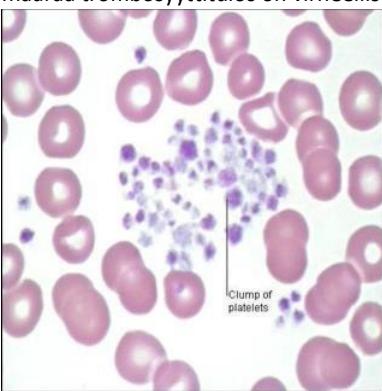
Huom. Yliopistosairaaloissa trombosytopenioiden yhteydessä näyte tarkistetaan trombosyyttiaggreaattiin suhteeseen mikroskopialla, jos trombosyytit ovat alle 100 *E9/l uutena löydöksenä tai trombosyytit ovat alle 100 *E9/l ja aiempi tulos on ollut tämän yli tai se on yli 3 kk vanha tai siinä on todettu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

"Lisäksi vähän pieniä trombosyyttikasoja, tarkistettu mikroskoopissa."

"Lisäksi trombosyyttikasoja, tarkistettu mikroskoopissa."

"Lisäksi runsaasti suuria trombosyyttikasoja, tarkistettu mikroskoopissa."

- Pseudotrombosytopenian tutkiminen: Kun potilaalla todetaan ensimmäistä kertaa B-Trom < 100 × 10⁹/l, kannattaa tutkia B-PseuTrom.
 - o siinä otetaan näytteitä erilaisiin putkiin ja kokeillaan olisiko joku sellainen missä kasautumista ei tapahdu → tiedetään millaista näytemuotoa kannattaa käyttää tulevaisuudessa (Pseudotrombosytopenia ei suinkaan ole aina pysyvä ominaisuus, vaan voi poistua esim. infektion poistuttua, mutta toki "perustaipumus" on olemassa ja voi sitten uusia. Näytemuoto tosin usein pysyy sitten siinä mihin on PseuTrom-tutkimuksen yhteydessä päädytty, yleensä ei muuteta enää takaisin (vaatii aikaa ja seurantaa ym.))
- Kuva: Trombosyyttiaggregaatti, jollainen voi syntyä ns. pseudotrombosytopenian yhteydessä näytekossa. Trombosyyttien kasaantuminen voi johtua esim. näytekossa olevasta EDTA- antikoagulantista ja/tai näytteen jäähtymisestä huoneenlämpöön. Näytekossa syntyneiden trombosyyttikasojen vuoksi verenkuva-analysaattori (solulaskija) ei pysty laskemaan oikein trombosyyttien määärää trombosyyttitulos on virheellisen matala.



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

Mikä voisi olla syynä tässä tapauksessa?

Koska trombosytopeniaa lukuun ottamatta muissa verisolulinoissa ei perusverenkuvassa todeta poikkeavuuksia (Hb ja leuk normaalit) ja potilas tuntee itsensä terveeksi, työdiagnosiksi sopii anamneesin perusteella kuumeisen virusinfektion aiheuttama **immunologinen trombosytopenia**

Jatkotutkimukset

- ITP:n diagnostiikka perustuu muiden trombosytopenian poissulkemiseen
 - Lääkkeet (valproaatti, ASA)
 - Infektioidireet/hiljattain sairastetut infektiot
 - Rokotukset
 - Ympäristön sairaudet
 - Virtsan ja ulosten väri
 - Päänsärky

- Vatsavaivat (Henoch–Schönlein?)
- Niveloireet (Henoch–Schönlein?)
- Suku (verenvuoto-oireita, autoimmuunisairauksia?)
- Rungsas alkoholinkäyttö
- Potilaan aiemmat trombosyyttitasot ja sukanamneesi 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 edellytää 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, antiaggregaatorinen lääkitys) tai toimenpiteet sekä potilaan työ, harrastukset ja niiden aiheuttamat vuorotiskit. Sekundaarisessa ITP:ssa taustalla olevan syn hoito tehoa usein myös trombosytopeniaan.*
- Eli: Trombosytopenian selvittelyssä anamneesi on tärkeässä osassa. Anamneesin ja statuksen perusteella tehdään kohdennettuja tutkimuksia
- Valkosolujen erittelylaskenta (**B-Diffi**)
 - Onko eri valkosolualuokkiien määrät normaalit? (= ajatuksena varmistaa, että trombosytopenian taustalta ei löydy "luuydinvikaa", joka aiheuttaisi sen että trombosyyttejä ei tuoteta kunnolla ja valkosoluja tuottaisiin normaali määrä mutta olisivat "viallisia")
- Veren sivelylvalmiste (**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 kasaatumisesta näyteputkessa
 - Puna- ja valkosolujen mahdolliset morfolgiset muutokset
- Harkinnan mukaan luuytimen aspiraationäyte (**Bm-Aspir**)
 - tutkimukseen sisältyy lausunto veren sivelylvalmisteesta)
 - Näyttääkö trombosyyttien tuotanto normaalilta, vilkastuneelta vai vähentyneeltä?
 - Onko merkkejä luuytimen pahanlaatuista taudeista?

Lisälukemista:

Laboratorioläketiede, 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