

6 VALKOSOLUJEN HÄIRIÖT

LEUKOPENIA JA LEUKOSYTOOSI

I. PERIAATTEET

- A. Hematopoieesi jakautuu kahteen pääluokkaan CD34+ -hematopoieettisesta kantasolusta. (kts. kuva)
- B. Normaaali valkosolujen määrä veressä aikuisilla on 3.4-8.2 E9/l
 - 1. Leukopenia – matala valkosolujen määrä ($<1.5\text{-}2.5 \times 10^9/\text{l}$)
 - 2. Leukosytoosi – runsas valkosolujen määrä (>8.2)
 - 3. Leukopenia tai leukosytoosi yleensä johtuu yhden tietyn solulinjan määrän vähenemisestä tai kasvusta.

II. LEUKOPENIA

- A. Yleisin leukopenian syy on neutropenia eli neutrofiilien vähäinen määrä.
- B. Neutropenia aiheuttaa immuunipuutetta, joka altistaa erityisesti bakteeri- ja sieni-infektioille.
 - 1. Riski bakteeri-infektioille ei ole suuri, jos neutrofiilien määrä on yli $1.0 \times 10^9/\text{l}$.
 - 2. Kun neutrofiileja on vähän tai ei lainkaan, infektioiden paikantamisessa saattaa olla vaikeuksia (märkkää, tulehdusnestettä ja turvotusta ei kehity).
- C. Neutropenia voi syntyä joko vähentyneellä tuotannolla luuytimessä, poikkeavalla jakaantumisella verenkierrossa tai lisääntyneellä kudoshakuisuudella ja tuhoutumisella.
 - 1. Lääketoksisuus (esim. kemoterapia alkyloivilla aineilla) – Vaurio kantasoluihin vähentää valkosolujen tuotantoa, erityisesti neutrofiilien.
 - a. Jos potilaalla on odottamaton lääkkeen (esim. klotsapiini) aiheuttama todella vaikea hengenvaarallinen neutropenia, tilaa nimitetään agranulosytoosiksi, joka tarkoittaa, että neutrofiilimäärä on hyvin pieni, usein alle $0.2 \times 10^9/\text{l}$.
 - 2. Infektiot (esim. virusinfektiot ja mykobakteeri-infektiot) – Monet virusinfektiot aiheuttavat neutrofiilien lisääntynyttä tuhoutumista ja tuotannon vähentymistä; mykobakteeri saattaa häiritä neutrofiilien tuotantoa infektoimalla myös luuytimen.
 - a. Vaikeat infektiot (esim. gramnegatiivinen sepsis) voivat myös aiheuttaa neutropeniaa lisäämällä neutrofiilien kulkua kudoksiin.
 - i. Yleensä kuitenkin bakteeri-infektiot johtavat neutrosytoosiin.
 - 3. Pernan liikatoiminta (hypersplenismi; lisääntynyt verenvirtaus tai splenomegalia) lisää neutrofiilien marginaatiota pernan runsaasti haaroittuneessa verisuoniverkostossa.
 - 4. GM-CSF tai G-CSF voidaan käyttää tuotannon tehostamiseen.
- D. Lymfopenia tarkoittaa kiertävien lymfosyyttien puutetta.
 - 1. Immuunipuute (esim. CATCH-22 tai HIV)
 - 2. Korkean kortisolipitoisuuden tila (esim. eksogeeniset kortikosteroidit tai Cushingin oireyhtymä) – indusoi lymfosyyttien apoptoosia ja estää proliferaatiota
 - 3. Autoimmuuninen tuhoutuminen (esim. SLE)
 - 4. Säteily – lymfosyytit ovat yksiä kehon herkimpiä soluja radiaatiolle

III. LEUKOSYTOOSI

- A. Neutrofiilinen leukosytoosi on tila, jossa on kohonnut neutrofiilien määrä. Syitä ovat:
1. Akuutin inflammaation aiheuttajat eli bakteeri-infektio tai kudokset nekroosi – indusoivat marginoitujen neutrofiilien ja luuytimen neutrofiilien vapautumista
 - a. Myös epäkypsiä neutrofiileja vapautuu (left shift).
 - i. Epäkypsillä neutrofiileilla on kypsiä vähemmän Fc-reseptoreita (CD16).
 2. Korkean kortisolipitoisuuden tila – Neutrofiilien adheesio heikkenee, mikä johtaa marginoitujen neutrofiilien vapautumiseen.
- B. Monosytoosissa kiertävien monosyyttien määrä on lisääntynyt.
1. Krooninen inflammaatio sekä maligniteetti ovat tyypillisiä aiheuttajia.
- C. Eosinofiliassa kiertävien eosinofiilien määrä on lisääntynyt.
1. Allergiset reaktiot, loisinfektiot ja Hodgkinin lymfooma ovat tyypillisiä aiheuttajia.
- D. Basofiliassa kiertävien basofiilien määrä on lisääntynyt.
1. Harvinainen, nähdään yleensä myeloproliferatiivisissa neoplasmissa (esim. KML).
- E. Lymfocytoosissa kiertävien lymfosyyttien määrä on lisääntynyt. Syitä ovat:
1. Virusinfektiot – T-lymfosyyttien (parakorteksi) hyperplasia
 2. Bordetella pertussis -infektio (hinkuyskä) – Bordetella -bakteerit tuottavat lymfocytoosia kannustavaa tekijää (LPF, lymphocytosis promoting factor), joka estää lymfosyyttien pääsyä verestä imusolmukkeisiin.

IV. MONONUKLEEOSI ("PUSUTAUTI")

- A. Mononukleoosi on yleensä EBV:n (harvoin myös muiden virusten, kuten CMV) aiheuttama kuumetauti, jossa useimmiten ilmenee myös nielurisatulehdus, yleinen imusolmukkeiden suureneminen sekä oireeton maksatulehdus. (Kuva 6.1.)
1. EBV (Epstein-Barr virus) välittyy syljen mukana ("pusutauti" tai "suutelutauti") ja ilmenee tyypillisimmin teineillä-nuorilla aikuisilla (15-25v).
 - a. Tartuntaikä vaikuttaa eniten oireiden ilmaantumiseen (vanhemmilla oireet voimakkaammat); lähes kaikki saavat EBV-tartunnan, mutta alle 1/5 sairastaa tyypillisen mononukleoosin.
 - b. Läheiset eivät ole tartuntavaarassa -> ei tarvitse eristää.
- B. Infektio etenee suunielun epiteelisolujen läpi alla piileviin imukudoksiin (nielu- ja kitarisat), jossa virus infektoi B-soluja.
1. Infektoidut B-solut aktivoituvat ja proliferoituvat useiden virusproteiinien takia.
 2. Nämä B-solut tuottavat heterofiilisia vasta-aineita, joita voidaan hyödyntää vieritesteissä.
 3. Virus jää piilemään B-muistisoluihin (latenssivaihe) ja voi reaktivoitua stressin tai immuunipuutosten (esim. HIV) vaikutuksesta.
 - a. Nostaa myös riskiä syöville (erit. Burkittin lymfooma ja nenänielun karsinoma) erityisesti immuunipuutteellisilla.
- C. Infektoituneet B-solut esittelevät ahkerasti virusantigeneja T-soluille, minkä seurauksena syntyy voimakas CD8+-T-soluvaste infektoituneita B-soluja vastaan; tappaja-T-soluproliferaatiosta seuraa:
1. Laaja-alainen lymfadenopatia – T-solujen hyperplasia imusolmukkeen parakorteksissa
 2. Splenomegalia – T-solujen hyperplasia periarteriaalisessa lymfaattisessa solukossa (PALS, periarterial lymphatic sheath)

- a. Pernan repeämisen riskin takia kontaktiurheilu kielletään ainakin 3vk ajaksi.
- 3. Atyyppinen tai reaktiivinen lymfositosis – Atyyppisessä lymfositosisissa valkosolujen erottelulaskennassa yli 50% lymfositteja ja näistä yli 10% on epätyypillisiä (tyypin 2 Downeyn soluja). (Kuva 6.2.)

D. Diagnosointi:

- 1. Infektio voidaan seuloa heterofiilisiin vasta-aineisiin perustuvilla vieritesteillä.
 - a. Heterofiiliset vasta-aineet aiheuttavat lampaan ja hevosen punasolujen agglutinaatiota.
 - i. CMV:n aiheuttamassa mononukleosisissa agglutinaatiota ei tapahdu.
- 2. Spesifinen EBV-serologia vieritestejä luotettavampi (EBV:n kapsidiantigeenin eli VCA-vasta-aineet)

HEMATOLYMFROIDIT NEOPLASIA

I. PERIAATTEET

- A. Valkosolujen neoplasiat ovat lähes kaikki maligneja, ja ne jaotellaan morfologian, solulinjan, erilaistumisasteen ja geenilöydösten mukaan.
- B. Syövän alkuperän perusteella neoplasiat voidaan jakaa kolmeen karkeaan luokkaan: lymfoidit, myeloidit ja histiosyyttiset neoplasiat.
 - 1. Lymfoideihin neoplasioihin kuuluu leukemioita, non-Hodgkin- ja Hodgkin-lymfoomat sekä myeloomat (plasmasolusyöpä).
 - 2. Myeloideihin neoplasioihin kuuluu leukemioita sekä myelodysplastisia oireyhtymiä ja myeloproliferatiivisia neoplasioita.
 - 3. Histiosyyttiin neoplasioihin kuuluu makrofagien ja dendriittisolujen kasvaimet.

AKUUTTI LEUKEMIA

I. PERIAATTEET

- A. Leukemiat voidaan jakaa myeloidisiin ja lymfoideihin sekä akuutteihin ja kroonisiin.
- B. Akuutissa leukemiassa luuytimeen kertyy epäkypsiä verisoluja eli blasteja.
 - 1. Akuutin leukemian diagnosirajana on >20% blasteja luuydinnäytteen tumallisista soluista.
- C. Leukemiasolut valtaavat tilaa ja luuydin täyttyy blasteista, jolloin niitä työntyy usein myös vereen, mikä aiheuttaa korkean valkosolujen määrän (vrt. lymfoomat).
 - 1. Blastit voidaan erottaa sivelynäytteestä: ne ovat suuria ja niillä on helposti nähtävissä oleva vaalea tumajyvänen ("rei'itetty" tuma)
- D. Luuytimen täyttyessä normaali hematopoiesi vähenee, mikä aiheuttaa nopeasti ilmenevää ("akuuttia") anemias, trombositopenias ja neutropenias.
 - 1. Diagnosilla kiire, oireiden ilmennyttyä etenee nopeasti.
 - 2. Diagnosoidaan luuydin- ja verinäytteiden perusteella.
- E. Akuutti leukemia jaetaan akuuttiin lymfoblastiseen leukemiaan (ALL) ja akuuttiin myeloidiseen leukemiaan (AML).

II. AKUUTTI LYMFATINEN LEUKEMIA (AKUUTTI LYMFOLASTILEUKEMIA, ALL)

- A. ALL tarkoittaa lymfoidin solulinjan neoplastisten esiasolujen eli lymfoblastien kertymistä luuytimeen (>20%).
- B. Lapsuuden yleisin syöpäsairaus (n. 50/v Suomessa), suurin osa sairastuu alle 4-vuotiaana.
 - 1. Moninkertainen riski Downin oireyhtymässä.

- C. Veren sivelynäytteessä havaitaan lymfoblasteja, joita on yleensä vaikea erottaa myeloblasteista morfologisesti.
1. Lymfoblastit ovat värjäyksessä positiivisia tumaentsyymille TdT (terminaalinen deoksinukleotiditransferaasi).
 - a. TdT on DNA-polymeraasi, joka lisää variaatiota vasta-aineiden tuotannossa.
 2. TdT puuttuu myeloblasteista ja kypsistä lymfosyyteistä.
- D. Jaotellaan B-ALL- ja T-ALL-alaluokkiin pintarakenteisiin perustuvalla virtaussytometrialla.
- E. Epäkypsien B-solujen akuutti leukemia (B-ALL) on yleisin ALL:n tyyppi (n. 85%).
1. Laboratoriotutkimuksissa havaitaan TdT-positiivisia lymfoblasteja, joilla on pintarakenteina CD10 (CALLA), CD19 ja CD20.
 2. Hoidetaan kemoterapialla (solunsalpaajilla), yleensä todella hyvä vaste (jopa 80% saavuttaa remission).
 - a. Lymfoblastit vastustavat hoitoa muutamissa paikoissa kehoa, joihin sytostaateilla on huono penetraatio (kivekset, keskushermosto) -> pojilla hieman huonompi ennuste hoidon kannalta.
 - i. Vaatiikin yleensä kohdistettua hoitoa näille alueille, mikä voi johtaa pojilla myöhemmin steriliteettiin.
 - b. Karyotyypitys voi auttaa prognoosin selvittämisessä:
 - i. t(12;21) (TEL-AML1) on yleisin uudelleenjärjestyminen lapsilla; hyvä prognoosi.
 - ii. t(9;22) (BRC-ABL, Philadelphia-kromosomi) havaitaan yleisemmin aikuisten ALL:ssä, mutta harvoin myös lapsilla; huono prognoosi.
- F. Epäkypsien T-solujen akuutti leukemia (T-ALL) on harvinaisempi ALL:n muoto ja ilmenee tyypillisesti teinipojilla.
1. Poiketen B-ALL:sta T-ALL yleensä aiheuttaa mediastinaalisen (tyymisen) massan muodostumisen.
 - a. Kutsutaan usein akuutiksi lymfoblastiseksi lymfoomaksi.
 2. TdT-positiivisia lymfoblasteja, joilla on pintarakenteina markkereita CD2-CD8.
 - a. Muistisääntönä: matalat CD:t (alle 10) T-soluilla, korkeammat CD:t B-soluilla.

III. AKUUTTI MYELOOINEN LEUKEMIA (AML) ja MYELOYDYSPLASTISET OIREYHTYMÄT

- A. AML = Myeloidin solulinjan esiasteiden eli blastien (tai promyelosyyttien) kertymistä luuytimeen (>20%).
- B. Yleisempi aikuisilla, ilmaantuvuuden mediaani-ikä on 60 vuotta.
- C. Veren sivelynäytteessä havaitaan myeloideja blasteja, jotka voidaan erottaa ALL:n lymfoblasteista morfologisesti, vain jos blastisoluista löytyy Auerin sauvoja (patognomoninen löydös).
1. Auerin sauvat ovat myeloperoksidaasin (MPO) krystallisoituneita aggregaatteja, jotka havaitaan punaisena värjäytyvinä sauvoina myeloblastien sytoplasmassa. (Kuva 6.3.)
 - a. MPO:n vapautuminen blasteista voi aiheuttaa DIC.
 2. Myeloblastit voidaankin värjäyksessä tunnistaa sytoplasmisen MPO:n värjäytymisestä.

- D. Luokitellaan mahdollisen geneettisen muutoksen tai erilaistumisasteen perusteella sekä pintarakenteita hyödyntämällä, kliinisesti tärkein alaluokka on akuutti promyelosyyttinen leukemia (APML, APL).
- E. APML:n määrittää t(15;17) translokaatio, joka tuottaa PML-RARA-fuusiogeenin.
1. Kromosomin 17 retinoiinihapporeseptori-alfa-geenin translokaatio aiheuttaa epänormaalien retinoiinihapporeseptorien esiintymisen malignien solujen pinnalla.
 - a. Estää promyelosyyttien (blasteja) normaalin kypsymisen ja aiheuttaa kertymistä luuytimeen, mikä aiheuttaa akuuttia leukemiasa.
 2. Hoidetaan ”all-trans”-retinoiinihapolla (ATRA) eli tretinoiinilla, joka on A-vitamiinin johdannainen.
 - a. Auttaa blasteja kypsymään normaalisti.
 3. DIC yleinen komplikaatio, sillä promyelosyyteissä voi olla poikkeuksellisen paljon Auerin sauvoja (ns. Faggot-kimppuja).
- F. Myelodysplastiset oireyhtymät (MDS) ovat ryhmä myeloidien solujen esiasteiden häiriöitä, jotka aiheuttavat tehotonta hematopoiesiaa ja dysplasiaa luuytimessä.
1. Ilmenevätkin yleensä sytopenioina ja niille tyypillisinä oireina ja riskeinä.
 2. Dysplastiset solut täyttävät luuytimen, mutta blastien määrä ei ylitä 20 prosenttia.
 - a. Muuttuu helposti AML:ksi (>20% blasteja); ajatellaan ”pre-leukemiasa”, joka mutaatioita kerryttäessään muuttuu lopulta akuutiksi leukemiaksi.
 - b. Blastivaiheesta eteenpäinkin kehittyvät solut ovat epänormaaleja/dysplastisia ja kuolevat helpommin kuin normaalit.
 - i. Eroa leukemioiden ja MDS:n välillä voi ajatella näin: molemmissa on klonaalista kasvua, mutta MDS:ssä proliferaatio on rajoittunutta ja suurin ongelma on tehoton kypsyminen ja nopea solujen kuoleminen. Leukemiassa taas on sekä kypsymishäiriö, että esiastesolujen kontrolloimatonta proliferaatiota (joko blastien -> akuutti leukemia tai kypsempien -> krooninen leukemia).
 3. Voivat olla idiopaattisia tai sekundaarisia (aikaisemman syövän solusalpaaja- tai sädehoito lisää riskiä).

KROONINEN LEUKEMIA

I. PERIAATTEET

- A. Kun akuutti leukemia tarkoitti epäkypsiin verisolujen neoplastista proliferaatiota, kroonisessa leukemiassa proliferaatio kohdentuu kypsiin kiertäviin verisoluihin.
1. Ilmenee siis myös korkeana valkosolujen määränä.
- B. Oireet ilmenevät hitaasti (joskus ei edes oireita) sekä tyypillisesti ilmenevät vanhemmilla aikuisilla.

II. KROONINEN LYMFATINEN LEUKEMIA (KLL)

- A. KLL tarkoittaa morfologisesti kypsiin, mutta immunologisesti puutteellisten naiivien B-lymfosyyttien neoplastista proliferaatiota.
1. Nämä naiivit B-solut ko-ekspressoivat CD5- ja CD20-pintarakenteita, mitkä auttavat diagnoosin varmistamisessa.
- B. Normaalin näköisiä B-lymfosyyttejä kertyy luuytimeen, vereen ja imukudokseen.

C. Laboratoriolöydöksistä keskeisimmät ovat veren lymfocytoosi ja luuytimen lymfocytti-infiltraatit.

1. Diagnoosin minimikriteerit ovat persistoiva lymfocytoosi (B-lymfocyttinä $>5 \times 10^9/l$) ja vähintään 30% luuytimen infiltraatioaste (yli 30% tumallisista soluista B-lymfocyttinä; ei ole diagnoosivaiheessa välttämätön).
 - a. Pienisoluinen lymfocytaarinen lymfooma (SLL) aiheutuu samoista maligneista B-soluista kuin KLL, mutta B-lymfocytoosi on $<5 \times 10^9/l$.
2. Sivelynäytteessä havaitaan lymfocytoosin lisäksi ”smudge”-soluja, jotka muodostuvat heikkojen lymfocyttien vaurioituessa sivelynäytettä valmistellessa. (Kuva 6.4.)
3. Alkuoireet yleensä vähäisiä, joten diagnosointi tapahtuu yleensä selvittäessä leukocytoosia, joka löydettiin sattumalta.

D. KLL on yleisin leukemian muoto länsimaissa, ja sen ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä (tyypillinen yli 70-vuotiailla, useammin miehillä).

1. Elinikä toteamisen jälkeen n. 10-12 vuotta; suurin ongelma potilaalla ei yleensä ole KLL, vaan joku muu tavallinen sairaus.
 - a. Ei parantavaa hoitoa, eikä ongelmattomassa vaiheessa yleensä aloiteta lääkehoitoa.

E. Komplikaatiot ovat usein immunologisia, sillä B-solut ovat vasta-aineita tuottavia lymfocyttinä:

1. Hypogammaglobulinemia (IgG, IgA, IgM) johtaa infektioalttiuteen – infektiot ovat yleisin kuolleisuuden syy.
2. Autoimmuuni hemolyttinen anemia – Epänormaalit B-solut voivat tuottaa autoimmuunivasta-aineita; normaalit B-solut voivat myös reagoivat leukemiaan ja tuottavat autovasta-aineita, jotka voivat hyökätä punasoluja vastaan.
3. Richterisaatio (Richterin oireyhtymä) – KLL voi muuttua diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi (n. 5% potilaista).
 - a. Ilmenee yksittäisen imusolmukkeen nopeana kasvuna.

III. KARVASOLULEUKEMIA (HAIRY CELL LEUKEMIA, HCL)

A. Keski-ikäisillä ja vanhoilla potilailla (useammin miehillä) esiintyvä harvinainen krooninen B-soluleukemia.

1. Neoplastiset solut ovat suuria ja niillä on karvojen kaltaisia haaleita sytoplasmisia ulokkeita. (Kuva 6.5.)
 - a. Solut ovat positiivisia TRAP-entsyymille (tartrate-resistant acid phosphatase).
 - b. Tyypilliset CD-markkerit ovat B-solumarkkerit CD19, CD20 ja CD22 sekä karvasoluleukemialle sensitiivinen markkeri CD103.

B. Taudille tyypillistä on splenomegalia ja pansytopenia.

1. Splenomegalia – karvasolut kertyvät punaiseen ytimeen ja suurentavat pernaa
 - a. Valkoinen ydin atrofioiduu tai tuhoutuu.
 - b. Lymfadenopatiaa ei yleensä ilmene.
2. Pansytopenia – karvasolut infiltroivat luuytimeen ja indusoivat luuytimen fibroosia, joka voi johtaa ”dry tap” -ilmiöön (luuydin ei aspiroidu).

C. Hitaasti etenevä ja yleensä hyvin hoidettavissa: kladribiini ensimmäisen linjan lääke.

KROONISET MYELOPROLIFERATIIVISET SAIRAUDET (MPD, MPN)

I. PERIAATTEET

A. Viittaavat myelooisen linjan kypsien solujen neoplastisiin proliferaatioihin.

1. Johtuvat myelooisessa kantasolussa mutatoituneesta tyrosiinikinaasista, joka välittää kasvutekijäriippumattomuutta.
 - a. PV, ET, PMF JAK2-geenissä tavallisimmat mutaatiot; KML:ssä Philadelphia-kromosomi.
2. Aiheuttavat korkeita verisolumääriä ja luuytimen hypersellulaarisuutta.
 - a. Koska kaikkien myelooisten solujen määrät lisääntyvät, MPN:t luokitellaan vallitsevat solutyypin mukaan.
3. Neoplastiset solut täyttävät hematopoieettisia elimiä (perna, maksa ja imusolmukkeet) ja aiheuttavat usein spleno- ja hepatomegaliaa.

B. Ilmenevät tyypillisesti vanhemmilla aikuisilla (50-60-vuotiailla); suhteellisen harvinaisia.

C. Yhteiset mahdolliset komplikaatiot kaikilla myeloproliferatiivisilla häiriöillä:

1. Hyperurikemia ja kihti – lisääntynyt verisolujen tuotto lisää myös niiden degradaation määrää, mikä lisää virtsahapon muodostumista (nukleiinihappoaineenvaihdunta).
2. Luuytimen fibroosi ("spent phase") tai transformaatio akuuttiin leukemiaan (blastikriisi).

II. KROONINEN MYELOOINEN LEUKEMIA (KML)

A. Myeloproliferatiivinen sairaus (kypsien myelooisten solujen neoplastinen proliferaatio), jossa tuotetaan liikaa erityisesti granulosityttejä.

1. Neutrofiilit hallitsevia, basofiilien määrä lähes aina lisääntynyt ja myös eosinofiilien määrä usein.

B. Neoplasiaa ajaa kromosomitranslokaatio t(9;22), jonka seurauksena muodostuu BCR-ABL1-fuusiogeneeni (Philadelphia-kromosomi), joka tuottaa tyrosiinikinaasientsyymiä, jolla on voimakas kinaasiaktiiviteetti.

1. Tyrosiinikinaasiestäjät (TKI:t), kuten imatinibi, ovat yleensä hyvin tehokkaita pitkäaikaisessa hoidossa, eikä elinikä poikkea merkittävästi muusta samanikäisestä väestöstä (KML yleisin 40-70-vuotiailla).

C. Taudinkulussa voidaan erottaa krooninen vaihe, hoitoresistentti (kiihtynyt) vaihe ja blastikriisi.

1. Kroonisessa vaiheessa potilas on usein oireeton, mutta diagnoosi tehdään useimmiten kuitenkin kroonisessa vaiheessa.
 - a. Sattumalöydöksenä verenkuvassa neutrofilia ja usein basofilia.
 - b. Luuytimessä blasteja on alle 5%.
2. Kiihtyneessä vaiheessa muutokset taudinkuvassa etenevät lääkehoidon aikana (hoitoresistentti).
 - a. Luuytimen blastit lisääntyvät (alle 20%).
 - b. Nopeasti kasvava perna viittaa kiihtyneeseen vaiheeseen siirtymistä.
3. Blastikriisi tarkoittaa taudin etenemistä akuuttiin leukemiaan.
 - a. Blastien määrä kasvaa yli 20%:iin.
 - b. KML voi edetä joko AML:ksi (2/3) tai ALL:ksi (1/3).
 - i. Tautia ajava mutaatio on multipotentissa kantasolussa, mikä mahdollistaa muutoksen molempiin hematopoieesin suuntiin.
 - ii. Muuttuminen akuutiksi leukemiaksi on paljon epätodennäköisempää muissa myeloproliferatiivisissa tiloissa.

D. Erotusdiagnoosi voi olla vaikeaa muista hematopoieettisista taudeista:

1. Leukemoidista reaktiosta (reaktiivinen neutrofilia, left shift) KML voidaan erottaa yleensä seurannalla, mutta laboratoriotutkimuksilla voidaan varmistaa erotusdiagnoosi.
 - a. Basofiliaa ei yleensä esiinny leukemoideissa reaktioissa.
 - b. Ph1-kromosomia ei ole leukemoideissa reaktioissa; BCR-ABL1-fuusiogeenin osoittaminen PCR:llä diagnostiikan perusta, lisäksi täydentävänä tutkimuksena kromosomitutkimus luuytimeä ja verestä.

III. POLYSYTEMIA VERA (PV)

- A. Myeloproliferatiivinen neoplasia, jossa liikatuotetaan erityisesti punasoluja (myös granulocytoosia (neutrofilia) ja trombocytoosia havaitaan).
- B. Lähes kaikilta potilailta löytyy JAK2-geenin aktivoiva mutaatio.
- C. Lisääntynyt punasolumassa lisää verivolyymia sekä veren viskositeettia, mitkä aiheuttavat PV:lle tyypillisiä oireita:
 1. Punakkuus tyypillisin oire, myös punottavat sidekalvot ovat yli puolilla potilaista.
 2. Päänsärky, pään raskaus ja näköhäiriöt
 3. Verisuonitukokset (klassisesti Budd-Chiarin oireyhtymä eli maksalaskimon tukos)
 4. Klassinen oire on ”sietämätön” kutitus lämpimän suihkun tai kyllyn jälkeen (akvageeninen pruritus).
- D. Yleisin kuolinsyy on verisuonitukokset, joten hoidon tärkein tavoite on tromboosien esto.
 1. Viskositeettia voidaan vähentää venesektiolla tai myelosuppressiivisilla lääkkeillä.
 2. Pieniannoksinen ASA estää trombositaggregaatiota.
 3. Potilaat kuolevat yleensä n. vuodessa ilman hoitoa, hoidettuna elinaika vain jonkin verran verrokiväestöstä lyhyempi.
- E. Erotusdiagnoosi sekundaarisesta polysytemiasta on tärkeää:
 1. Sekundaarisessa (reaktiivisessa) polysytemiassa EPO on korkea.
 - a. Voi johtua korkeasta elevaatiosta tai keuhkosairaudesta, jolloin myös SaO₂ on matala.
 - b. Jos EPO:a tuottaa ektooppisesti munuaissolu- tai maksasolukarsinoma, SaO₂ on normaali.
 2. PV:ssä EPO on vähentynyt ja SaO₂ on normaali.
 3. JAK2-mutaatiopositiivisuus viittaa hyvin todennäköiseen diagnoosiin.

IV. ESSENTIAALINEN TROMBOSYTEMIA (ET)

- A. Myeloproliferatiivinen tila, jossa liikatuotetaan erityisesti megakaryosyyttejä ja niistä erikoistuvia trombositteja (myös granulocytoosia (neutrofilia) ja punasolujen määrän kasvua havaitaan).
- B. Yli puolella potilaista todetaan JAK2-mutaatio.
- C. Suurin osa potilaista on oireettomia, usein tauti todetaan sattumalöydöksenä; mahdolliset oireet johtuvat trombocytoosista sekä mahdollisesti trombositien toimintahäiriöistä.
 1. Trombocytoosi lisää tukosalttiutta, toimintahäiriöt lisäävät vuototaipumusta.
 2. Jaksoittaiset tukokset sormissa tai varpaissa aiheuttavat erytromelalgiaa eli kohtauksittaisia punotusta, kuumotusta ja polttavaa kipua käsissä ja jaloissa.
 - a. Esiintyy myös PV:ssä.
 3. Komplikaatiot (akuutti leukemia, myelofibroosi, hyperurikemia) todella harvinaisia.
 - a. Ennuste hyvä, elinaika ei poikkea merkittävästi verrokiväestöstä.

- D. Diagnoosissa tärkeintä on poissulkea muut mahdolliset erotusdiagnoosit (reaktiivinen trombosytoosi ja muut myeloproliferatiiviset taudit).
1. Reaktiivista trombosytoosia aiheuttaa esim. raudanpuuteanemia, akuutti verenvuoto tai hemolyysi sekä infektiot ja tulehdus.
 2. JAK2-mutaatiota tai toista klonaalista markkeria ei tarvitse löytyä diagnoosin asettamiseksi, mutta tulee osoittaa, että reaktiivisesta trombosytoosista ei ole viitettä.
 - a. Akuutin vaiheen proteiinit eivät ole koholla ET:ssä.
 - b. Perna on suurentunut ET:ssä; reaktiivisissa tiloissa harvinaista
 - c. Luuytimessä megakaryoottirykelmiä ET:ssä

V. PRIMAARINEN MYELOFIBROOSI (PMF)

- A. Myeloproliferatiivinen tauti, jossa liikatuotetaan erityisesti megakaryosyyttejä.
1. Sekundaarinen myelofibroosi kehittyy muiden tautien pohjalta (esim. muut myeloproliferatiiviset taudit).
- A. Yli puolella potilaista todetaan JAK2-mutaatio.
- B. Megakaryosyytit tuottavat kasvutekijöitä, kuten PDGF ja TGF-beta, jotka stimuloivat fibroblasteja tuottamaan liikaa kollageenia aiheuttaen luuytimen fibroosia.
- C. On usein pitkään oireeton ja havaitaan sattumalöydöksen kautta; mahdolliset oireet johtuvat yleensä luuytimen hematopoieesin heikentymisestä ja ekstramedullaarisesta hematopoieesista.
1. Luuytimen fibroosi aiheuttaa heikkoa luuytimen hematopoieesia, mikä ilmenee anemiana.
 2. Muut elimet yrittävät kompensoida luuydintä, mikä johtaa kiihtyneeseen ekstramedullaariseen hematopoieesiin.
 - a. Ilmenee spleno- ja hepatomegaliana.
 3. Veren sivelyvalmisteessa todetaan leukoerytroblastinen verenkuvaa.
 - a. Leukoerythroblastosia tarkoittaa, että havaitaan granulosityttien prekursoreita ja tumallisia punasoluja; usein myös pisaranmuotoisia punasoluja (dakrosyytti). (Kuva 6.6.)
 - i. Fibroosi työntää epäkypsiä soluja ulos luuytimeä vereen. Samoin hematopoieesi ekstramedullaarisissa elimissä on usein häiriintynyt, eikä solut kehity normaalisti.
 4. Infektiot, tromboosit, vuototaipumukset ja leukemisoituminen ovat tärkeimmät kuolleisuutta lisäävät tekijät.
 - a. Ennuste huono, toteamisen jälkeen keskimääräinen elinaika vain 5-6 vuotta (PMF on harvinaisin ja aggressiivisin MPD).

HISTIOSYTOOSIT

I. PERIAATTEET

- A. Histiosyytit ovat kudoksissa sijaitsevia makrofageja tai dendriittisiä soluja.
1. Yksi yleinen dendriittinen solu (nykyään ajatellaan olevan kudoksenmakrofageja) on Langerhansin solu, joita löytyy erityisesti ihon epidermoksen ja dermoksen raja-alueella.
 2. Dendriittiset solut ovat erikoistuneet antigeenien esittelyyn.

- B. Histiosytoosit ovat harvinaisia neoplastisia proliferaatioita, joissa makrofageja tai dendriittisiä soluja kertyy kudoksiin.
- C. Tärkeimmät histiosytoosit ovat dendriittistä alkuperää olevien solujen aiheuttamat histiosytoosit, joista tärkein luokka on langerhansinsoluhistiosytoosit.
 - 1. Eri langerhansinsoluhistiosytoosit ilmenevät eri tavoilla, mutta johtuvat samasta perushäiriöstä Langerhansin solujen proliferaatiossa.
 - a. Langerhansin solut voidaan tunnistaa elektronimikroskopiassa Birbeckin granuloistaan ("tennismailan muotoiset") sekä immunohistokemiallisesti CD1a-antigeeniposiitivisuudella (spesifiset markerit CD207 ja S100).

II. LANGERHANSINSOLUHISTIOSYTOOSIT

- A. Langerhansinsoluhistiosytoosit voidaan ajatella jatkumolla, jossa vakavin tautimuoto on Letterer-Siwen tauti, heikoin muoto on eosinofiilinen granulooma ja näiden välissä on Hand-Schüller-Christianin tauti.
- B. Letterer-Siwen tauti (multifokaalinen usean elinsysteemin tauti) ilmenee yleensä <2-vuotiailla diffuusina ihottumana, kystisinä luumuutoksina ja multisysteemisenä vajaatoimintana; yleensä nopeasti fataali.
- C. Eosinofiilinen granulooma (unifokaalinen LCH) ilmenee yleensä teini-ikäisillä patologisena luunmurtumana, joka ei johdu yleisemmistä luutumoreista, kuten osteosarkoomasta.
 - 1. Luuydinbiopsiassa havaitaan runsaasti langerhansin soluja ja eosinofiilejä; benigni lokalisoitu LSH:n muoto.
 - 2. Ei iho-ongelmia
- D. Hand-Schüller-Christianin tauti (multifokaalinen yhden elinsysteemin tauti) ilmenee yleensä lapsilla triadina: kallon lyttiset muutokset, diabetes insipidus ja eksoftalmos.
 - 1. Myös iho-ongelmia, yleensä päänahan ihottuma

LYMFADENOPATIA

I. PERIAATTEET

- A. Lymfadenopatia viittaa imusolmukkeiden turpoamiseen, mikä yleensä johtuu imusolmukkeen hyperplastisista muutoksista.
- B. Hyperplastiset ja tulehdusmuutokset ryhmitellään sen perusteella, mihin imusolmukkeen rakenteeseen ne vaikuttavat pääasiallisesti.
 - 1. Yleensä puhutaan lymfadeniitista eli imusolmukkeen tulehduksesta, kun muutoksen aiheuttaa infektio.
 - a. Lymfadenopatia on yleensä kivuliasta alueilla, jotka dreneeraavat akuuttia infektiota.
 - i. Kivutonta yleensä kroonisessa infektiossa, metastaattisessa karsinoomassa tai lymfoomissa.
- C. Follikulaarinen hyperplasia viittaa B-soluvyöhykkeen hyperplasiaan. (Kuva 6.8.)
 - 1. Lymfaattisten follikkelien itakeskukset suurenevat.
 - 2. Aiheuttajia ovat esim. nivelreuma, toksoplasmoosi ja HIV-infektion alkuvaiheet.
- D. Parakortikaalinen hyperplasia viittaa T-soluvyöhykkeen hyperplasiaan.
 - 1. Aiheuttajia ovat useimmiten virusinfektiot (esim. EBV).
- E. Sinushyperplasia eli sinushistosytoosi viittaa sinusten makrofagien (histiosyyttien) lisääntymiseen.
 - 1. Esiintyy yleensä imusolmukkeissa, jotka dreneeraavat pahanlaatuisia kasvaimia.

LYMFOOMAT

I. PERIAATTEET

- A. Lymfoomat ovat lymfosyyteistä kehittyviä primaarisia kasvaimia, jotka ilmenevät yleensä imusolmukkeissa, mutta voivat olla myös "ekstranodaalisia" eli imusolmukkeiden ulkopuolisia (iho, ruuansulatusjärjestelmä).
 - 1. Tavallisimmat imusolmukkeiden pahanlaatuiset kasvaimet ovat kuitenkin metastaaseja (yleensä karsinomia).
- B. Jaetaan kolmeen pääryhmään: B-solujen non-Hodgkin-lymfoomiin, T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen non-Hodgkin-lymfoomiin ja Hodgkinin lymfoomiin.
- C. Non-Hodgkin-lymfoomien tarkemmassa jaottelussa auttaa solukoko, immunofenotyyppitys ja sytomolekyyligeneettiset tutkimukset.
 - 1. Pelkästään B-solujen koon perusteella voidaan jakaa NHL:t kolmeen eri ryhmään:
 - a. Pienet B-solut: follikulaarinen lymfooma, manttelisolulymfooma, marginaalivyöhykkeen lymfooma ja pienisoluinen lymfosytaarinen lymfooma (SLL)
 - b. Keskikokoiset B-solut: Burkittin lymfooma
 - c. Suurikokoiset B-solut: diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL)
- D. Lymfoomilla ei ole tyyppioreita, vaan oireet vaihtelevat sen mukaan, missä elimissä lymfooma ilmenee.
 - 1. Erityisesti laajasti levinneissä lymfoomissa kuitenkin voidaan havaita yleisoireita eli ns. B-oireita (kuumeilu, yöhikoilu, painonlasku).
 - a. Ann Arborin luokitus määrittää levinneisyysasteen (A= ei yleisoireita; B=yleisoireita; levinneisyysaste I-IV).

NON-HODGKININ LYMFOOMAT

I. FOLLIKULAARINEN LYMFOOMA

- A. Suomen toiseksi tavallisin B-solujen (CD20+, CD10+) NHL (250/v), ilmenee yleensä vanhemmalla iällä kivuttomana lymfadenopatiaa.
- B. Tyypillisesti havaitaan translokaatio t(14;18), joka aiheuttaa BCL2:n yliekspressiota ja siten apoptoosin inhibitiota.
 - 1. Kromosomin BCL2 siirtyy kromosomin 14 Ig:n raskaan ketjun lokukseen, joka on jatkuvasti aktiivinen.
- C. Lymfooma koostuu itukeskusten neoplastisesta nodulaarisesta proliferaatiosta; solukko koostuu pääasiassa itukeskukselle tyypillisistä sentrosyyteistä, joiden mukana on niukasti sentroblasteja; sentrosyyttien ja blastien suhde vaikuttaa gradukseen (enemmän sentroblasteja -> isompi gradus).
- D. Tärkeää pystyä erottaa reaktiivisesta follikulaarisesta hyperplasiasta:
 - 1. Lymfadeniitissa follikkelien koko ja muoto vaihtelevat; lymfoomassa pääasiallisesti tasakokoisia. (Kuva 6.9.)
 - 2. Normaali imusolmukkeen arkkitehtuuri häiriintyy lymfoomassa (itukeskuksia syvällä imusolmuketta korteksin ulkopuolella; manttelisoluvyöhyke katoaa) (Kuva 6.9.)
 - 3. Lymfoomassa imusolmukkeissa ei havaita fagosytoivia makrofageja (tingible body macrophages; ovat havaittavissa reaktiivisessa hyperplasiassa). (Kuva 6.10.)
 - 4. Lymfooma on Bcl2-positiivinen (ei ekspressoitu follikulaarisessa hyperplasiassa).
 - 5. Lymfooma on monoklonaalinen (kappa/lambda-suhde).

- E. Hidaskasvuinen, mutta voi edetä aggressiivisemmaksi taudiksi (diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma; n. 1/3 potilaista), joka havaitaan kasvavana imusolmukkeena.
- F. Diagnoosivaiheessa yleensä laajalle levinnyt, jonka takia parantavaa hoitoa ei yleensä ole.
 - 1. Monien potilaiden tautia voidaan kuitenkin hallita lopun eliniän ajan kemoterapialla tai rituksimabilla (anti-CD20-vasta-aine).
 - a. Hoitoa annetaan vain oireisille.

II. MANTTELISOLULYMFOOMA

- A. N. 5-10% NHL-tapauksista, ilmenee keskimäärin n. 60 vuoden iässä kivuttomana lymfadenopatiana.
- B. Tyypillisesti havaitaan translokaatio t(11;14), joka aiheuttaa sykliini D1:n yliekspressiota ja siten proliferaatiota.
 - 1. Kromosomin 11 sykliini D1 -geeni siirtyy kromosomiin 14 Ig:n raskaan ketjun lokukseen.
 - 2. Sykliini D1 on tärkeä proteiini solusyklin säätelyssä ja edistää G1/S-transitiota.
- C. Neoplastiset pienet B-solut laajentavat manttelivvyöhykettä, joka on itukeskusta suoraan ympäröivä alue.
 - 1. Solut ovat CD20- ja CD5- positiivisia.
- D. Huonoennusteinen (3-5v. elossaoloennuste) varsinkin, koska diagnoosin aikaan tauti yleensä laajasti levinnyt.

III. MARGINAALIVYÖHYKKEEN LYMFOOMA

- A. Neoplastiset pienet B-solut (CD20+) laajentavat marginaalivvyöhykettä, joka on manttelivvyöhykkeen ja T-soluvvyöhykkeen välinen alue.
 - 1. Marginaalivvyöhyke muodostuu ja kasvaa inflammaatiossa, minkä vuoksi marginaalivvyöhykkeen lymfooma ilmenee useimmiten kroonisissa inflamattoorisissa häiriöissä.
 - a. Itukeskuksessa alkaneen kehityksen jälkeen B-solut siirtyvät marginaalivvyöhykkeeseen.
- B. Marginaalivvyöhykkeen lymfoomat ovat usein ekstranodaalisia ja ilmenevät rauhasepiteeliä sisältävissä elimissä, jolloin niitä kutsutaan MALT-lymfoomiksi (mucosal-associated lymphoid tissue – lymfooma; maltooma).
 - 1. Tyypillisin yhteys kroonisen inflammaation ja MALTooman välillä on H. Pylori -infektio ja mahalaukun MALT-lymfooma.
 - a. MALTooma voi hävitä helikobakteerin antibioottihäätöhoidolla.

IV. BURKITTIN LYMFOOMA

- A. Keskisuurien B-solujen (CD20+) aiheuttama NHL, joka on erityisen aggressiivinen ja lähes aina ekstranodaalinen.
- B. Jaetaan endeemiseen ja sporadiseen muotoon.
 - 1. Endeeminen muoto esiintyy Afrikassa ja on liittynyt EBV-infektioon.
 - a. Aiheuttaa tietyillä alueilla jopa puolet lapsuusiän syövästä.
 - b. Kasvain paikallistuu useimmiten leukaluuhun.
 - 2. Sporadinen muoto on harvinaisemmin liittynyt EBV-infektioon ja kasvain yleensä paikallistuu vatsan tai lantion alueelle.
- C. Diagnostikassa auttaa c-myc-translokaatio, joka toimii myös proliferaation ajurina.
 - 1. Translokaatio t(8;14) on yleisin: kromosomin 8 c-myc siirtyy kromosomiin 14 Ig:n raskaan ketjun lokukseen.

2. c-myc on transkriptiotekijä, jonka yliekspressio lisää solukasvua.
 3. Usein havaitaan myös Bcl6-positiivisuus.
- D. Histologisesti voidaan havaita runsas mitoottinen indeksi ja makrofageista muodostuva tähtitaivaskuvio. (Kuva 6.11.)
- V. DIFFUUSI SUURISOLUINEN B-SOLULYMFOOMA
- A. Suurien B-solujen lymfooma (CD20+); Yleisin, 30-40% NHL:stä; n. 300/v Suomessa
1. Hoitamattomana nopeasti fataali, mutta solunsalpaaja- ja anti-CD20-hoitojen myötä yli puolet potilaista voidaan parantaa.
 2. On erityisen aggressiivinen ja havaitaan vanhemmalla iällä nopeasti kasvavana imusolmukkeena tai ektranodaalisena massana.
- B. Histologisesti voidaan havaita imusolmukkeessa diffuusi eli mattomainen yleisrakenne, jossa havaitaan atyyppisia ja suuria lymfosytaarisia soluja ilman follikkelirakenteita.
- C. Voi olla joko sporadinen tai transformoitunut matalamman asteen lymfoomasta, kuten follikulaarisesta lymfoomasta.
1. Sporadisesti ilmenee esimerkiksi HIV:ssä (AIDS-defining illness)
- VI. MYCOSIS FUNGOIDES (IHON T-SOLULYMFOOMA)
- A. T- ja NK-solujen lymfoomat ovat B-solulymfoomia harvinaisempia.
- B. Mycosis fungoides on tavallisin iholymfooma (tyypillisin aikuisiässä).
- C. Kypsien CD4+ T-solujen neoplastinen proliferaatio, joka infiltroituu epidermikseen ja dermoksen pinnallisiin osiin ja myöhemmin myös syvään dermikseen.
1. Infiltraatio aiheuttaa paikallisia ihottumia, plakkeja ja noduksia.
 2. Neoplastiset solusaarekkeet epidermiksessä tunnetaan myös Pautrierin mikroabskesseina. (Kuva 6.12.)
 3. Hidaskasvuinen ja leviää vasta myöhäisessä vaiheessa imusolmukkeisiin.
- D. Solut voivat levitä vereen, mikä aiheuttaa yleistyessään Sézaryn oireyhtymän.
1. Ominaista on yleistynyt erythrodermia sekä lymfadenopatia.
 2. Sivelynäytteessä havaitaan Sézaryn soluja (lymfosyyttejä, joilla serebriforminen tuma). (Kuva 6.13.)
 3. Ennuste on huono (vrt. mycosis fungoidesin aikaisen vaiheen diagnoosin pitkä elinajanodote).

HODGKININ LYMFOOMA (HL)

- I. PERIAATTEET
- A. Hodgkinin lymfoomat ovat B-solujen maligniteetteja, jotka esiintyvät bimodaalisesti yleensä 20-30 vuotiailla sekä yli 60-vuotiailla pääosin imusolmukkeissa.
- B. Hodgkinin lymfoomat erottuvat B-solu NHL:ista pääosin lymfadenopatiaa aiheuttavien solujen perusteella.
1. HL:n aiheuttaa Reed-Sternbergin solut (RS-solut), jotka ovat yleensä B-soluperäisiä suuria soluja, jotka ovat CD15+ ja CD30+, mutta vain harvoin tyypilliselle B-solumarkkerille CD20:lle positiivisia.
 - a. Solut ovat monilohkoisia ja niillä on helposti erotettavat eosinofiiliset tumajyväset, mikä tuottaa niille tyypillisen ”pöllönsilmät”-ulkomuodon. (Kuva 6.14.)

2. RS-solut ovat kuitenkin vain pieni osa suurentuneiden imusolmukkeiden solumassasta.
 - a. RS-solut vapauttavat sytokiinejä, jotka attraktoivat monia reaktiivisia immuunisoluja (esim. lymfositteja, plasmajoluja, makrofageja, eosinofiileja).
 - i. Runsaan sytokiinivapautuksen takia B-oireet ovat yleisempiä HL:issa kuin NHL:issa.
 - ii. Sytokiinit voivat myös aiheuttaa fibroosia.
3. Reaktiiviset solut imusolmukkeissa aiheuttavat lymfadenopatian.
- C. HL voidaan jakaa kahteen päätyyppiin, klassiseen ja ei-klassiseen Hodgkinin lymfoomaan (nodulaarinen lymfositivaltainen Hodgkinin lymfooma, NLPHL).
- D. Klassinen HL (CHL) voidaan jakaa neljään eri alaluokkaan pääasillisten reaktiivisten solujen perusteella.
 1. Sidekudoskyhmyinen – Yleisin (70%); klassisesti ilmenee kasvavana imusolmukkeena kaulalla tai mediastinumien alueella kookkaana imusolmukekasvaimena.
 - a. Histologisesti voidaan havaita: (Kuva 6.15.)
 - i. kova ja kyhmyinen imusolmuke, jota fibroottiset septat erottaa solukon saarekkeisiin.
 - ii. RS-soluja, jotka istuvat lakuunoissa (lakunaarisia soluja). (Kuva 6.16.)
 2. Runsaslymfositivaltainen – Paras ennuste; imusolmukkeessa hyvin runsaasti lymfositteja.
 3. Sekajoluinen – imusolmukkeessa havaitaan sekalaisesti reaktiivisia soluja (erit. eosinofiileja)
 4. Vähälymfositivaltainen – Huonoin ennuste; imusolmukkeessa vähän RS-soluihin liittyviä lymfositteja
- E. NLPHL on harvinainen HL:n alaluokka, jossa malignit solut ovat LP-soluja (lymphocyte predominant, "pop corn" -solut), jotka ovat yleensä CD15- ja CD30- negatiivisia, mutta CD20-positiivisia. (Kuva 6.17)
- F. EBV-infektio lisää riskiä Hodgkinin lymfoomille.

PLASMASOLUTAUDIT

I. PERIAATTEET

- A. Tunnetaan myös monoklonaalina gammapatioina, joissa plasmajolujen kloonit tuottavat vereen tai virtsaan immunoglobuliinimolekyyliä tai sen osaa eli monoklonaalista paraproteiinia (M-komponentti elektroforeesissa).
 1. Paraproteiini tarkoittaa siis immunoglobuliinia tai immunoglobuliinin kevyttä ketjua (Bence Jones proteiini), joka havaitaan veressä tai virtsassa klonaalisesti proliferoituvien kypsien B-solujen tuottamana.
 2. SPEP:ssa (serum protein electrophoresis) eli S-Prot-Fr havaitaan M-piikki -> tutkitaan tarkemmin immunofiksatiolla.
- B. Monoklonaalisia gammapatioita ovat esimerkiksi plasmajolomyelooma, plasmajotoomat, merkitykseltään epäselvä monoklonaalinen gammapatia (MGUS) ja Waldenströmin makroglobulinemia.

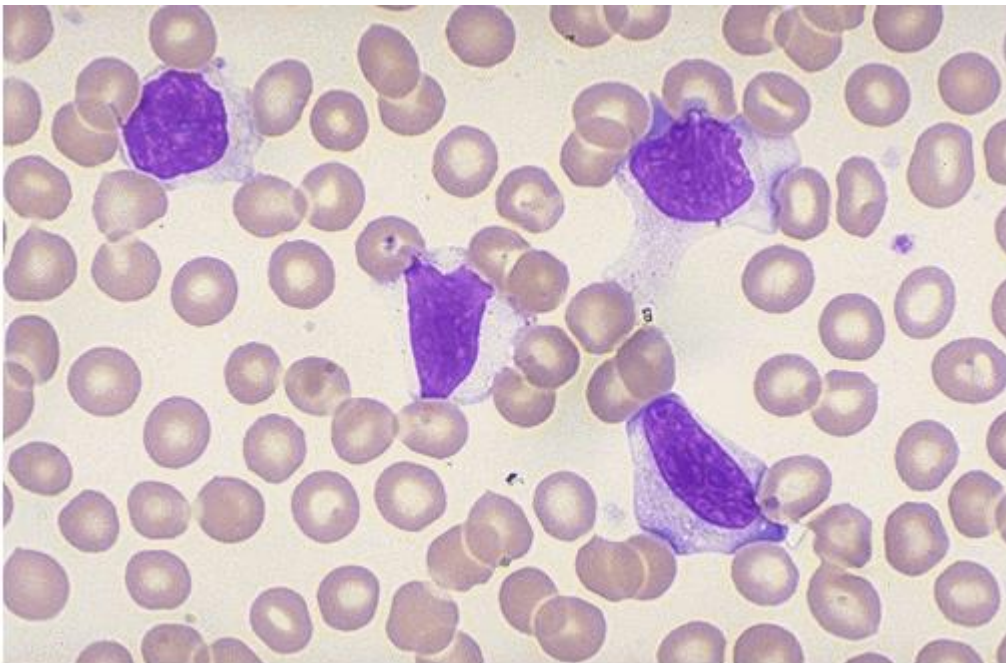
II. PLASMASOLUMYELOOMA (MULTIPPELI MYELOOMA)

- A. Yleisin plasmassolautauti (300/v Suomessa), keskimääräinen sairastumisikä 65-70v.
1. Myös yleisin luun primaarinen kasvain (metastaasi kuitenkin kaiken kaikkiaan yleisin).
- B. Luuytimen plasmassoluklonaalinen syöpä, jossa neoplastiset plasmassolut erittävät vereen ja virtsaan runsaasti monoklonaalista immunoglobuliinia (yleensä IgG tai IgA, joskus muita immunoglobuliineja tai vain kevyttä ketjua).
1. Havaitaan M-piikkinä SPEP:ssa.
 2. Klonaalisten plasmassolujen proliferaatio on IL-6:sta riippuvainen, joten usein voidaan havaita korkea seerumin IL-6.
- C. Kliinisiin piirteisiin kuuluu (CRAB):
1. Luustokipu (myelooman yleisin oire, yleensä selkäkipu) ja hyperkalsemia
 - a. Myeloomassolut tuottavat runsaasti sytokiineja, jotka stimuloivat osteoklastivälitteistä luuresorptiota.
 - b. Röntgenkuvauksessa voidaan havaita osteolyttisiä luustomuutoksia (syöpymäpesäkkeitä). (Kuva 6.18)
 - c. Aiheuttaa patologisia murtumia (erit. selkärangan) sekä kohonnutta seerumin kalsiumia.
 2. Munuaisten vajaatoiminta
 - a. Kevytkeijumyeloomissa kevyt ketju erittyy virtsan kautta Bence Jones -proteiineina, jotka voivat saostua munuaisten tubuluksiin ja estää virtsan kulkua nefronin läpi.
 - i. UPEP tunnistaa Bence Jones -proteiinit.
 - ii. Seerumin vapaa kevytkeijumyeliini -veritutkimus tunnistaa seerumin kappa-/lambda-kevytkeijumyeliini, ja positiivisena kertoo myös niiden olon virtsassa.
 - b. Hyperkalsemia myös edistää munuaisten vajaatoimintaa
 - i. voi aiheuttaa munuaisissa vasokonstriktiota -> GFR:n pieneneminen
 - ii. voi kiteytyä fosfaatin kanssa ja kertyä munuaiskudokseen -> nefrokalsinoosi
 3. Anemia
 - a. Normosyyttinen ja normokroominen
 - i. Veren sivelynäytteessä havaitaan usein myös punasolujen Rouleaux-formaatiota, joka johtuu runsaasta seerumin proteiinimäärästä, joka vähentää punasolujen välistä hylkivää jännitettä.
 - b. Luuytimen täyttyminen plasmassoluista ja munuaisten vajaatoiminnasta johtuva EPO-tasojen vähentyminen johtavat anemiaan.
 4. Infektioalttius
 - a. Monoklonaalisilla vasta-aineilla ei ole diversiteettiä; infektio on yleisin kuolinsyy.
 5. Primaarinen AL amyloidoosi
 - a. Vapaat kevytkeijumyeliini seerumissa voivat tallettua kudoksiin -> sydän-, munuais-, maksa- ja keuhkokomplikaatiot.
- III. MERKITYKSELTÄÄN EPÄSELVÄ MONOKLONAALINEN GAMMAPATIA (MGUS)
- A. MGUS on asymptomattinen plasmassolautauti, jossa havaitaan M-piikki SPEP:ssa ilman muita multippelin myelooman piirteitä.

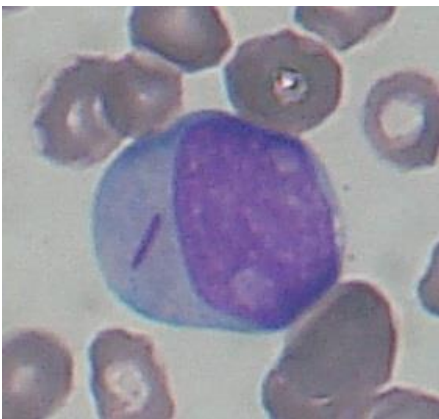
1. MGUS voi kuitenkin edetä multippeliksi myeloomaksi (vain pieni osa).
 - B. Esiintyvyys kasvaa iän myötä (yli 70-vuotiailla 3%:lla ja yli 85-vuotiailla jopa 10%:lla).
- IV. WALDENSTRÖMIN MAKROGLOBULINEMIA (LYMFOPLASMASYTTINEN LYMFooma)
- A. B-solulymfooma, jossa tuumorisolut tuottavat runsaasti IgM-vasta-aineita.
 1. IgM on suuri pentameeri, joka aiheuttaa runsin määrin veressä hyperviskositeettia.
 - a. Ilmenee mm. näkö- ja neuropsykiatrisina häiriöinä, verenvuotoalttiutena, iho-oireina (Raynaud'n oireyhtymä), perifeerisenä neuropatiana ja/tai anemiana.
 - b. Hyperviskositeettioireyhtymä voi olla hätätilanne – hoidetaan plasmafereesillä
 - B. Eroaa multippelistä myeloomasta siten, että ei aiheuta osteolyyttisiä luumuutoksia, ja SPEP:n M-piikin tyypityksessä havaitaan sen johtuvan IgM:sta eikä IgG:sta, IgA:sta tai kevytketjusta.
 - C. Pienen ja vakaan IgM-pitoisuuden tilanteessa on vaikea erottaa MGUS ja Waldenström toisistaan, mutta Waldenströmin makroglobulinemiassa havaitaan luuytimessä lymfoplasmasyyttinen infiltraatio.



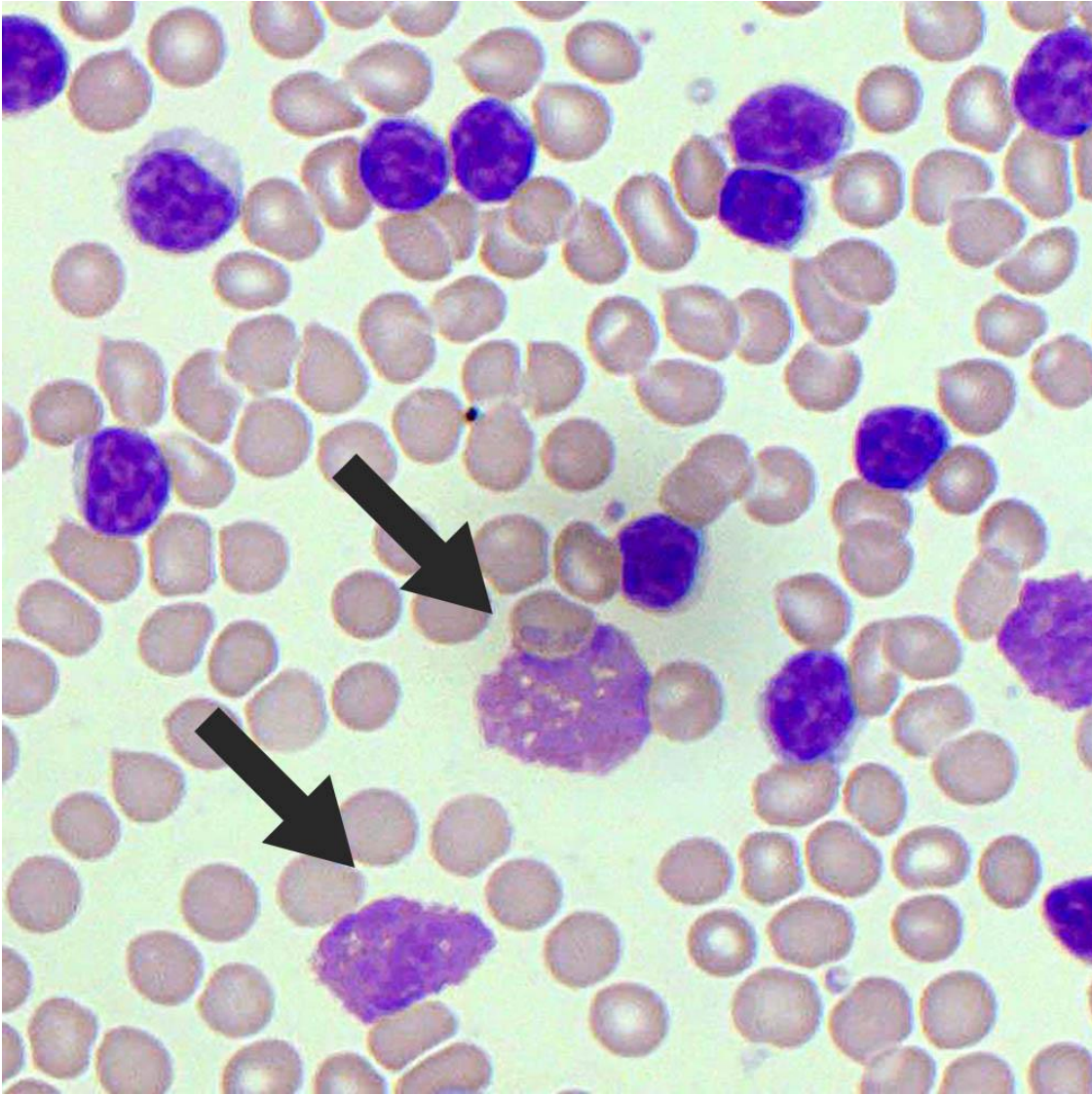
Kuva 6.1. Mononukleoosi



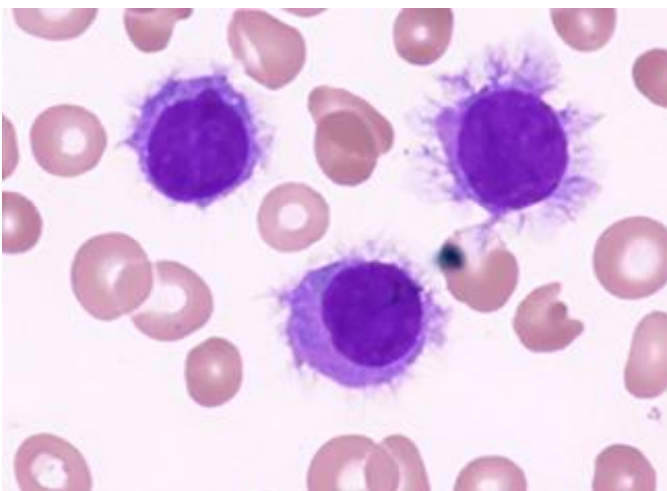
Kuva 6.2. Atyypisiä (T)-lymfosyyttejä; mononukleoosi



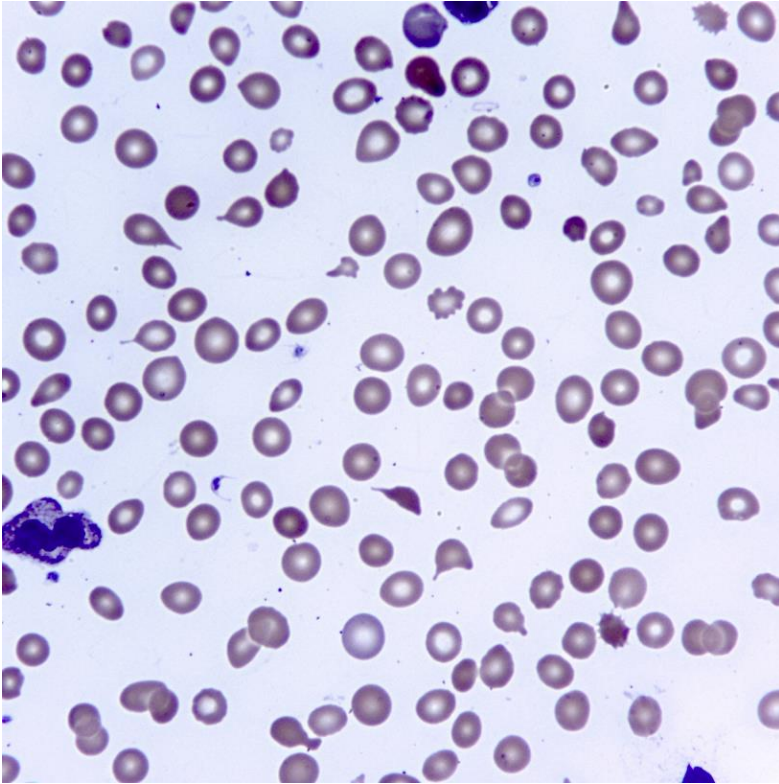
Kuva 6.3. Auerin sauva



Kuva 6.4. "Smudge"-solu



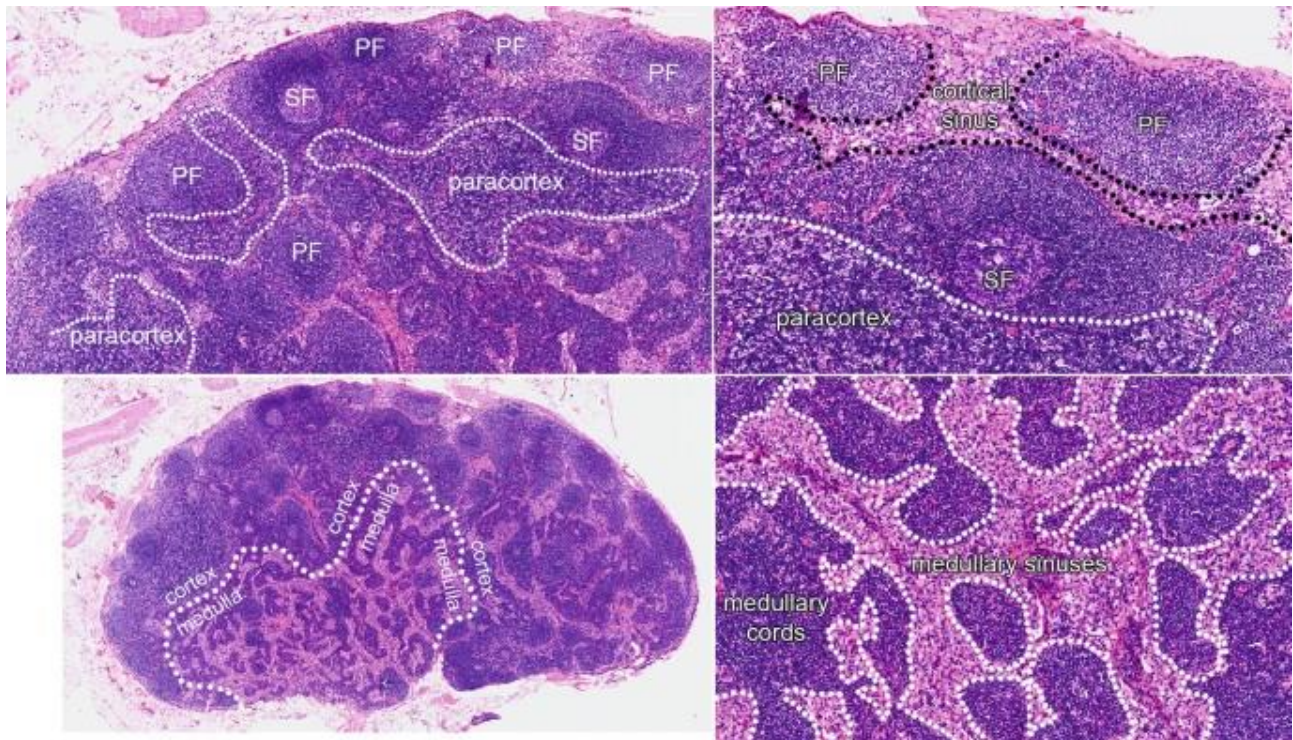
Kuva 6.5. Karvasoluleukemia



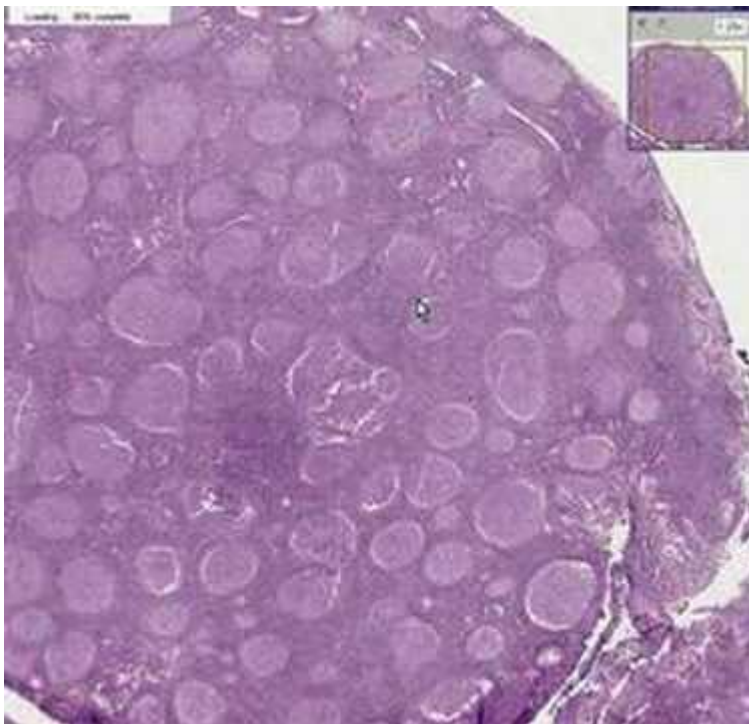
Kuva 6.6. Dakrosyytti



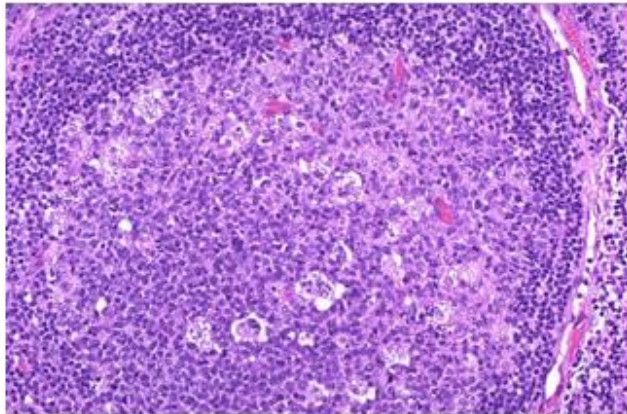
Kuva 6.7. Birbeck-granula



Kuva 6.8. Imusolmuke

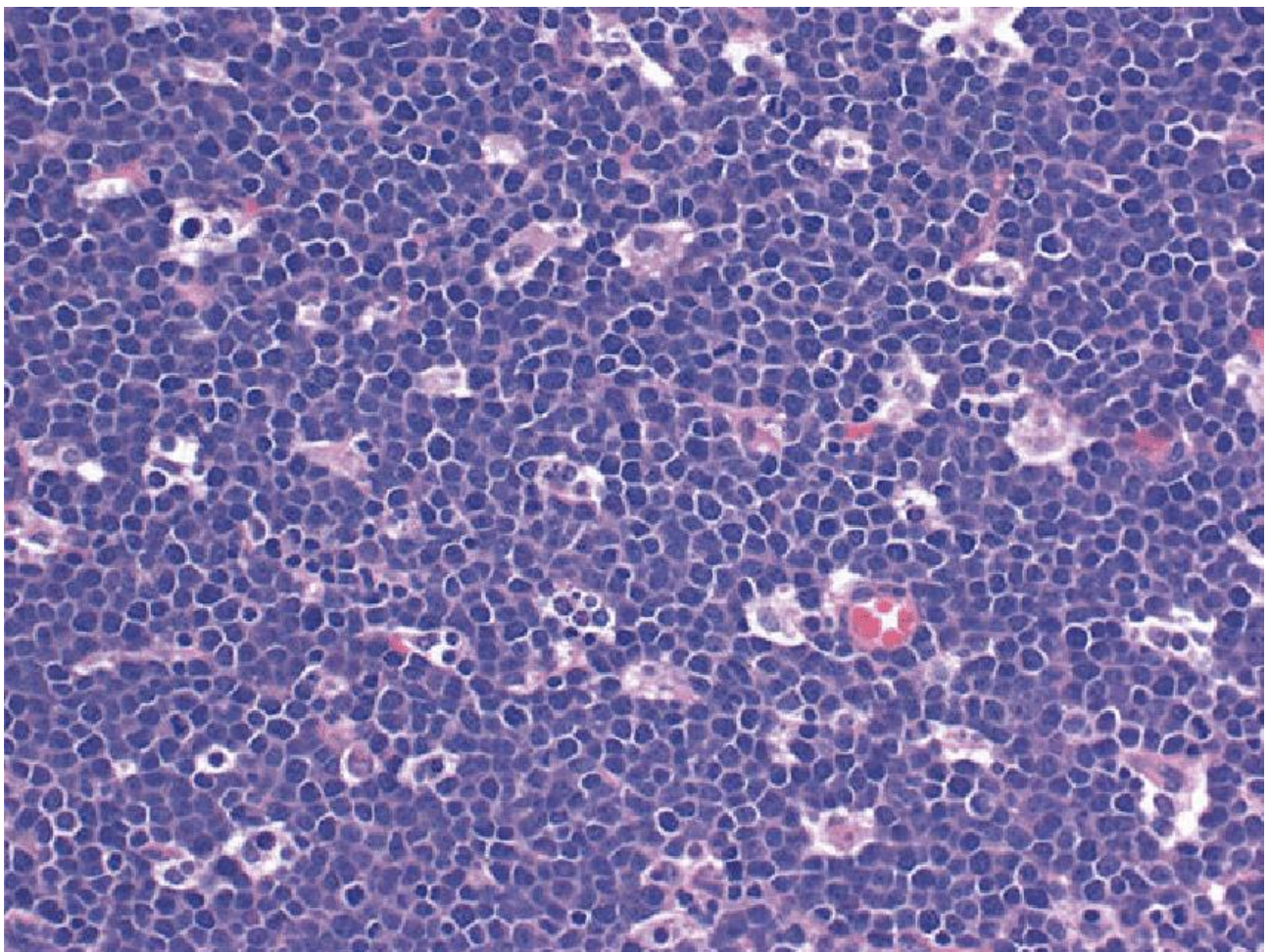


Kuva 6.9. Follikulaarinen lymfooma

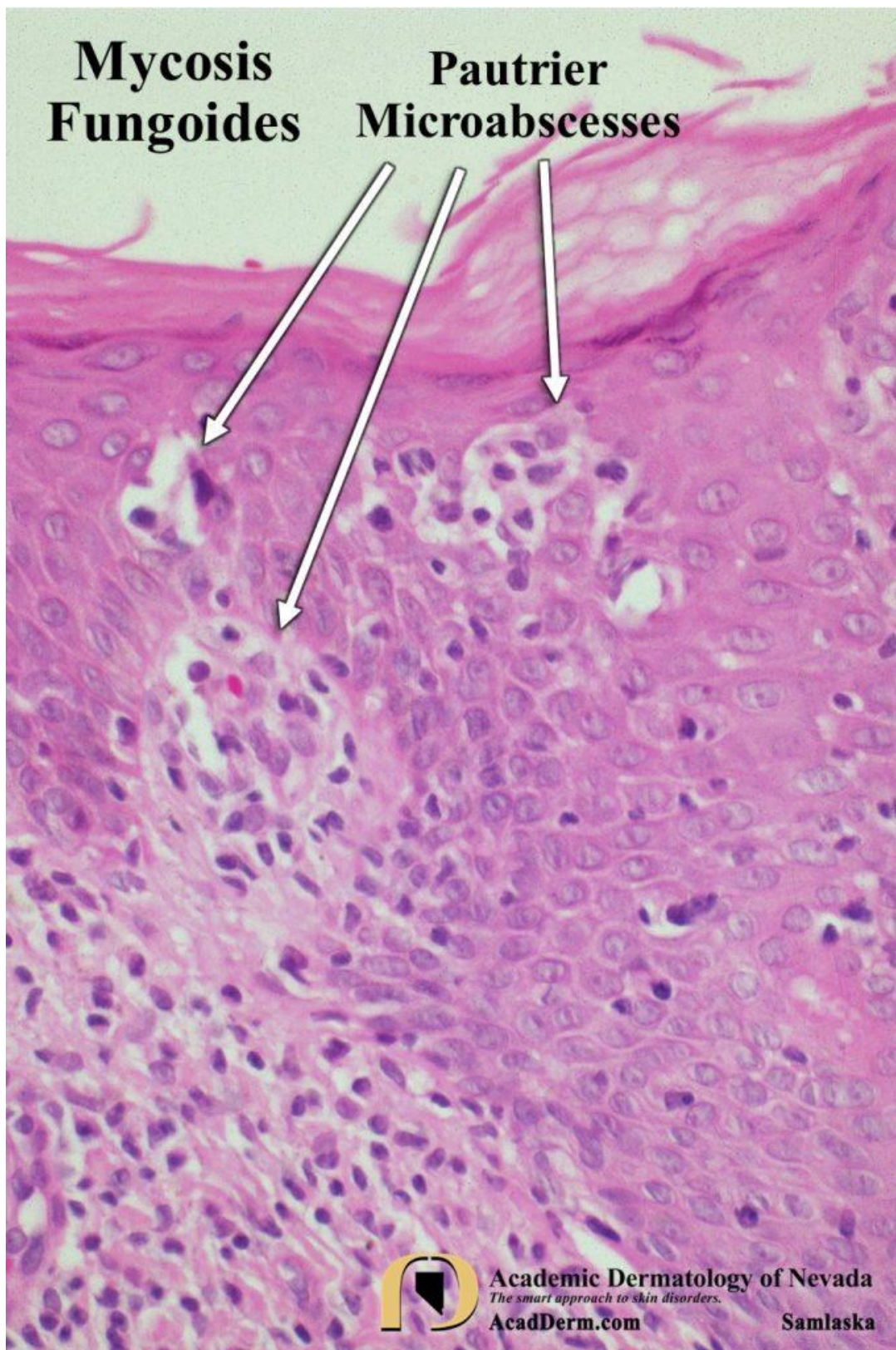


FOLLICULAR HYPERPLASIA	FOLLICULAR LYMPHOMA
Follicles are of varying size 1	Uniform sized, back to back follicles 1
Distinct mantle zone 2	Indistinct mantle zone 2
Maintained polarity	Loss of polarity
Has tingible body macrophages	Lack of tingible body macrophages
High Ki67 and negative germinal center Bcl-2	Low Ki67 and positive germinal center Bcl-2

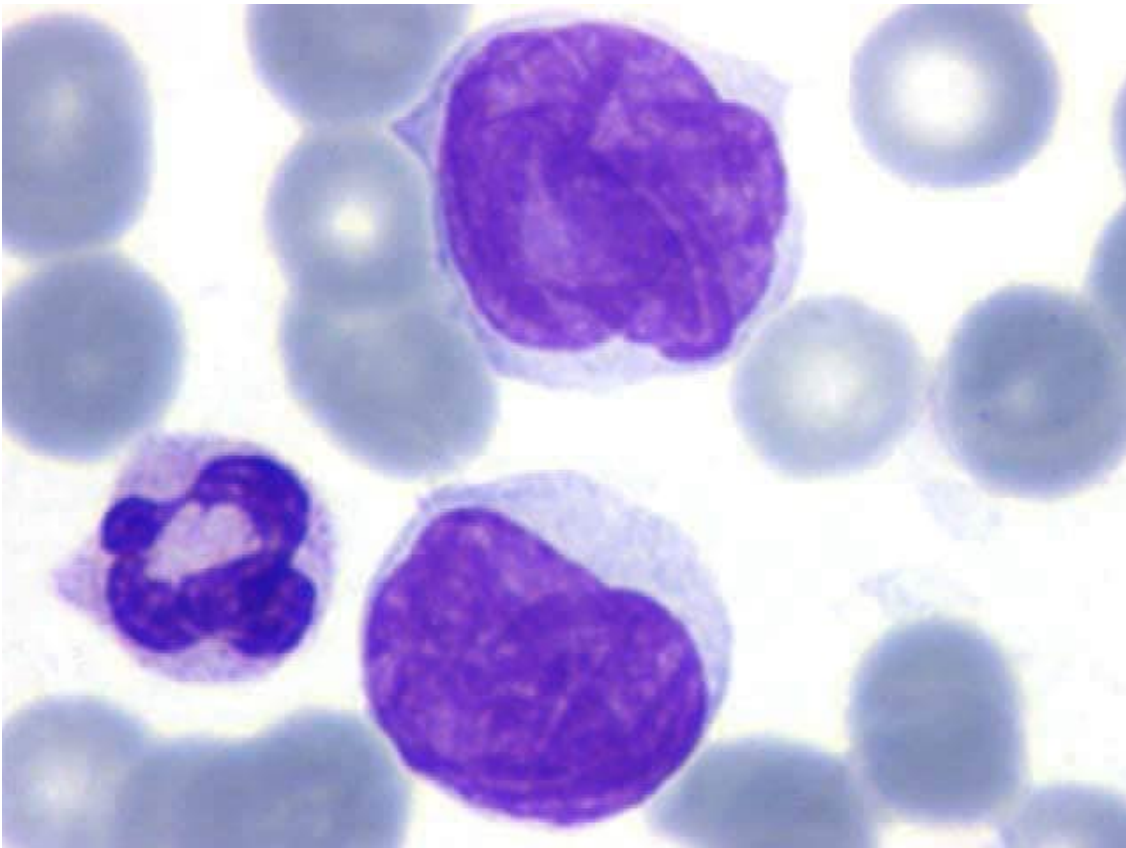
Kuva 6.10. Reaktiivinen hyperplasia vs. follikulaarinen lymfooma



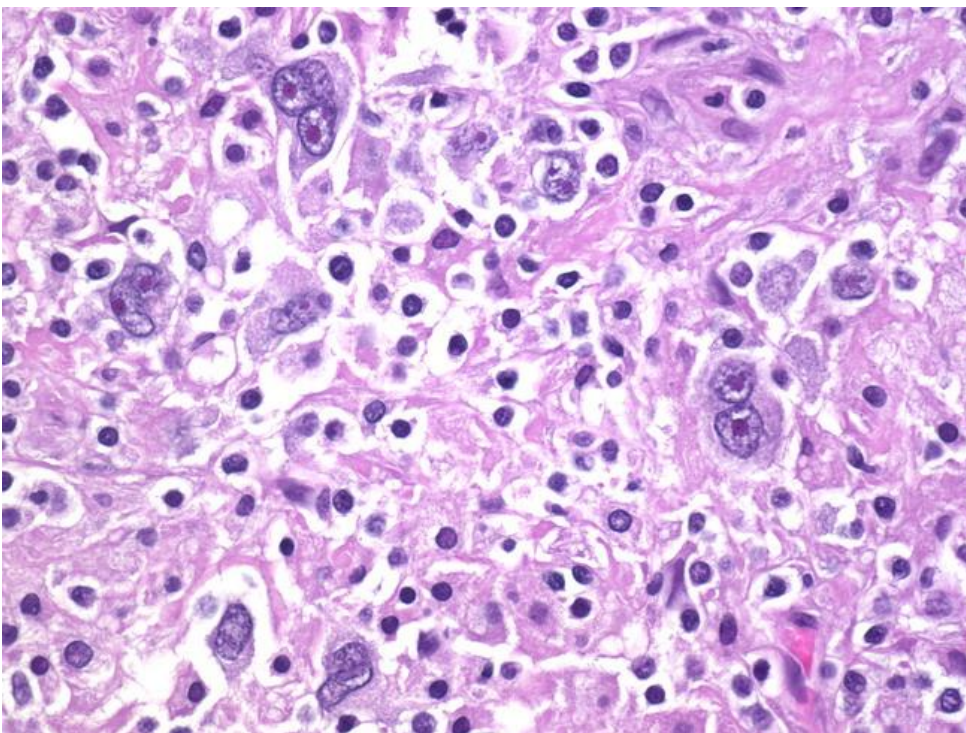
Kuva 6.11. Burkittin lymfooma



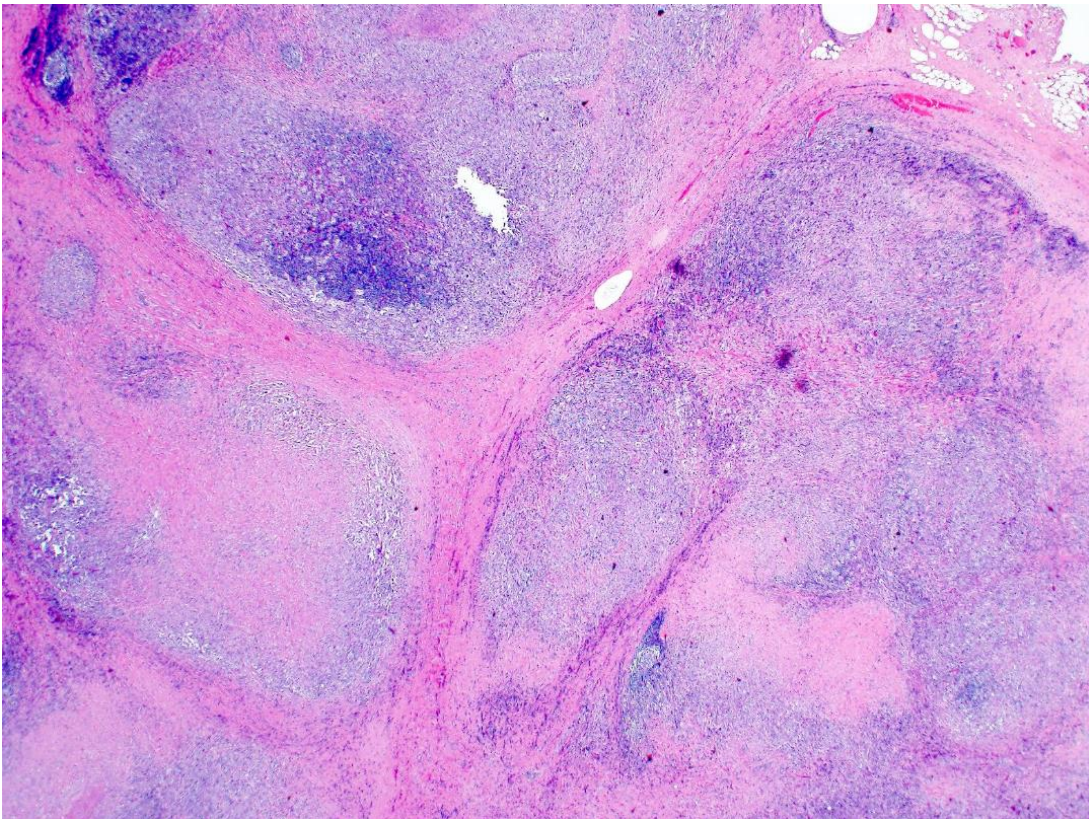
Kuva 6.12. Pautrierin mikroabskessi



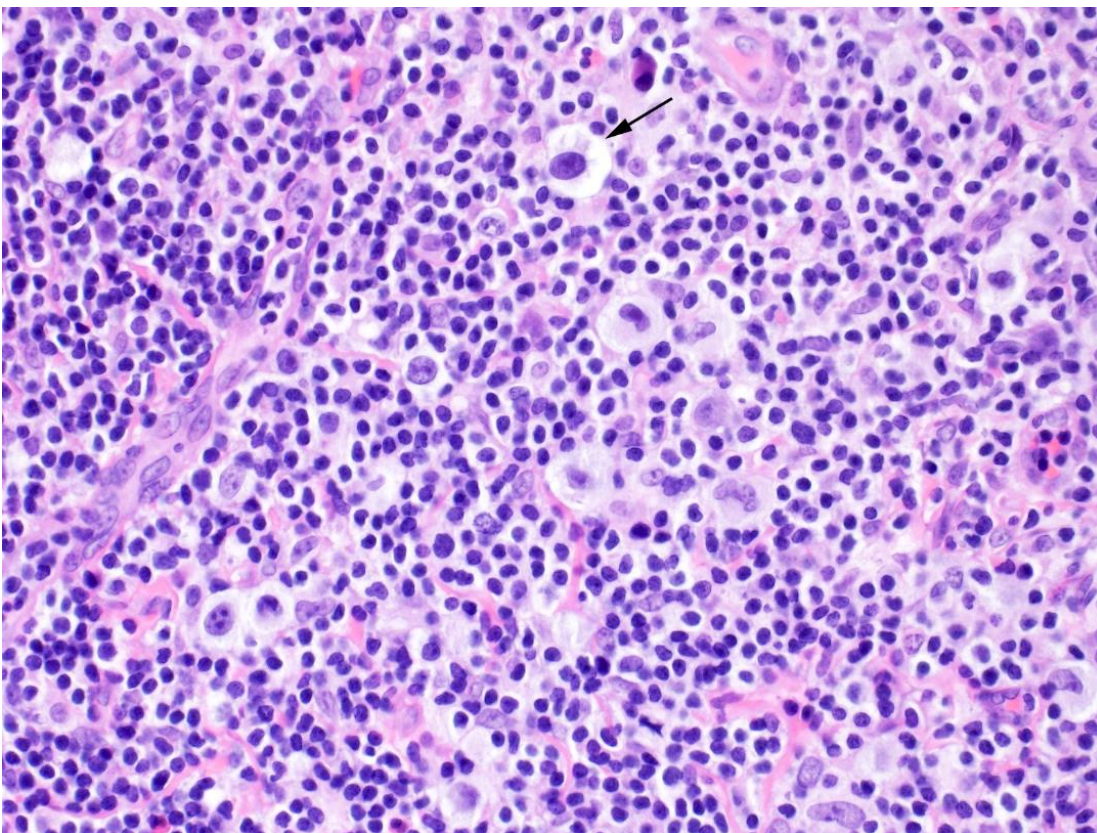
Kuva 6.13. Sezaryn soluja



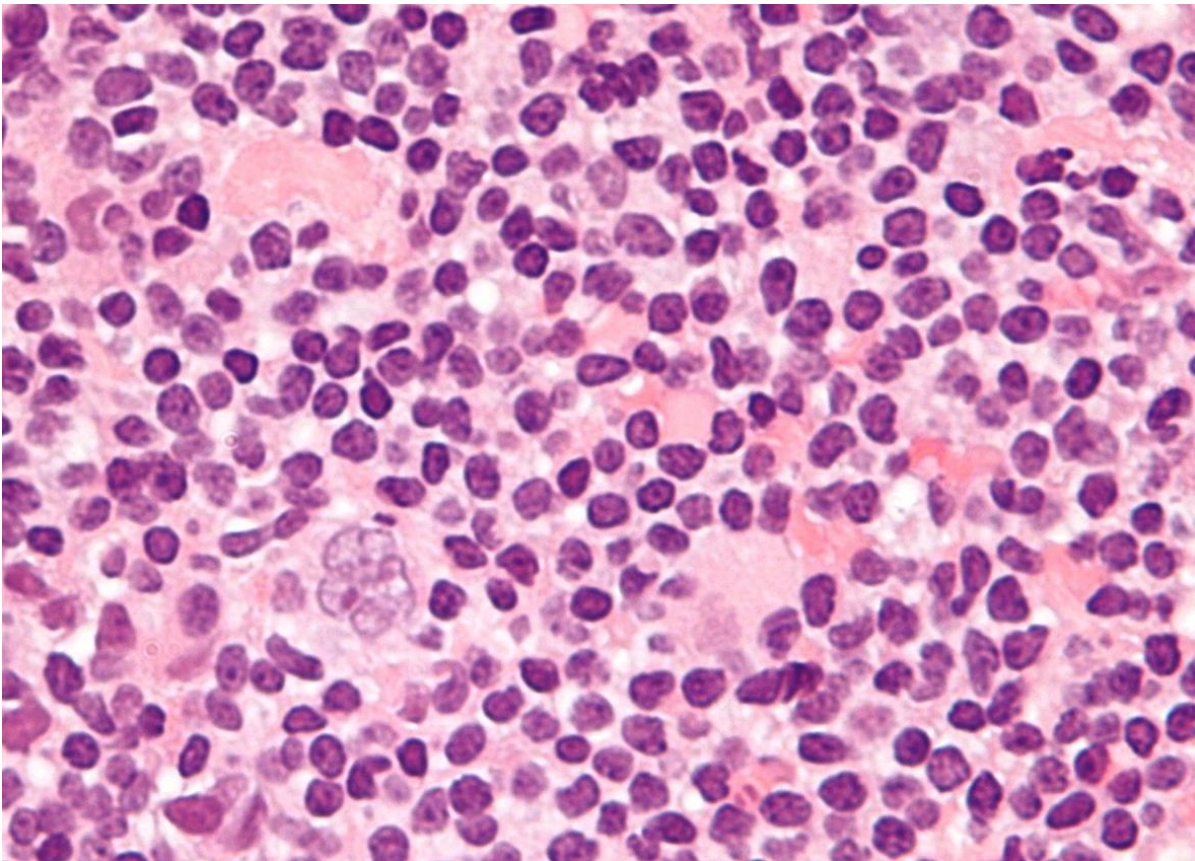
Kuva 6.14. Reed-Sternbergin soluja (HL)



Kuva 6.15. Klassinen HL; sidekudoskyhmyinen



Kuva 6.16. Lakunaarisia RS-soluja (CHL; sidekudoskyhmyinen)



Kuva 6.17. NLPHL; popcorn-tuma epäklassisella RS-solulla (LP-solu)



Kuva 6.18. Osteolyysi multippelissa myeloomassa ("punched-out")