

5 ANEMIA

ANEMIA

I. PERIAATTEET

- A. Veren punasolumassa tai hemoglobiinin määrä on matala, jolloin hapen kuljetus huononee.
- B. Ilmenee hypoksiana ja oireet ovat sitä voimakkaammat, mitä vaikeampi ja nopeammin kehittynyt anemia on (hiljalleen kehittyneen oireet voivat olla hyvin vähäisiä).
 - 1. Heikkous, väsymys, pääkipu ja hengenahdistus
 - 2. Kalpeus (erityisesti alasilmäluomen sisäpuoli vaaleampi kuin normaalisti)
 - 3. Hemolyysin yhteydessä ikterus ja sappikivet
- C. Punasolumassaa on vaikeaa mitata, joten voidaan ottaa perusverenkuva B-PVKT, joka näyttää mm. hemoglobiinin (B-Hb), hematokriitin (B-Hkr) ja veren punasolujen määrän (B-Eryt).
 - 1. B-Hb alaraja miehillä 134g/l, naisilla 117 g/l
 - 2. Hematokriitti ilmoittaa, kuinka suuri tilavuusosuus verestä on punasoluja (miehet 39-50%, naiset 35-46%)
 - 3. B-Eryt-arvoa ei juuri käytetä, mutta sen kautta voidaan laskea punasoluindeksejä (E-MCV, E-MCH, E-MCHC, E-RDW)
- D. Punasoluindeksiä MCV (punasolujen keskitilavuus) voidaan käyttää anemian luokitteluun punasolujen koon perusteella.
 - 1. Mikrosytäärinen(/-syyttinen) (MCV < 80fl)
 - 2. Normosytäärinen (MCV = 80-100fl)
 - 3. Makrosytäärinen (MCV > 100fl)
- E. Anemiat voidaan jaotella myös syntyvän perusteella:
 - 1. Punasolujen tuotantohäiriöistä johtuvat
 - 2. Punasolujen lisääntyneestä menetyksestä johtuvat (verenvuoto/hemolyysi)

MIKROSYTTISET ANEMIA

I. PERIAATTEET

- A. Mikrosyyttiset anemiat ovat anemioita, joissa punasolujen keskitilavuus on alle 80 fl.
- B. Johtuvat hemoglobiinin vähäisestä tuotannosta.
 - 1. Erytroblasti jakautuu yhä pienemmiksi tytärsoluiksi lopulta tuottaen kypsän punasolun.
 - 2. Jos hemoglobiinin tuotanto on vähäistä, punasolun esiaste jakautuu yhden ”ylimääräisen” kerran.
 - a. Tavoitteena on ylläpitää sopiva hemoglobiinikonsentraatio punasolussa.
- C. Hemoglobiini tuotetaan hemistä ja globiininista.
 - 1. Hemi koostuu raudasta ja protoporfyriniinistä.
 - 2. Puute mistä tahansa näistä rakennusosista voi aiheuttaa mikrosyyttistä anemiaa.
- D. Mikrosyyttisiä anemioita ovat raudanpuuteanemia, tulehdusanemia (kroonisen taudin anemia), sideroblastinen anemia (perinnöllinen) ja talassemiat.

II. RAUDANPUUTEANEMIA

A. Raudanpuute on anemian tavallisin syy.

1. Kehittyneissä maissa johtuu useimmiten lisääntyneestä verenhukasta (runsaat kuukautiset/GI-kanavan verenvuodot).
 - a. Fertiili-ikäisillä naisilla kuukautisvuoto selittää suurimman osan raudanpuuteanemioista.
 - b. Miehillä/Postmenopausaalisilla naisilla raudanpuute on aina poikkeavaa ja useimmiten johtuu suolistoverenvuodosta tai malabsorptiosta (esim. keliakia)
 - i. Myös gastrektomian jälkeen ilmenee malabsorptiota, joka voi aiheuttaa normaalisti riittävällä ravinnollakin raudanpuutetta.
2. Kehitysmaissa erityisesti ravintopuutokset taustalla; myös suolistolaiset yleinen aiheuttaja.

B. ↓ rauta -> ↓ hemi -> ↓ hemoglobiini -> ↓ mikrosyyttinen anemia

1. Rautaa elimistössä miehillä keskimäärin 3,5g ja naisilla 2,5g; normaalisti menetetään 1-2mg/vrk (mukoosan ja ihon epiteelisolujen normaali menetys).
 - a. Suurin osa raudasta on hemoglobiinissa.

C. Rauta imeytyy ohutsuolen alkuosassa.

1. Hemirauta (Fe^{2+} kiinnittyneenä proteiinikompleksiin, liharuoasta) imeytyy helposti ja kulkeutuu duodenaaliseen enterosyyttiin hemitransportterin.
 - a. Ei-hemirauta (Fe^{3+} , kasviksista) muuttuu ferriraudaksi (Fe^{2+}) duodenumissa duodenaalisen sytokromi b:n katalysoimana.
 - i. Kulkee enterosyyttiin DMT1-transportterin kautta.
 - b. Mahahappo ja vitamiini C:n auttavat raudan imeytymisessä.
 - i. Hapan ympäristö lisää ferriraudan muuttamista ferriraudaksi ja estää ferriraudan oksidaatiota ferriraudaksi.
2. Enterosyytit kuljettavat hemiraudan ulos solusta verenkiertoon ferroportiinin kautta.
 - a. Maksan tuottama hepsidiini sitoutuu ferroportiiniin GI-mukoosassa ja makrofageissa inhiboiden raudan absorptiota.
 - i. Suuri rautapitoisuus plasmassa sekä tulehdus lisää hepsidiinin määrää.
 - b. Jos ei pääse siirtymään plasmaan, se säilötään mukoosan soluissa ferritiininä, joka eritetään ulosteiden mukana mukoosan solujen kuollessa.
3. Verenkierrossa rauta kulkee sitoutuneena maksan tuottamaan transferriiniin, joka kuljettaa sen mm. maksaan, luuytimeen ja makrofageihin.
4. Raudan varastomuoto on pääosin ferritiini.
 - a. Vapaat rautaionit muodostavat helposti vapaita radikaaleja Fentonin reaktion kautta, joten ne tulee säilöä sitoutuneessa muodossa.

D. Diagnostiikka:

1. Veren sivelyvalmisteesta hypokromisia ja mikrosyyttisiä punasoluja (alkuvaiheissa saattaa olla normosyyttinen vielä).
 - a. Kun verenkuvaa-analysaattoreiden tuottama tieto on lisääntynyt, on veren sivelyvalmisteen käyttö anemiadiagnostiikassa vähentynyt.

2. Raudanpuute todetaan verikokeilla:

- a. Seerumin rauta (S-Fe) – Kuvaa verenkierrossa transferriniin sitoutuneen raudan määrää
 - i. Aiemmin käytetty, kuitenkin hyvin herkkä ulkoisille tekijöille; nykyään käytössä rautamyrkytyksen tutkimisessa.
- b. Transferriniinireseptori (P-TfR) – Kuvastaa transferriniin vastaanottajamolekyylien määrää (suurin osa luuytimen punasoluja tuottavassa solukossa).
 - i. Koholla raudanpuutteessa.
- c. Transferriniinisaturaatio (fS-TfFeSat) – Kuvaa, kuinka suuri osa mitatusta transferriniinista kuljettaa rautaa (norm. n. 1/3).
 - i. Raudanpuutteessa transferriniinireseptorien määrä on koholla, mutta transferriniin rautakylläisyys on matala.
 - ii. Käytetään pääasiassa vain hemokromatoosiepäilyissä ja - seurannassa
- d. Ferritiini (P-Ferrit) – Elimistön rautavarastojen mittari
 - i. Herkin biokemiallinen mittari raudanpuutteelle on samanaikainen transferriniinireseptorin pitoisuuden suureneminen ja ferritiinipitoisuuden pieneneminen.

3. Akuutin vaiheen reaktiot häiritsevät tulkintaa.

- a. Ferritiinipitoisuus nousee tulehduksessa, jonka vuoksi suuri ferritiinipitoisuus ei välttämättä poissulje raudanpuutetta.
- b. TfR taas ei muutu akuutin vaiheen reaktioiden seurauksena, jonka vuoksi se on erityisen hyödyllinen raudanpuuteanemian tutkimisessa.

4. Reaktiivinen trombosytoosi yleistä raudanpuutteelle.

- a. Anemia -> ↑ EPO -> erytropoieesi vähäistä raudanpuutteen takia -> EPO stimuloi trombopoieesia, joka ei vaadi samalla tavalla rautaa
- b. Mahdollisesti raudalla on myös trombopoietiniin (TPO) tuotantoa inhiboiva vaikutus -> raudanpuutteessa hepatosyytit tuottavat enemmän TPO -> ↑ trombopoieesi

E. Muita mahdollisia kliinisiä havaintoja tyypillisten anemiaoireiden lisäksi:

1. Hauraat kynnet ja koilonykia (lusikkakynsi) (Kuva 5.2.)
2. Pica-oireet eli halu syödä ravinnottomia aineita, kuten savea tai betonia
3. Suupielten haavaumat (angulaarinen keiliitti) sekä kielen atrofinen tulehdus (glossiitti, sileä kieli)
4. Levottomat jalat -oireyhtymä

F. Hoito toteutetaan rautalääkityksellä, joka yleensä korjaa anemian muutamassa kuukaudessa.

III. TULEHDUSANEMIA (KROONISEN TAUDIN ANEMIA)

A. Usein kutsutaan myös kroonisen taudin anemiaksi, sillä on yhteydessä kroonisiin tulehdustiloihin (krooniset infektiot, tulehdussairaudet ja syöpätaudit).

1. Yleisin anemiatyyppi sairaalapotilailla; toiseksi yleisin anemia ylipäätään Suomessa.

B. Tulehdussairauksissa vapautuvat sytokiinit vähentävät erytropoietiniin (EPO) tuotantoa ja lisäävät maksassa hepsidiinin tuotantoa.

1. Hepsidiini estää ferroportiinia suolistossa (imeytyminen vähenee) ja makrofageissa, joka estää raudan siirron makrofageilta punasolujen esiasteille - > punasolujen tuotanto heikkoa.

C. Diagnostiikka:

1. Varsinkin alkuvaiheissa voi olla normosyyttinen ja normokrominen, mutta kehittyessään pidemmälle hypokromia ja mikrosyyttinen morfologia voivat muodostua.
 - a. Tulehdusanemia on yleisin normosyyttinen anemia; normosyyttinen ja normo-/hypokrominen muoto on siis paljon yleisempää kuin mikrosytääriseksi asti kehittyminen.
2. Ferritiini koholla, transferriinireseptori normaali, rautakylläisyys matala ja hepsidiini koholla. Tulehdusarvot La ja CRP tyypillisesti koholla.
 - a. Ei retikulosytoosia.
 - b. Vertaa raudanpuuteanemiaan, jossa P-TfR koholla ja P-Ferriitti matala (ja hepsidiini matala).
 - i. Jos anemia on mikrosyyttinen, mitään pitkäaikaissairautta ei ole löydettävissä eikä laskokaan ole suurentunut, raudanpuuteanemia on hyvin todennäköinen
 - ii. On myös kombinoitu muoto, jossa P-TfR koholla ja P-Ferriitti tyypillisesti viitealueella (ja hepsidiini koholla). Tulehdusanemia etenee todennäköisemmin mikrosytääriseksi, jos sen yhteydessä on myös raudanpuutetta.

D. Hoitona taustahäiriön hoito.

IV. SIDEROBLASTINEN ANEMIA

- A. Protoporfyriinin synteesin häiriö aiheuttaa anemiasa.
- B. Protoporfyriinin synteesi tapahtuu useassa eri vaiheessa.
 1. Aminolevuliinihapposyntaasi (ALAS) muuttaa sukkinyyli-CoA:n ja glysiinin aminolevuliinihapoksi (ALA); ALAS vaatii B6-vitamiinin kofaktorikseen.
 2. ALAD muuttaa ALA:n porfobilinogeeniksi
 3. Porphobilinogeeni muutetaan protoporfyriiniksi.
- C. Ferrokelataasi yhdistää raudan protoporfyriiniin punasolujen esiasteiden mitokondrioissa.
 1. Jos protoporfyriinistä on puutetta, rauta kertyy mitokondrioihin.
 2. Raudantäytteiset mitokondriot muodostavat punasolun esiasteen tuman ympärille renkaan (rengassideroblasti). (Kuva 5.3.)
- D. Synnynnäinen on hyvin harvinainen (ALAS-entsyymin puute), hankinnaiset voivat johtua monista eri syistä:
 1. Alkoholismi (muista poiketen yleensä makrosyyttinen) – estää ALAS ja vaurioittaa mitokondrioita; yleisin aiheuttaja.
 2. Lyijymyrkytys – estää ALAD ja ferrokelataasia
 3. B6-vitamiinin puute (usein tuberkuloosissa käytetyn isoniatsidihoidon sivuvaikutus) – kofaktori ALAS-entsyymille
- E. Laboratoriahavainnot:

1. Korkea ferritiini, seerumin rauta sekä transferriinisaturaatio (näyttää siis hyvin samanlaiselta kuin hemokromatoosi).

V. TALASSEMIAT

- A. Talassemiat ovat perinnöllisiä häiriöitä alfa- tai beetaglobiinin tuotannossa.
1. Globiinia tarvitaan hemoglobiinin tuotantoon, joten puute globiinissa johtaa Hb:n puutteeseen ja mikrosyyttiseen anemiaan.
 2. Yleisiä Välimeren alueella ja Afrikassa sekä Intiassa, uskotaan suojaavan malarialta.
- B. Aikuisten yleisin hemoglobiini, HbA, on tetrameeri, joka koostuu kahdesta alfaketjusta ja kahdesta betaketjusta.
1. HbA2 on paljon vähäisemmissä määrissä havaittava (2-3%) aikuisen hemoglobiini, joka koostuu kahdesta alfaketjusta ja kahdesta deltaketjusta.
 2. HbF on normaali sikiön hemoglobiini, joka koostuu kahdesta alfaketjusta ja kahdesta gammaketjusta.
- C. Talassemioissa HbA:n muodostuminen on heikkoa, mikä johtaa mikrosyyttisten ja hypokromisten punasolujen tuotantoon.
- D. Alfatalassemioissa vika johtuu geenideleetio(i)sta alfa globiinigeeneissä.
1. Normaalisti kaksi alfa globiinigeeniä on kummassakin kromosomissa 16.
 2. Yksi deleetio -> oireeton
 3. Kaksi deleetiota -> lievä anemia ja kohonnut punasolujen määrä
 4. Kolme deleetiota (HbH-tauti) -> vakava anemia
 - a. Beetaketjujen suhteellinen ylimäärä johtaa beetatetrameerien muodostumiseen (HbH), mikä vaurioittaa punasoluja.
 5. Neljä deleetiota -> Letaali (hydrops fetalis), sillä kaikki hemoglobiini on gammaketjujen tetrameeterejä (Bartsin hemoglobiinia).
- E. Beetatalassemia johtuu pistemutaatioista beetaglobiinigeeneissä.
1. Normaalisti yksi beetaglobiinigeeni kummassakin kromosomissa 11
 2. Beetatalassemia minorissa (β^0, β^+) vain toinen mutatoitunut -> beetaketjujen ja siten HbA:n tuotto vähenee
 - a. Yleensä oireeton ja kohonnut punasolujen määrä; maalitaulusoluja verisivelyssä (Kuva 5.4.)
 3. Beetatalassemia majorissa (β^0, β^0) molemmat geenit ovat vioittuneita eikä beetaketjuja muodostu lainkaan.
 - a. Ylimääräiset alfaketjut aggregoituvat ja aiheuttavat punasolujen hajoamisen (pääasiassa ekstravaskulaarista).
 - b. Vastasyntynyt oireeton, koska HbF on protektiivinen muutaman kuukauden ajan syntymän jälkeen.
 - c. Luuydintila laajenee massiivisesti (jopa 10-15x) punasolutuotannon kiihtyessä yrittäen korjata kehittyvää anemiaa -> maxillan pullistuminen ja tyypilliset maaoravamaiset kasvot. (Kuva 5.5.)
 - d. Myös luuytimen ulkopuoliset kudokset yrittävät tuottaa punasoluja (ekstramedullaarinen hematopoieesi), mikä johtaa hepatosplenomegaliaan.
 - e. Korkea riski aplastiselle kriisille parvovirus B19 -infektioissa.

- i. PVB19 infektoi erytrosyyttien esiasteita, mikä aiheuttaa niiden apoptoosia ja estää punasolutuotantoa.
- ii. Punasolutuotannon ollessa valmiiksi heikkoa, aiheuttaa PVB19-infektio nopeasti punasolujen vakavan puutteen.

MAKROSYYTTINEN ANEMIA

I. PERIAATTEET

- A. Makrosyyttiset anemiat ovat anemioita, joissa punasolujen keskitilavuus on yli 100fl.
- B. Johtuvat yleensä folaatin tai B12-vitamiinin (kobalamiini) puutteesta (megaloblastinen anemia)
- C. Folaattia (B9-vitamiini) ja B12-vitamiinia tarvitaan DNA:n synteesiin.
- D. Folaatin tai B12-vitamiinin puute häiritsee DNA:n synteesiä.
 1. Tymidiinin puute aiheuttaa häiriötä nopeasti jakautuvissa soluissa.
 2. Kehittyvien punasolujen jakautuminen häiriintyy ja ne jakautuvat yhden kerran ”liian vähän”; osa jopa joutuu apoptoosiin, mikä vähentää punasolujen määrää lisää.
 3. Granulosyyttien jakautuminen häiriintyy myös -> hypersegmentoidut neutrofiilit
 - a. Normaalisti neutrofiileilla on 3-4 lohkoa, mutta megaloblastisissa anemioissa usein yli 5. (Kuva 5.6.)
 4. Usein havaitaan myös GI-kanavan epiteelisolujen megaloblastisia muutoksia, sillä ne ovat jatkuvasti ja nopeasti jakautuvia.

II. FOLAATIN PUUTE

- A. Folaatin (B9-vitamiini) tärkeimmät lähteet ovat vihreät kasvikset, maksa ja maito.
- B. Folaatti ei kestä pitkään korkeita lämpötiloja ja kulkeutuu helposti keittäessä keittoveteen, joten folaatin puutteelle yleisin syy on ravinnon heikkous.
 1. Elimistön folaattivarastot kestävät vain noin 2-3 kuukautta.
 2. Myös lisääntynyt tarve (raskaus), puutteellinen imeytyminen (suolistosairaudet, alkoholi) ja monet lääkkeet (esim. fenytoiini, metotreksaatti, trimetopriimi) voivat aiheuttaa puutetta.
- C. Kliiniset havainnot ja laboratoriolöydökset:
 1. Sivelynäytteessä makrosyyttisiä punasoluja ja hypersegmentoituneita neutrofiileja
 2. Glossiitti
 3. Folaattipitoisuus (fS-Folaat) voidaan määrittää, epäselvissä tilanteissa homokysteiinin mittaaminen auttaa.
 - a. Homokysteiini on folaatin ja B12-vitamiinin puutteessa lisääntyvä metaboliatuote.
 - i. Metyylimalonaattipitoisuudet normaalit.

III. B12-VITAMIININ PUUTE

- A. B12-vitamiini eli kobalamiini on vesiliukoinen vitamiini, jonka tärkeimmät lähteet ovat liha- ja maitotuotteet.
 1. Syljen amylaasit vapauttavat B12 eläinproteiineista, jonka jälkeen se sitoutuu syljen haptokorriiniin (HC, R-binder).
 2. HC-B12-kompleksi kulkee duodenumiin, jossa haiman proteaasit vapauttavat B12.

3. B12 sitoutuu mahalaukun parietaalisolujen erittämään sisäiseen tekijään (intrinsic factor, IF).
 4. IF-B12-kompleksi kulkee distaaliseen ileumiin, jossa se voidaan absorboida.
 5. B12 on veressä sitoutunut joko transkobalamiini 1:een (haptokorriini, inaktiivinen) tai 2:een (kuljettaa soluihin eli biologisesti aktiivinen)
- B. B12-vitamiinia on runsaasti saatavilla eri raaka-aineista ja se kestää kokkauksen kuumia lämpötiloja, joten heikon ravinnon seurauksena vain tarkat vegaanit ovat riskialttiita B12:n puutteelle.
1. Maksan B12:n varastot kestävät myös todella pitkään, minkä takia puutteen muodostumisessa saattaa kestää vuosia.
- C. B12-vitamiinin puute johtuukin yleensä puutteellisesta imeytymisestä.
1. Yleisin syy on parietaalisolujen autoimmuuninen tuhoutuminen, mikä johtaa sisäisen tekijän puutteeseen.
 - a. Seurauksena on pernisiöösi anemia.
 - b. Myös kehittyvät hypoklorhydia häiritsee imeytymistä (mahahappo auttaa B12-vitamiinin pilkkoutumista eläinproteiineista irti).
 2. Myös H. pylori voi aiheuttaa atrofista gastriittia johtaen B12:n heikkoon imeytymiseen.
- D. Muita syitä heikolle imeytymiselle ovat mm. haiman eksokriininen vajaatoiminta tai distaalisen ileumin vauriot.
1. Haiman proteaaseja tarvitaan vapauttamaan vitamiini HC-B12-kompleksista.
 2. Ileumi voi vaurioitua esimerkiksi Crohnin taudissa.
 3. Lapamatoinfektiossa (Diphyllobothrium latum) mato kilpailee B12-vitamiinista.
- E. Kliiniset havainnot ja laboratoriolöydökset:
1. Sivelynäytteessä makrosyyttisiä punasoluja ja hypersegmentoituneita neutrofiilejä
 2. Glossiitti
 3. S-B12-TC2 (B12 sitoutuneena transkobalamiini II:een) matala, epäselvissä tilanteissa homokysteiinin (koholla) mittaaminen auttaa.
 - a. Metyylimalonaatti koholla (vrt. folaattipuutokseen)
 4. Folaattipuutteesta poiketen B12-puute voi esiintyä myös neuropsykiatrisina ja neurologisina oireina.
 - a. B12 puutteessa kertyy runsaasti metyylimalonaattia, joka häiritsee myelinisaatiota ja siten aiheuttaa neurologisia puutosoireita, kuten selkäytimen subakuuttia kombinoitua degeneraatiota (värinätunnon ja proprioception häviämistä, ataksiaa ja spastisuutta).
 - b. Neuropsykiatrisesti voi ilmetä masennuksena ja kognition heikkenemisenä (heikko muisti).

NORMOSYYTTINEN ANEMIA

I. PERIAATTEET

- A. Normosyyttiset anemiat ovat anemioita, joissa punasolujen keskitilavuus on normaali eli n. 80-100fl.
- B. Johtuvat joko perifeerisestä tuhoutumisesta (hemolyysi), vähäisestä tuotannosta tai akuutista ulkoisesta menetyksestä.
 - 1. Retikulosyyttien määrä auttaa etiologian määrittämisessä.
 - 2. Yleisin normosytäärinen anemia on kroonisen taudin anemia (voi edetä mikrosytääriseksi).

II. RETIKULOSYYTIT

- A. Punasolut kehittyvät hematopoieettisista kantasoluista.
- B. Retikulosyytit ovat punasolujen epäkypsiä muotoja, jotka voidaan havaita sivelynäytteessä kypsiä punasoluja suurempina soluina, joilla on hieman sininen sytoplasma. (Kuva 5.7.)
- C. Retikulosyyttien viitearvot (E-Retik) ovat 0,6-2% (Tykslab) verenkierron punasoluista ja absoluuttisina arvoina B-Retik 28-91 x E9/l.
 - 1. Retikulosyyttien lopullinen kypsyminen verenkierrossa tapahtuu n. 24-48h niiden vapautumisesta luuytimestä verenkiertoon.
 - 2. Punasolujen elin aika on noin 120 päivää.
- D. Jos luuydin toimii normaalisti aneemisessä tilassa, se lisää punasolujen tuotantoa, jonka vuoksi E-Retik kohoaa yli viiterajojen.
 - a. Retikulosytoosia havaitaan myös anemian hoitovasteen (rautalääkitys, B12-vitamiini) seurauksena sekä luuytimen toipuessa sytostaattihoidosta.
- E. E-Retik voi olla anemiassa kuitenkin keinotekoisesti koholla, sillä matala punasolujen määrä nostaa retikulosyyttien osaa punasoluista.
 - 1. Retikulosyyttiosuuden ja verenkuvan arvojen perusteella voidaan laskea ns. retikulosyyttien tuotantoindeksi (B-Retind), joka suhteuttaa retikulosyyttimäärän anemian asteeseen.
 - a. B-Retind > 3,0 -> tehokas luuytimen vaste (hyperproliferatiivinen anemia) ja lisääntynyt punasolujen kulutus (hemolyysissä)
 - b. B-Retind < 2,0 -> heikko luuytimen vaste (hypoproliferatiivinen anemia) ja riittämätön punasolutuotanto
 - c. B-Retind ei kaikkialla käytössä (esim. Fimlab laskee automaattisesti, jos Hb alle viitealueen, mutta Tykslab ei), mutta voi laskea itsekin.
 - i. Käytännössä katsotaan vain B-Retik tai E-Retik, eikä tarvitse laskea tuotantoindeksiä.

III. PERIFEERINEN TUHOUTUMINEN (HEMOLYYSI)

- A. Hemolyysi voi tapahtua joko veressä (intravaskulaarinen hemolyysi) tai retikuloendoteliasolukossa (ekstravaskulaarinen hemolyysi).
- B. Intravaskulaarisessa hemolyysissä punasolujen tuhoutuminen tapahtuu verisuonien sisällä, ei retikuloendoteliasolusissa elimissä.
 - 1. Voi johtua mekanisista voimista (esim. vahva verenvirtauksen turbulenssi) tai biokemiaalisista/fyysisistä tekijöistä, jotka vaurioittavat punasolun kalvoa (esim. komplementin tarttuminen)
 - 2. Havainnot:

- a. Hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosiderinuria
 - i. Hemoglobiini suodattuu virtsaan, jossa se voi reabsorboitua nefronin tubulusten soluihin ja metaboloitua edelleen raudaksi.
 - ii. Tämä rauta kertyy hemosideriiniksi, joka tubulussolujen hilseillessä päätyy virtsaan -> mahdollinen raudan puute hemolyysin jatkuessa pitkään.
 - b. Matala seerumin haptoglobiini
 - i. Haptoglobiini sitoo hemolyysissä vapautuvan hemoglobiinin.
 - ii. Haptog-Hb-kompleksi on suuri eikä erity elimistöstä munuaisten kautta, joten haptoglobiini yrittää estää raudan menetystä.
 - iii. Maksan ja pernan RES-solut tuhoavat kompleksin nopeasti.
 - c. P-LD koholla
 - d. Luuytimen hyperplasia ja retikulosytoosi
- C. Ekstravaskulaarisessa hemolyysissä retikuloendotelialisysteemin makrofagit tuhoavat punasoluja pernassa, maksassa ja imusolmukkeissa.
 - 1. Hajonneista punasoluista vapautuu hemoglobiinia, jota makrofagit myös hajottavat.
 - a. Globiini -> aminohapoiksi
 - b. Hemi -> raudaksi ja protoporfyriniiksi
 - c. Protoporfyrini -> konjugoimaton bilirubiini, joka sitoutuu seerumin albumiiniin ja kulkee maksaan, jossa se konjugoituu ja erittyy sappeen.
 - 2. Havainnot:
 - a. Anemiaa splenomegalian yhteydessä (pernan fagosyytit kasvavat ja lisääntyvät kohonneen työmäärän seurauksena)
 - b. Hyperbilirubinemia ja ikterus (kroonisesti voi myös johtaa sappikivitautiin)
 - c. Hieman matala seerumin haptoglobiini
 - d. P-LD koholla
 - e. Luuytimen hyperplasia ja retikulosytoosi

IV. AKUUTTI VERENVUOTO

- A. Menettäessä runsaasti verta esimerkiksi liikenneonnettomuudessa kärsittyjen haavojen kautta, menetetään aluksi samaan tahtiin sekä plasmaa että punasoluja.
- B. Soluvälineste yrittää korvata tämän menetyksen ja kulkeutuu verisuoneen.
 - 1. Tämä laimentaa veren ja aiheuttaa anemian oireet.
- C. Syntyneen normosyyttisen anemian vasteena EPO:n erityös tehostuu, minkä seurauksena retikulosyyttien tuotantoindeksi nousee n. 3-5vrk jälkeen (huippu n. 7-10vrk) kuluttua.
- D. Eroaa kroonisista verenvuodoista (esim. menorragia, suolistosyöpä), jotka aiheuttavat raudanpuuteanemiaa (aluksi normosyyttinen, mutta kehittyy mikrosyyttiseksi).

NORMOSYYTTISIÄ ANEMIOITA PÄÄOSIN EKSTRAVASKULAARIN HEMOLYYSIN SEURAUKSENA

I. PERINNÖLLINEN SFEROSYTOOSI

A. Suomen yleisin periytyvä hemolyyttinen anemia (seulomalla lieviä ja subkliinisiä tapauksia on taudin esiintyvyydeksi Pohjois-Euroopassa arvioitu 1/2000).

B. Perinnöllinen häiriö punasolun kalvon proteiinitukirangassa (spektriini, ankyriini, Band 3).

1. Proteiinien viat aiheuttavat mikrovesikkelien muodostumista kalvolle.

Mikrovesikkeitä irtaava itsestään mekaanisen stressin seurauksena sekä pernan makrofagien toimesta (tunnistavat epänormaaleja kalvomuodostelmia ja aspiroivat ne pois).

a. Lopulta punasoluista tulee pallomaisia (sferosyytit); yleensä punasolut ovat kiekkomaisia (kaksoiskovera kiekko).

2. Pallomaisten punasolujen kulku pernan mikroverenkierron läpi vaikenee ja ne jäävät jumiin sinusoideihin.

3. Pernan makrofagit tuhoavat punasolut, mikä johtaa ekstravaskulaariseen hemolyysiin ja anemiaan.

C. Havainnot:

1. Sivelyvalmisteissa pallomaisia punasoluja (sferosyyttejä), joissa ei nähdä normaalia keskikalpeusaluetta. (Kuva 5.8.)

a. MCHC koholla, LD koholla, haptoglobiinipitoisuus pienentynyt, retikulosytoosi, virtaussytometriassa mahdollinen reagoiminen Band 3 proteiinin kanssa (-> jatkotutkimuksena rajatilanteissa osmoottisen resistenssin tutkiminen).

2. Splenomegalia, ikterus ja kohonnut riski sappikiville.

3. Kohonnut riski parvovirus B19 aiheuttamalle aplastiselle kriisille.

D. Hoito:

4. Pernan poistoa yritetään viivästyttää vähintään 6 ikävuoteen saakka (keltaisuuden valohoito ja punasolusiirrot anemian hoitoon), sillä vakavan infektion riski laskee vanhetessa.

a. Sferosyytit eivät itsessään aiheuta anemiaa, vaan niiden heikko kulku ja tuhoutuminen pernassa on ilmiön taustalla.

b. Pernan poisto hoitaa anemiaa.

i. Sferosyytit tosin säilyvät; voidaan myös nähdä Howell-Jollyn kappaleita, sillä ei enää ole pernan makrofageja poistamassa tumafragmenttijäänteitä punasoluista.

II. SIRPPISOLUTAUTI

A. Maailman yleisin perinnöllinen hemolyyttinen anemia ja perinnöllinen hemoglobiinin rakenteellinen häiriö.

1. Autosomaalisesti resessiivinen muutos hemoglobiininen beetaketjussa.

2. Geeniä kantaa Afrikassa malarian endeemisillä alueilla jopa 30% väestöstä.

a. Yksikin alleeli suojaaa malarialta (heterozygote advantage)

3. Sirppisoluanemia ilmenee, kun henkilö perii kaksi epänormaalia geeniä, mikä johtaa HbS:n tuotantoon (normaalisti HbA).

a. Jos vain yksi poikkeava geeni -> sickle cell trait, HbSA; yleensä oireeton.

- i. Rankassa urheilussa ja dehydraatiossa kohonnut riski lämpöhalvaukseen ja rhabdomyolysiin.
 - b. On myös mm. yhdistelmätautimuotoja, joissa voi olla yksi sirppisolumuutaatio (S) ja sen lisäksi beetatalassemiamutaatio / HbC-mutaatio.
- B. Deoksigenoituneena HbS muodostaa polymeerejä, jotka venyttävät ja vääntävät punasolun sirppimäiseksi vaurioittaen punasolun kalvoa. (Kuva 5.9.)
 - 1. Reoksigenoituneessa sirppisolut voivat aluksi palata normaaliin muotoonsa, mutta usean sirppiytymiskerran jälkeen jäykästä, sirppiytyneestä muodosta tulee pysyvä.
 - 2. Sirppiytymistä tehostaa hypoksemia, dehydraatio ja asidoosi.
 - a. Nesteytys on hoidon kulmakivi.
 - 3. HbF suojaa sirppiytymiseltä, minkä takia taudin oireet ilmenevät vasta muutaman kuukauden iässä.
- C. Vaurioituneet punasolukalvot aiheuttavat taudin oireet.
 - 1. Vaurioituneet punasolut eivät kulje pernan läpi hyvin, jolloin RES-makrofagit tuhoavat ne.
 - a. Seuraa anemia, ikterus ja kohonnut riski sappikiville.
 - 2. Ilmenee myös intravaskulaarista hemolyyysiä, sillä punasolun kalvovauriot voivat johtaa suoraan punasolujen tuhoutumiseen.
 - a. Havaitaan maalitaulusoluja (target-cell) ja haptoglobiinin väheneminen.
 - 3. Anemia aiheuttaa luuytimen hyperplasiasia (maaoravakasvot) ja ekstramedullaarista hematopoiesia (hepatomegalia)
- D. Palautumattomasti sirppiytyneet punasolut voivat tukkia pieniä verisuonia ja kapillaareja.
 - 1. Käsi-jalkaoireyhtymä (daktyliitti) ilmenee, kun sirppisoluja kerääntyy käsien ja jalkojen pieniin verisuoniin.
 - a. Ilmenee käsien ja jalkojen kivuliaana turpoamisena; yleisin merkki pienillä lapsilla (<5v.).
 - 2. Pernal vazo-okkluusio voi aiheuttaa autosplenektomian (infarktoitunut perna, joka kutistuu ja fibrotisoituu).
 - a. Toimimaton perna lisää riskiä kapsuloituneiden bakteerien infektiolle (H. influenza tyyppi b, Meningokokki, Strep. pneumo)
 - i. Infektiot tärkein kuolinsyy varhaislapsuudessa.
 - b. Nähdään varhain Howell-Jollyn kappaleita (punasoluja, joissa on basofiilisiä tumen jäännöksiä). (Kuva 5.10.)
 - 3. Keuhkokriisi on yleisin syy, jonka takia sairaalaan tullaan.
 - a. Keuhkon suonet tukkeutuvat ja johtavat voimakkaaseen rintakipuun.
 - b. Yleensä ilmenee pneumonian yhteydessä, sillä keuhkotulehdus laajentaa keuhkojen verisuonia hidastaen verenkiertoa, mikä helpottaa sirppisolujen aiheuttamaa tukkiutumista.
 - i. Infektiot ja niiden lisäämät sirppisolukomplikaatiot (erityisesti keuhkokriisi) ovat yleisin kuoleman syy.
- E. Diagnosointi tapahtuu sirppisolujen havaitsemisella sivelynäytteestä tai Hb-elektroforeesilla, joka osoittaa eri hemoglobiinien määrät.
 - 5. SS-sirppisolanemiassa >90% hemoglobiinista on HbS

6. SA-kantajilla <40% HbS

- F. Hoidetaan erikoissairaanhoidossa; tärkein lääkitys on hydroksiurea (lisää HbF)
7. Jokaiselle annetaan ns. pernanpoistorokotteet (meningokokki, Hib, pneumokokki).

III. HbC-TAUTI

- A. Autosomissa väistävasti periytyvä beetaketjun mutaatio.
1. Harvinaisempi hemoglobinopatia kuin sirppisolutauti.
- a. Voi ilmetä sirppisoluanemian kanssa -> HbSC, joka on lievempi muoto kuin sirppisoluanemia (SS)
- B. Ilmenee lievänä anemiana johtuen pääosin ekstravaskulaarisesta hemolyyseistä.
1. HbC on ”jäykempää” kuin normaali hemoglobiini -> jää kiinni pernan sinusoideissa -> makrofagit tuhoavat.

NORMOSYYTTISIÄ ANEMIOITA PÄÄOSIN INTRAVASKULAARISEN HEMOLYYSIN SEURAUKSENA

I. PAROKSYSMALINEN NOKTURNAALINEN HEMOGLOBINURIA (PNH)

- A. PNH (t.m. kohtauksittainen yöllinen hemoglobiinivirtsaisuus) on hankinnainen hemolyyttinen anemia, jonka aiheuttaa mutaatio verisolujen kantasolujen PIG-A-geenin mutaatio.
8. Kaikkien näiden verisolujen solukalvolta puuttuvat glykosyylifosfatidyyli-inositolimolekyylit (GPI).
9. Komplementin toimintaa hillitsevät molekyylit, kuten DAF ja MIRL ankkuroituvat solukalvoon GPI:n kautta ja estää C3-konvertaasin muodostumista.
10. DAF:n puute solukalvolla altistaa solut (erityisesti punasolut) komplementtivälitteiselle suonensisäiselle hemolyyseille.
- B. Intravaskulaarinen hemolyyssi tapahtuu jaksottaisesti, erityisesti unen aikana.
2. Veren pH laskee unessa, sillä hengityksen hidastuessa CO₂ retentio kasvaa, mikä aiheuttaa lievää respiratorista asidoosia.
3. Kaikkia verisoluja tuhotaan (pansytopenia), mutta punasolut ovat eniten vaarassa.
- a. Trombosytopenia altistaa verenvuodoille, valkosolujen vähyys tulehduksille.
4. Intravaskulaarinen hemolyyssi aiheuttaa hemoglobinemiaa ja hemoglobinuriaa erityisesti aamuisin; hemosiderinuriaa voidaan tavata päiviä hemolyysin jälkeen (voi aiheuttaa lievää raudanpuutetta ja lopulta mikrosytääristä anemiasia).
- C. Pelätyin komplikaatio on tromboosi, yleensä vatsa-alueella erityisesti portaali- tai maksalaskimossa.
1. Verihiutaleiden tuhoutuessa ne vapauttavat sisältöään verenkiertoon indusoiden tromboosia.
2. N. 5-15% potilaista kehittyy leukemia (useimmiten AML).
- D. Nykyään taudin hoitoon käytössä ekulizumabi (C5-vasta-aine), joka estää MAC:n muodostumisen.
- II. GLUKOOSI-6-FOSFAATTIDEHYDROGENAASIN (G6PD) PUUTOS
- A. Maailman yleisin entsyymipuutteisuus (yli 400milj. ihmistä), mutta Suomessa harvinainen; X-resessiivisesti perinnöllinen.
- B. G6PD:n puute altistaa soluja vapaiden radikaalien aiheuttamille vaurioille.

1. Pelkistynyt glutationi neutralisoi vapaita radikaaleja, kuten H_2O_2 , mutta samalla oksidoituu.
 2. Glutathionireduktaasi pelkistää oksidoituneen glutathionin takaisin toimivaan muotoonsa hyödyntämällä NADPH:n vetyä ($NADPH \rightarrow NADP^+$)
 3. G6PD pelkistää $NADP^+$:n takaisin NADPH:ksi.
 4. G6PD:n puute: \downarrow NADPH \rightarrow \downarrow pelkistynyt glutathioni \rightarrow H_2O_2 :n aiheuttamat oksidatiiviset vauriot \rightarrow intravaskulaarinen hemolyysi
- C. G6PD:n geenin mutaatio aiheuttaa G6PD:n lyhentynyttä puoliintumisaikaa.
1. Punasolujen lisääntynyt tuhoutuminen suojaa malarialta.
 2. Vakavaa puutosta esiintyy etenkin Välimeren maissa ja Lähi-idässä, lievempää muotoa Afrikassa.
- D. Oksidatiivinen stressi vaurioittaa hemoglobiinimolekyylejä.
1. Denaturoituneet hemoglobiinikappaleet saostuvat Heinzin kappaleiksi, jotka voivat vaurioittaa punasolujen kalvoja suoraan tai aktivoida makrofagit punasolua vastaan.
 - a. Pernan makrofagit ”puraisevat” osan punasolusta, jossa se havaitsee Heinzin kappaleen, jättäen jäljelle ”bite-solun”. (Kuva 5.11.)
 - b. Bite-solut jäävät kiinni pernassa ja tuhoutuvat ekstravaskulaarisesti.
 - i. Hemolyysi on kuitenkin pääosin intravaskulaarista.
 2. Oksidatiivista stressiä lisää infektiot, lääkkeet (esim. primakiini, sulfametoksatsoli) ja härkäpavut (favapavut; tauti tunnetaan myös nimellä favismi).
- E. Ilmenee hemoglobiinuriana, ikteruksena ja selkäkipuna yleensä tuntien-päivien kuluessa lisääntyneen oksidatiivisen stressin jälkeen.
- F. Diagnosoidaan tutkimalla punasoluentensyymien aktiivisuutta, jolloin voidaan havaita G6PD:n puutos.

III. IMMUNOHEMOLYYTTISET ANEMIA (IHA)

- A. Jaetaan autommuuni- ja alloimmuunimekanismilla syntyneisiin; autoimmuunihemolyyttinen anemia (AIHA) on yleisin muoto.
1. Perinnölliset kliinisesti havaittavat hemolyyttiset anemiat ovat suomalaisilla harvinaisia; useimmiten hemolyyttiset anemiat ovat immunoheemolyyttisiä.
- B. AIHA jaetaan lämmen- (WAHA) tai kylmävasta-aine (CAHA/CAD) AIHaksi.
1. Lämmenvasta-aine AIHA on yleisin tyyppi (80%).
- C. WAHA voi tapahtua idiopaattisesti (primaarinen) tai sekundaarisesti ja on yleensä ekstravaskulaarista.
1. IgG sitoutuu punasoluihin keskiruumiin lämpimissä olosuhteissa; IgG:n kuorruttamat punasolut tuhoetaan pernassa.
 - a. Osittainen tuhoutuminen johtaa sferosyyttien muodostumiseen.
 2. Sekundaarisesti yhteydessä SLE (yleisin syy), KLL ja useisiin lääkkeisiin (esim. penisilliinit ja kefalosporiinit).

- a. Penisilliini toimii hapteenina, joka sitoutuu punasolukalvolle, jolloin vasta-ainetta tuotetaan lääke-punasolukompleksia vastaan.
 - i. Toinen tapa lääkkeen aiheuttamalle AIHA:lle on esim. alfa-metyylidopalla (myös NSAIDeilla kuten erityisesti mefenaamihapolla): indusoi autovasta-aineiden tuotannon punasoluja vastaan (ei siis kompleksia vastaan).
 3. Hoidetaan aiheuttavan lääkkeen lopettamisella ja immunosuppressiolla kortikosteroidein; IVIG voidaan käyttää tilapäiseen helpotukseen.
 - a. Vaikeissa tapauksissa mahdollisesti splenektomialla.
- D. CAHA (CAD) johtuu tavallisesti IgM-tyypin vasta-aineista, jotka aiheuttavat intravaskulaarista sekä ekstravaskulaarista hemolyysiä.
 1. IgM sitoutuu punasoluihin ja aktivoivat komplementtia erityisesti raajoissa kylmemmissä olosuhteissa.
 2. Komplementtikaskadi voi pysähtyä C3-vaiheeseen IgM:n irrottua lämpimissä olosuhteissa (C3b- (ja C3d) kuorrutetut punasolut tuhoetaan / osittain syödään maksassa ja pernassa) tai jatkua MAC:n muodostukseen, joka tuhoaa punasolut intravaskulaarisesti.
 3. IgM voi myös ristisitoa punasoluja ja aiheuttaa niiden agglutinaatiota sekä verisuonten tukkeutumista, mikä voi johtaa Raynaud'n ilmiöön.
 4. Suurin osa on primaarista, mutta esim. Mycoplasma pneumoniae- tai mononukleoosi-infektio voivat aiheuttaa väliaikaisen kylmäagglutiniinien tuoton.
 5. Yleensä hoitoa ei vaadita, kylmälle altistumisen välttäminen tärkeää.
- E. Alloimmunohemolyysissä vasta-aineet syntyvät vierasta punasoluantigeenia vastaan (verensiirto, vastasyntyneen hemolyyttinen tauti).
 1. Vastasyntyneen hemolyyttisen taudin (erythroblastosis fetalis; nähdään tumallisia punasoluja perifeerisessä veressä merkinä ekstramedullaarisesta hematopoiesista) takia kaikkien äitien ABO- ja RhD-veris ryhmä sekä punasoluvasta-aineet tukitaan ensimmäisellä neuvolakäynnillä.
 - a. Klassisesti puhutaan RhD-välitteisestä vastasyntyneen hemolyyttisestä taudista.
 - i. Myös muut punasoluantigeenit (mm. Rhc, Kell, ABO) voivat aiheuttaa, mutta RhD-välitteinen on vakavin ja yleisin.
 2. Jos äiti on RhD-negatiivinen ja vauva RhD-positiivinen:
 - a. Ensimmäisessä raskaudessa äiti altistuu synnytyksen aikana vauvan RhD-antigeeneille ja muodostaa niitä vastaan anti-D IgG-vasta-aineita.
 - b. Seuraavissa raskauksissa nämä vasta-aineet kulkevat istukan läpi sikiön verenkiertoon -> jos sikiö on RhD-positiivinen, vasta-aineet johtavat punasolujen tuhoutumiseen (hemolyysi).
 - c. Ilmenee vastasyntyneellä ikteruksena, hengitysvaikeuksina ja mahdollisesti immuuniperäisenä hydrops fetalisena.
 3. Synnytyksen jälkeen annetaan 72h kuluessa anti-D-immunoglobuliinia, joka tuhoaa äidin verenkiertoon päässeet punasolut ja vähentää äidin RhD-immunisoitumista.

F. Tärkein erotusdiagnostinen tutkimus on suora antiglobuliinitesti eli suora Coombsin koe, joka on pääsääntöisesti positiivinen immunologisissa ja negatiivien ei-immunologisissa hemolyytisissä anemioissa.

1. Suora Coombsin koe tunnistaa vasta-aineet ja/tai komplementtitekijät C3c/C3d, jotka ovat sitoutuneet punasolujen antigeeneihin.
 - a. Punasolut pestään ja ne inkuboidaan anti-IgG-, anti-IgM- ja anti-C3-vasta-aineiden kanssa.
 - b. Jos punasolujen pinnalla on valmiiksi vasta-aineita, anti-vasta-aineiden lisääminen aiheuttaa punasolujen agglutinaatiota.
2. Epäsuora Coombsin koe tunnistaa vasta-aineet, jotka eivät ole sitoutuneet punasolujen antigeeneihin.
 - a. Tutkittavaan seerumiin lisätään anti-IgG-vasta-aineita ja punasoluja.
 - b. Jos seerumissa on etsittäviä vasta-aineita, ne sitoutuvat lisättyihin punasoluihin, jolloin anti-IgG-vasta-aineet aiheuttavat näiden punasolujen agglutinaatiota.
 - c. Ei paljoa käyttöä hemolyysin tutkimisessa, mutta auttaa verensiirtojen sopivuus- eli ristikokeissa ja raskaiden äitien seulonnessa vastasyntyneen hemolyyttisen taudin tutkimisessa.

IV. PILKKOUTUMISHEMOLYYSI

- A. Punasolut vaurioituvat verenkierron ja muodostavat pieniä ja vaihtelevan muotoisia punasolufragmentteja (skistosyyttejä). (Kuva 5.12.)
- B. Pienien suonien mikroangiopaattiset muutokset (MAHA, mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia), kuten mikrotrombit (TTP, HUS, DIC, HELLP) sekä suurten suonien muutokset (makroangiopaattinen hemolyyttinen anemia), kuten läppäviat ja -proteesit voivat aiheuttaa pilkkoutumishemolyyysiä.

V. MALARIA

- A. Anopheles-lajin hyttysen levittämä Plasmodium-suvun alkueläin, joka infektoi punasoluja.
 1. Plasmodium falciparum aiheuttaa vakavimman tautimuodon; n. 90% kaikista malariatapauksista.
- B. Plasmodian elinkaari alkaa hyttysen imiessä ihmisen verta, jolloin sen syljen mukana siirtyy sporotsoiitteja ihmisen verenkiertoon.
 1. Sporotsoiitti kulkeutuu maksaan, jossa se tunkeutuu hepatosyytteihin ja alkaa lisääntymään niissä suvuttomasti.
 2. Kustakin sporotsoitiista syntyy tuhansia skitsontteja, jotka lisääntyessään hajottavat maksasolun ja pääsevät verenkiertoon (kutsutaan nyt merotsoiitiksi).
 3. Merotsoiitit tunkeutuvat punasoluihin ja jatkavat niissä jakautumista (suvuttomasti tai suvullisesti)
 - a. Suvuton jakautuminen -> kutsutaan nyt trofotsoiitiksi ja kypsyy skitsontiksi, joka lopulta rupturoi punasolun -> infektoi uusia punasoluja
 4. Suvullisesti jakautuvat plasmodit muodostavat gametosyyttejä, jotka voivat siirtyä verenkierron hyttysen piston aikana, jolloin alkaa uusi sporotsoittimuotojen kehitysvaihe hyttysessä ja hyttynen voi infektoida toisen ihmisen.
 5. Falciparumin itämisaika on vähintään 7vrk, yleensä 2-4vk.

- C. Punasolujen hajoessa ilmenee malarialle tyypillisin oire eli kuume, joka nousee yleensä horkkamaisesti vilunväristyksin.
1. Falciparum-malariassa kuume usein sahaavaa tai jatkuvaa ilman tarkkaa rytmiä, kun taas muilla lajeilla säännöllisempi rytmi.
 - a. P. vivax ja P. ovale – n. 48h tunnin välein
 - b. P. malariae – n. 72h välein
 - c. P. knowlesi – n. 24h välein
- D. P. falciparum pystyy infektoimaan kaikenikäisiä punasoluja toisin kuin muut lajit, joten sen taudinkuvan vakavuus johtuu siitä, että se pystyy infektoimaan paljon suuremman osan punasoluista (yli 10% parasitemia hengenvaarallinen).
1. Loiset muuttavat punasolun ominaisuuksia niin, että ne muodostavat helpommin tukoksia hiussuoniin, joka voi johtaa monielinvaurioon (esim. munuaisten vajaatoiminta, keuhkoödeema).
 - a. Fataali falciparum malaria yleensä johtuu aivojen mikroverenkierron tukoksista (aivomalaria).
- E. Perna myös poistaa infektoituneita punasoluja sekä tuottaa patogeenispesifisiä lymfosyyttejä, joten malariassa havaitaan myös splenomegaliaa ja ekstravaskulaarista hemolyyysiä.

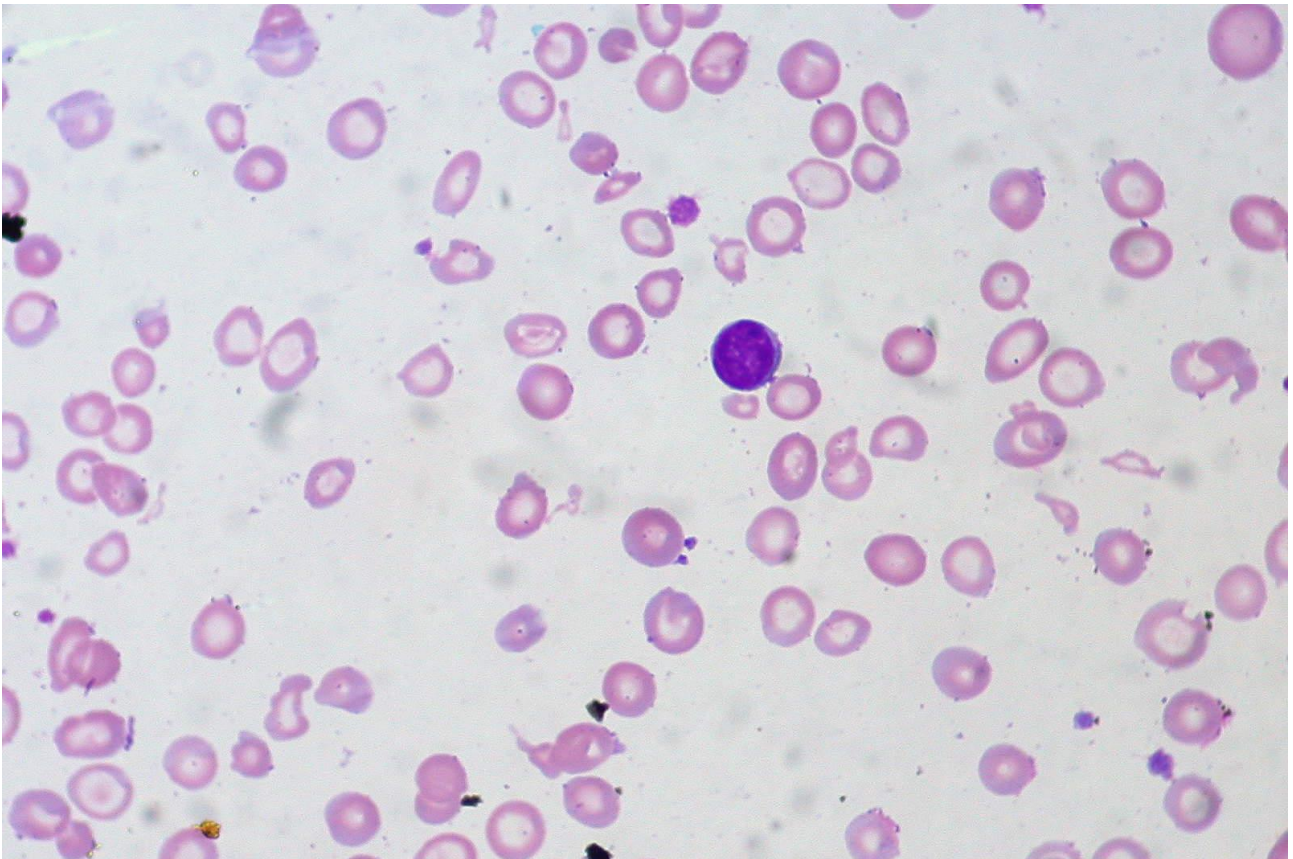
TUOTANTOHÄIRIÖSTÄ JOHTUVAT ANEMIA

- I. PERIAATTEET
- A. Anemiat, jotka johtuvat punasolujen heikosta tuotannosta luuytimessä, tunnistetaan matalista retikulosyyteistä.
- B. Etiologioita:
1. Mikroosyyttisten ja makroosyyttisten anemioiden aiheuttajat
 2. Munuaisten vajaatoiminta – peritubulaariset interstitiaaliset solut tuottavat liian vähän EPO:a
 3. Vaurio punasolujen esiastesoluihin tai luuydintä täyttävät sairaudet (leukemiat, lymfoomat, luuydinmetastaasit) – voi johtaa anemiaan tai pansytopeniaan
 4. Hypotyreooosi – suorat imeytymishäiriöt, hidastunut luuytimen toiminta, erytropoietiinin tuotannon vähentyminen, verenvuodot (menorragia, vW-tekijän puutos), autoimmuunina yhteys pernisiöosiin anemiaan ja keliakiaan...
- II. PARVOVIRUS B19
- A. Parvorokko (erythema infectiosum) on terveellä lapsella yleensä lievä rokkotauti, joka ilmenee alussa lievänä flunssana ja noin viikon kuluttua ihottumavaiheena.
- B. Parvovirus B19 infektoi punasolujen esiasteita, tuhoaa ne ja pysäyttää erytopoieesin 7-10 vuorokaudeksi.
1. Johtaa vakavaan ja äkilliseen anemiaan (aplastinen kriisi, puhdas punasoluaplasia), jos potilaan punasolujen elinikä on lyhentynyt (esim. sferosytoosia tai hemolyyttistä anemiaa sairastavilla)
- C. Tervettä lasta ei yleensä hoideta, sillä infektio on yleensä itsestään rajoittuva.
1. Aplastisessa kriisissä voidaan tarvita verensiirtoja.
- III. APLASTINEN ANEMIA
- A. Kantasoluvaurio voi aiheuttaa luuytimen solukkuuden voimakasta pienentyntymistä, mikä johtaa pansytopeniaan.
- B. Voi olla hankinnainen tai perinnöllinen.

1. Hankinnaiset kantasoluvauriot voivat johtua lääkkeestä (esim. karbamatsepiini), säteilyvauriosta tai infektiosta (esim. hepatiitti, EBV)
 2. Perinnöllisistä yleisin syy on Fanconin anemia, joka johtuu DNA:n korjausmekanismia häiritsevästä BRCA-mutaatiosta.
- C. Luuydinbiopsiassa luuydin on täynnä rasvaa ja hematopoieettisista soluista tyhjä.
- D. Vaikeassa tautimuodossa nuoremmat potilaat (alle 40v) hoidetaan ensisijaisesti kantasolusiirrolla; ennen siirtoa vaativat yleensä punasolu- ja trombosyyttisiirtoja.
1. Vanhemmat potilaat ja ne, joille ei löydy luovuttajaa, saavat immunosuppressiivista lääkettä, joka hävittää luuydintä tuhoavat T-solut.

IV. SYÖPÄ LUUYTIMESSÄ

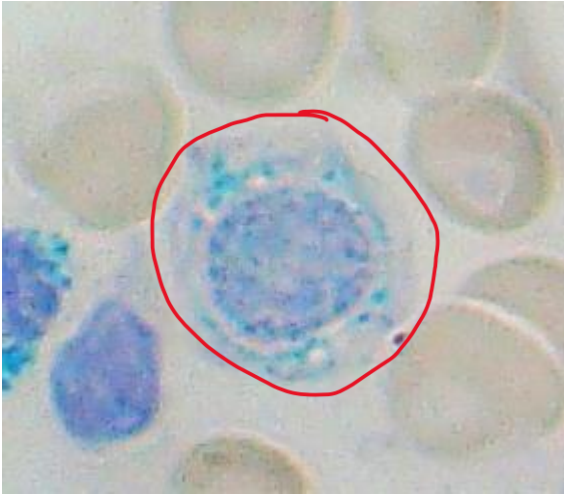
- A. Syöpä luuytimessä (leukemiat, lymfoomat ja metastaasit) syrjäyttää normaalia luuydintä (myelophthisic anemia) ja siten estää hematopoiesiaa -> pansytopenia.
1. Rinta-, keuhko- tai eturauhassyövän metastaasit ovat yleisimpiä.
- B. Sivelynäytteessä havaitaan pisanamuotoisia punasoluja ja erytroidi- sekä granulosityttiesiasteita (leukoerythroblastosis). (Kuva 5.13.)



Kuva 5.1. Mikrosyyttinen, hypokrominen anemia (raudanpuuteanemia)



Kuva 5.2. Koilonykia (raudanpuute)



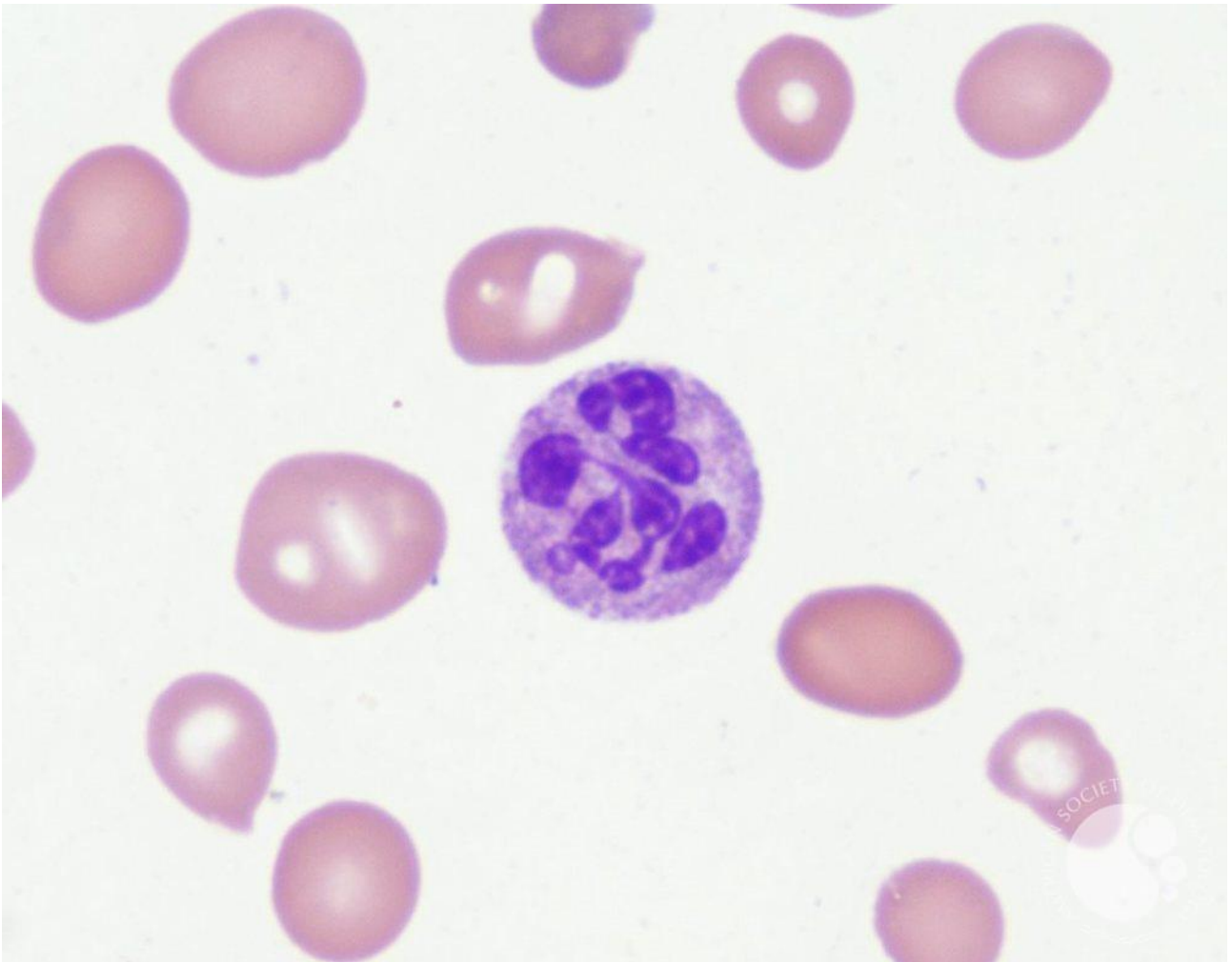
Kuva 5.3. Sideroblasti



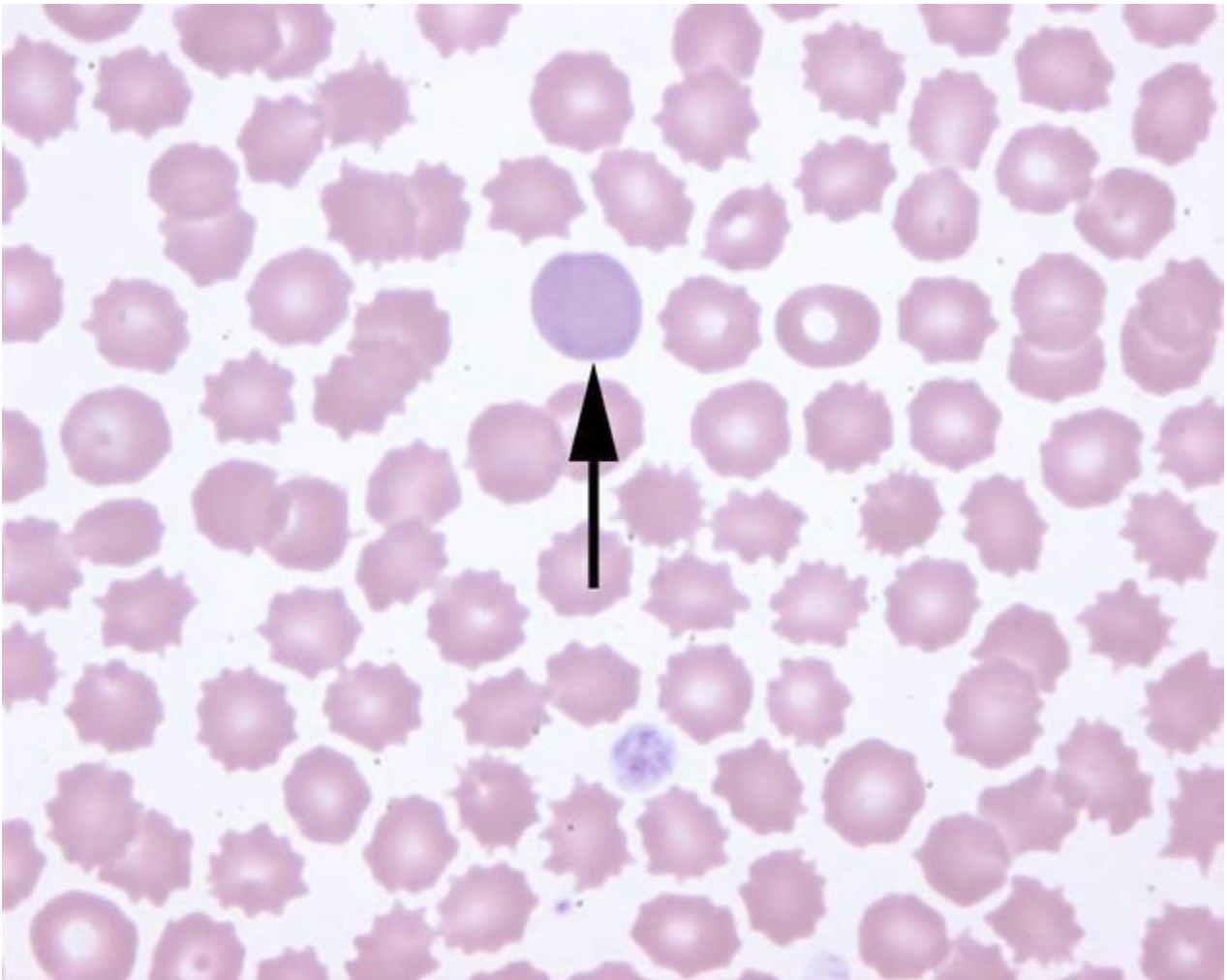
Kuva 5.4. Maalitaulusoluja (target-cells)



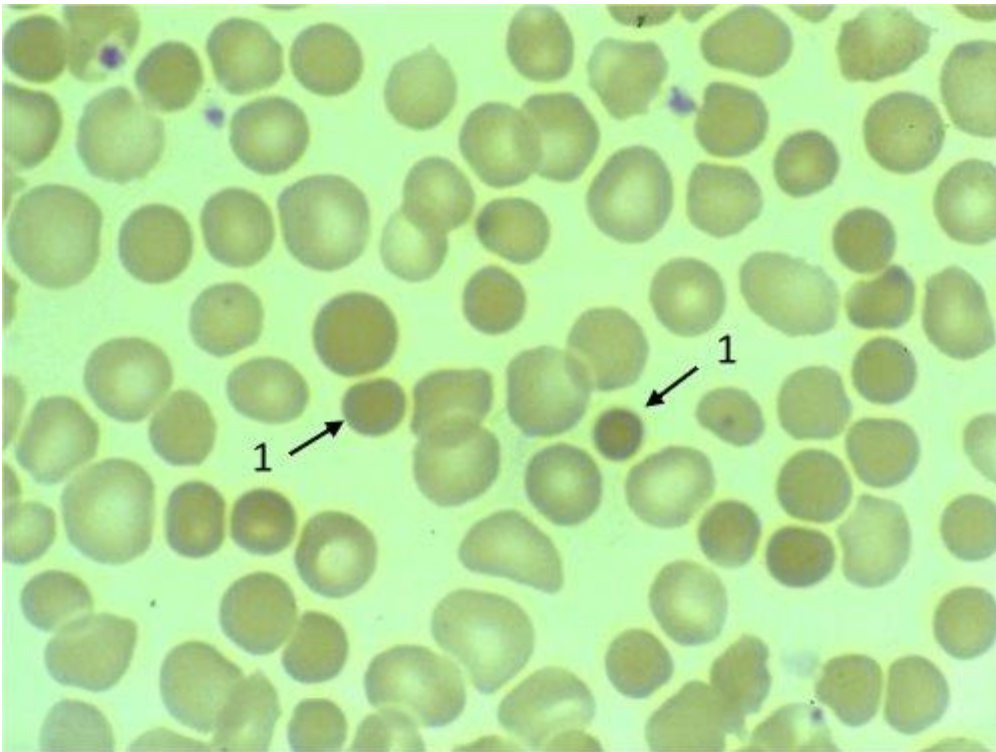
Kuva 5.5. Betatalassemia major



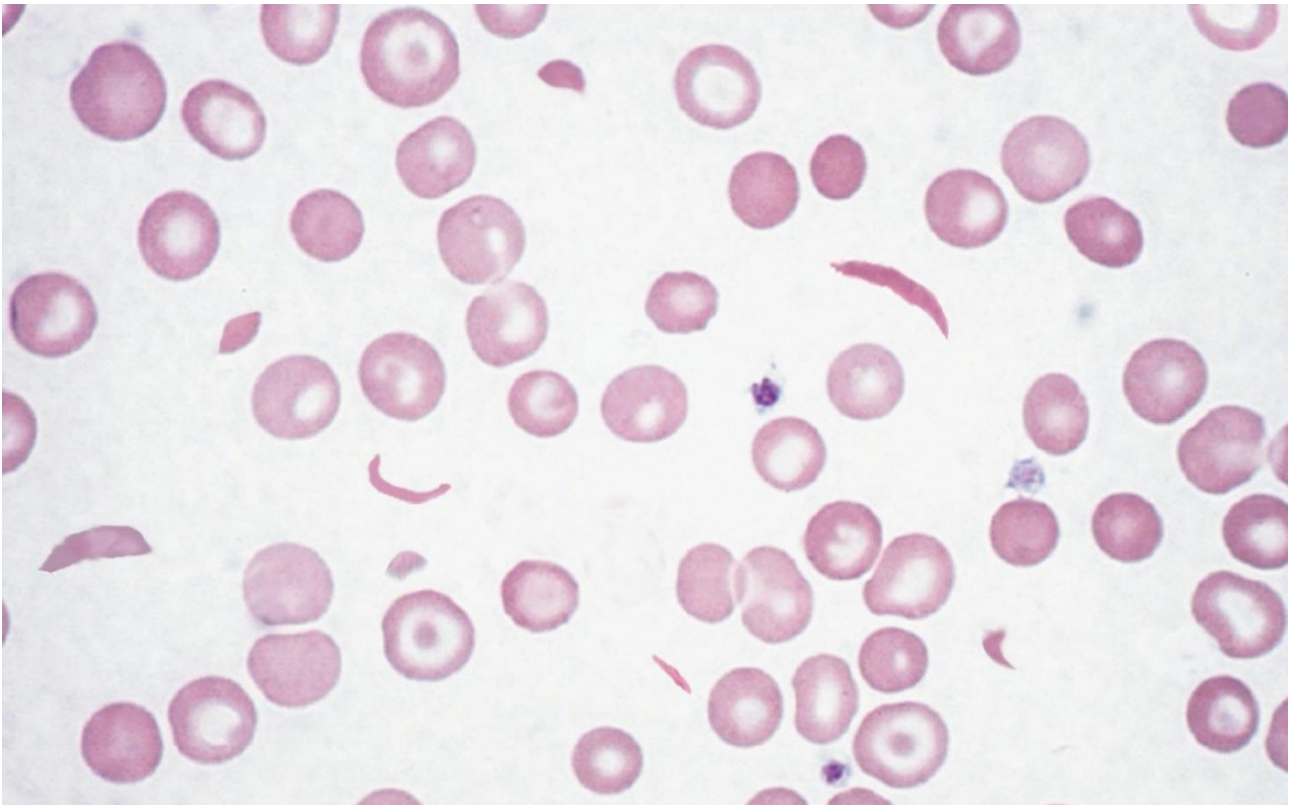
Kuva 5.6. Hypersegmentoitunut neutrofili



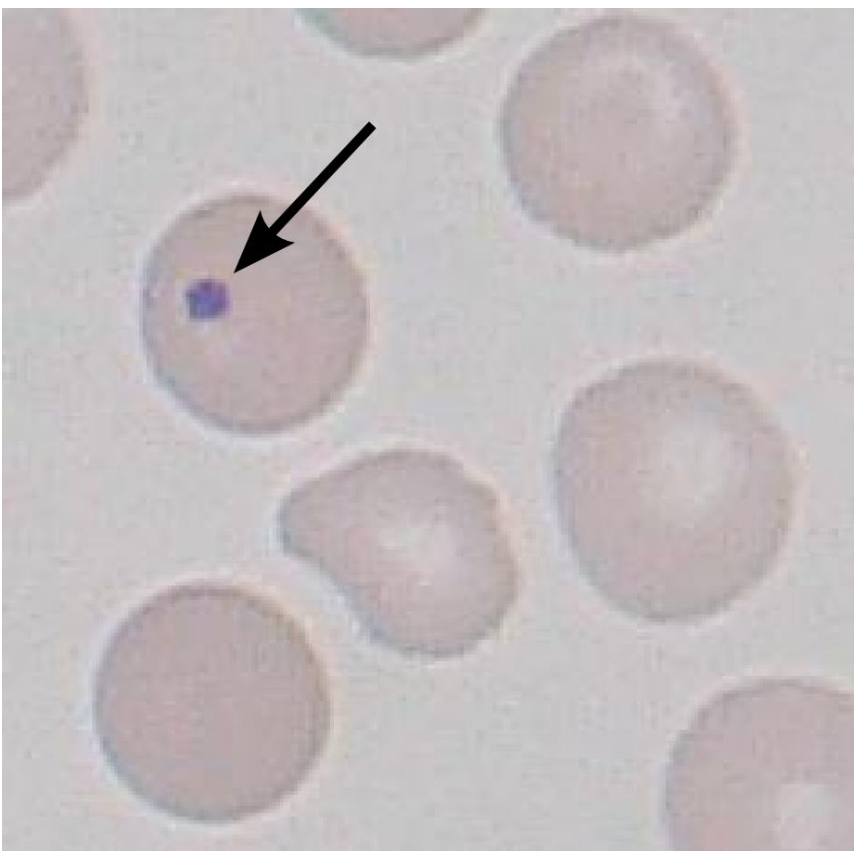
Kuva 5.7. Retikulosyytti



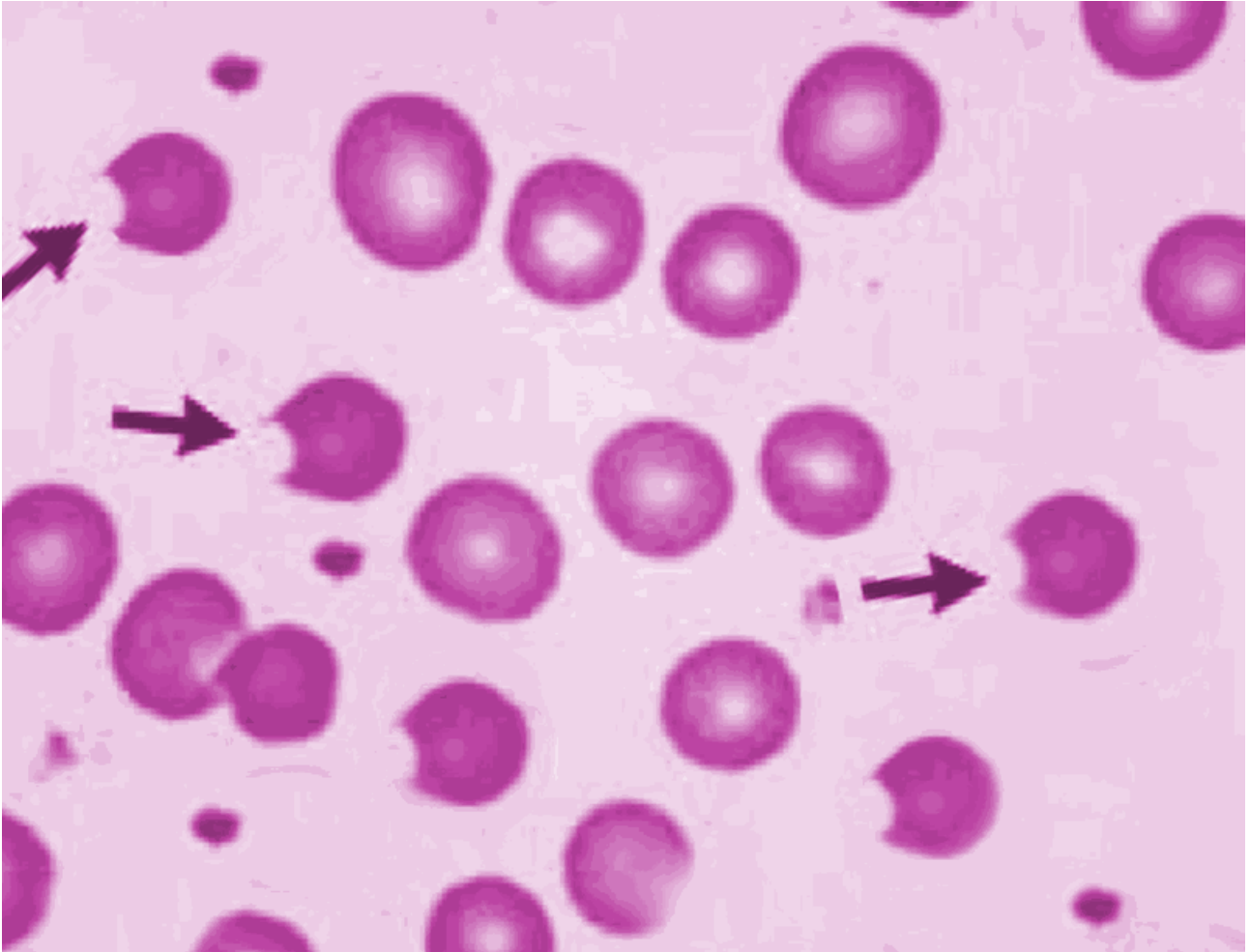
Kuva 5.8. Sferosyytti



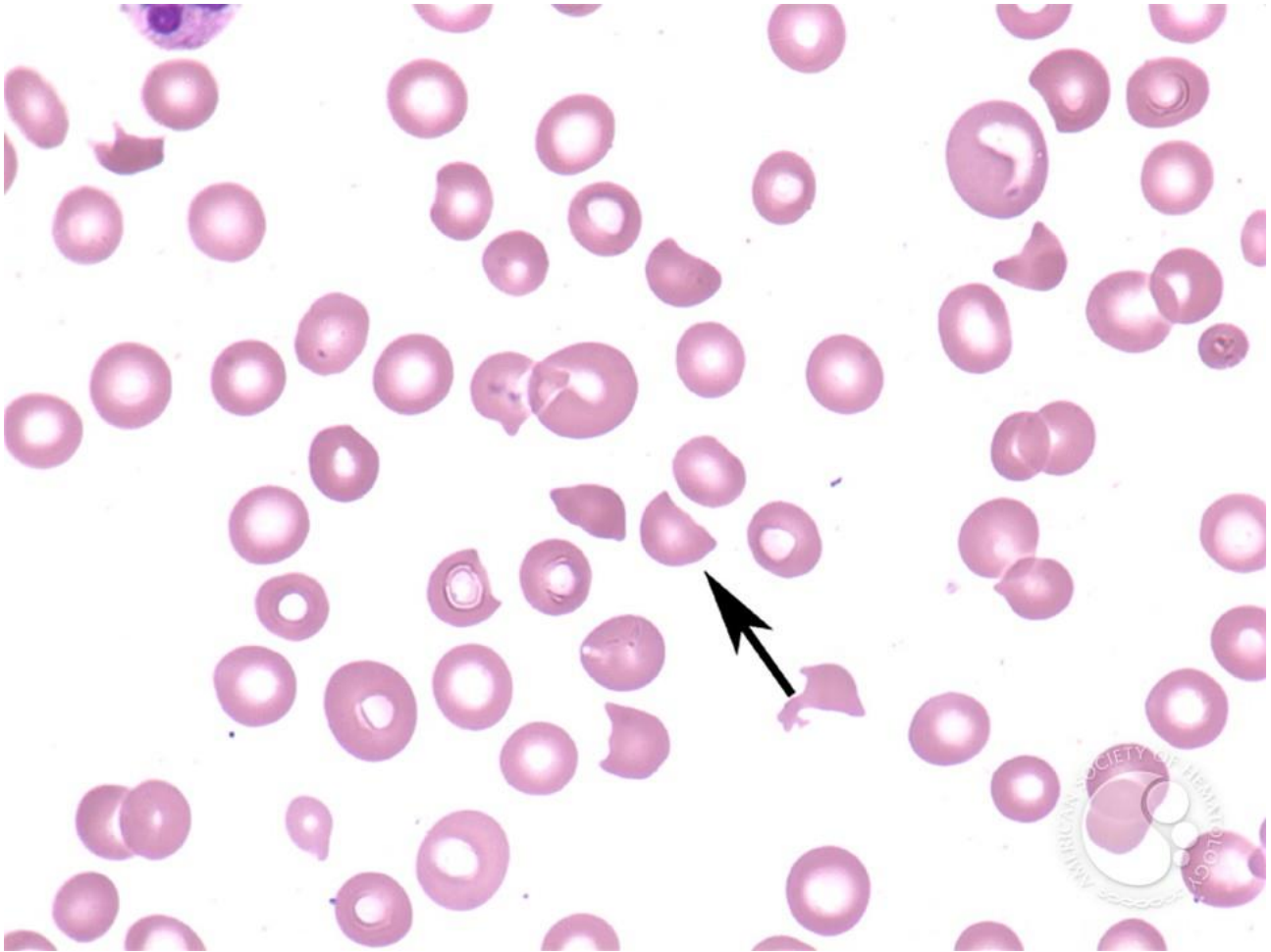
Kuva 5.9. Sirppisoluanemia



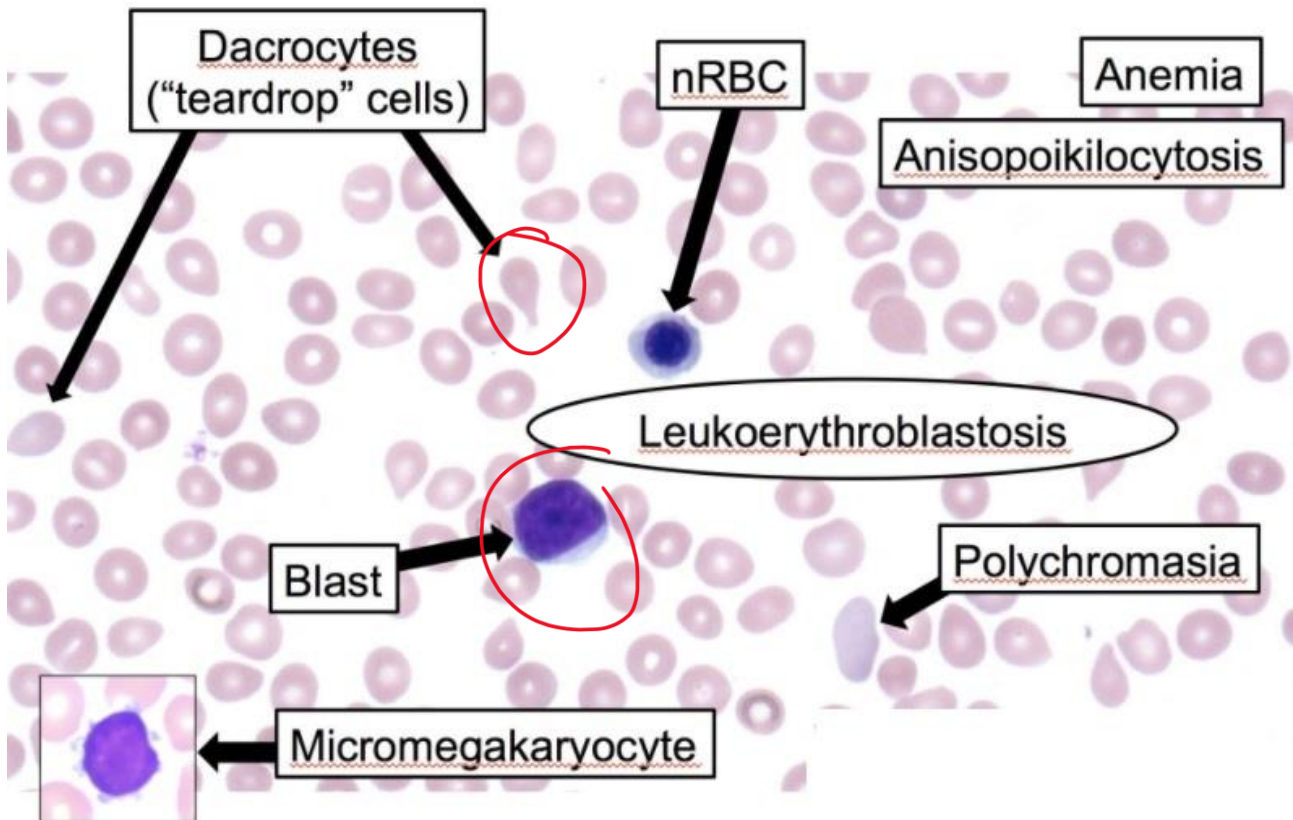
Kuva 5.10. Howell-Jollyn kappale



Kuva 5.11. Bite-soluja (G6PD-puutos)



Kuva 5.12. Skistosyytti



Kuva 5.13. Pisarasoluja