

Benign Hematologi

ALEXANDROS ARVANITAKIS

FORTBILDNINGSDAGAR
HEMATOLOGI

GÖTEBORG 23-10-05



Agenda

Erythrocytsjukdomar

- Järnbristanemi
- B12-folat brist
- PRCA
- Aplastisk anemi

Hemolyssjukdomar

- Autoimmun hemolys
- Hereditär sfärocytos
- Hemoglobinopatier
- Pyruvat-kinas brist
- G6PD-brist
- PNH

Leukocytsjukdomar

- Neutropeni av icke-malign genes

Trombocytsjukdomar

- ITP
- TTP

(BONUS) Koagulation

- Hemofili A och B
- Von Willebrands sjukdom
- Förvärvad hemofili A

Järnbristanemi

- Hur kan människan utsöndra järn från kroppen?
- Järnbristanemi på grund av lågt järnintag via föda är mycket ovanligt. Malabsorption?
- Hos män och postmenopausala kvinnor ska man alltid utesluta blödning!
- Hos yngre kvinnor ska man ta en noggrann blödningsanamnes
- Behandling består av järn per os eller iv, blodtransfusion vid uttalad anemi
- Vad händer vid samtidig inflammation?

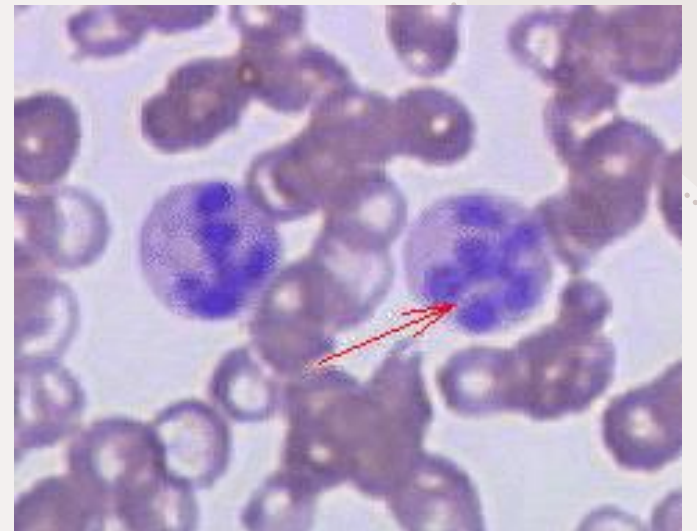
PROV	Järnbrist	Funktionell järnbrist	Järnbrist anemi	Anemi av kronisk sjukdom	Anemi p.g.a. järnbrist & kronisk sjukdom
Hb	N	N	Låg	Låg	Låg
MCV	N	N	< 80	N/Låg	< 80
S-Järn	Låg	N/Låg	Låg	Låg	Låg
S-Järn/TIBC	≥16%	N/Låg	< 16%	N/Låg	N/Låg
Ferritin	< 30	N	< 12	> 100	< 100
Hepcidin	Låg	N	Låg	Hög	N/Hög
sTFR	Hög	Hög	Hög	N/Hög	Varierar
Benmärgsjärn	+	+/-	-	+++	+

B12/Folat brist

- Megaloblastisk anemi (tidigare ”perniciös”) med högt MCV
- Hb kan vara uttalat lågt men hela benmärgen kan vara påverkad med pancytopeni och mycket högt LD
- Vid B12-brist kan man få neurologiska eller psykiatriska symtom, ”pseudodemens”
- Folatbrist kan utvecklas på 3-4 månader men det tar år att utveckla B12-brist

Orsaker

- Malabsorption (atrofisk gastrit)
- Veganer (B12)
- Alkoholism (Folat)
- Behandling består av B12 per os eller im, folat per os



(förvärvad) Pure Red Cell Aplasia (PRCA)

- Autoimmun sjukdom som riktar sig mot erytroida prekursorer
- Kan vara sekundärt till andra autoimmuna sjukdomar, infektioner (t.e.x parvovirus), läkemedel (lång lista)
- Koppling med Parvovirus -> Parvovirus serologi, PCR
- Tymom (10%) → CT Thorax
- Benmärgsprov kan visa bakomliggande KLL eller LGL
- Kan inträffa även vid kroniska hemolyser + parvovirus infektion
- BEHANDLING: immunosuppression (steroider, Rituximab, CyA)
- Vid sekundär PRCA riktas behandlingen mot bakomliggande orsaken

Aplastisk anemi

- Autoimmun sjukdom som kännetecknas av benmargssvikt och pancytopeni pga benmäragsaplasti/hypoplasti, på grund av immunologisk attack mot hematopoetiska stamcellerna
- Diagnosen ställs med benmäragsbiopsi (gärna på båda sidor) som visar gravt hypoplastisk benmarg (cellhalt under 30%, obs åldern!) utan tecken till malign sjukdom (leukemi, MDS, lymfom, benmäragsfrämmande celler)
- Koppling till PNH-klon, som finns ofta (dock liten klon och oftast ingen klinisk PNH)

Kriterier för svår AA

Retikulocyter < 20

Trombocyter < 20

Neutrofila $< 0,5$

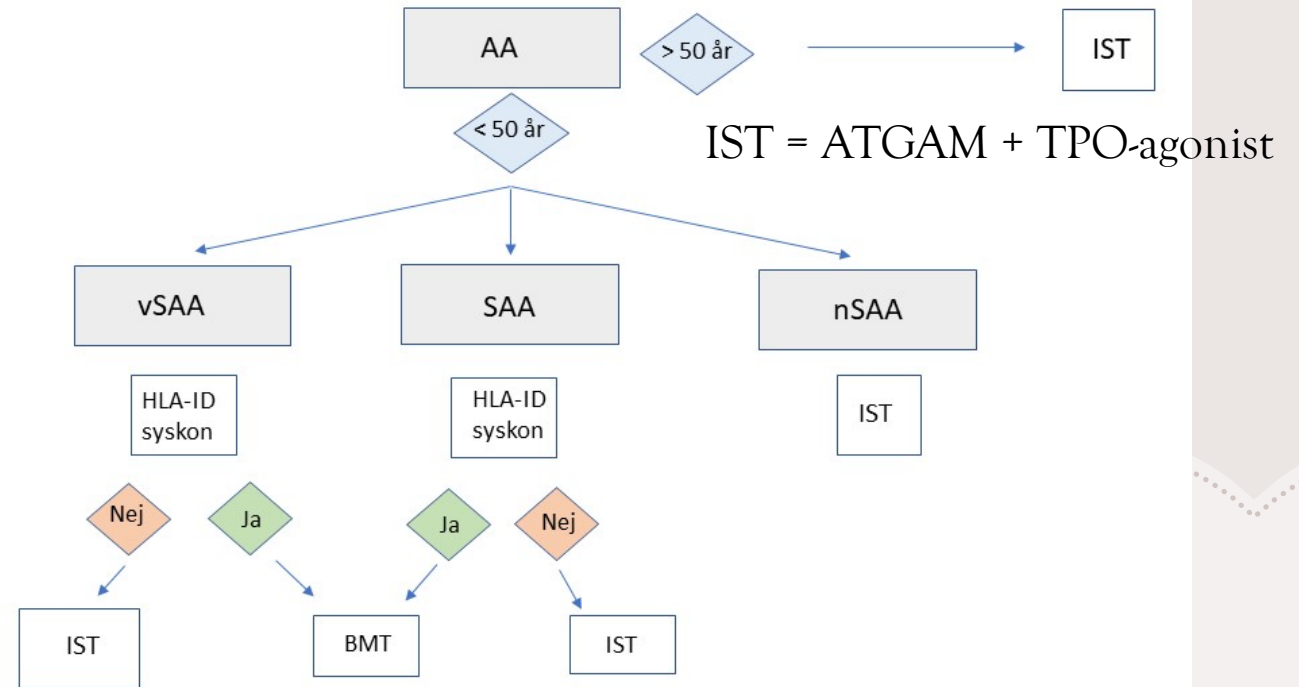
Mycket svår AA är svår AA plus neutrofila $< 0,2$

Behandling av aplastisk anemi

Understödjande behandling

- Blodtransfusioner / trombocyttransfusioner
- EPO/G-CSF rekommenderas ej rutinmässigt
- Behandling för att avlägsna bort järnet från kroppen (järnkelering)
- Infektionsprofylax

Remissionssyftande behandling



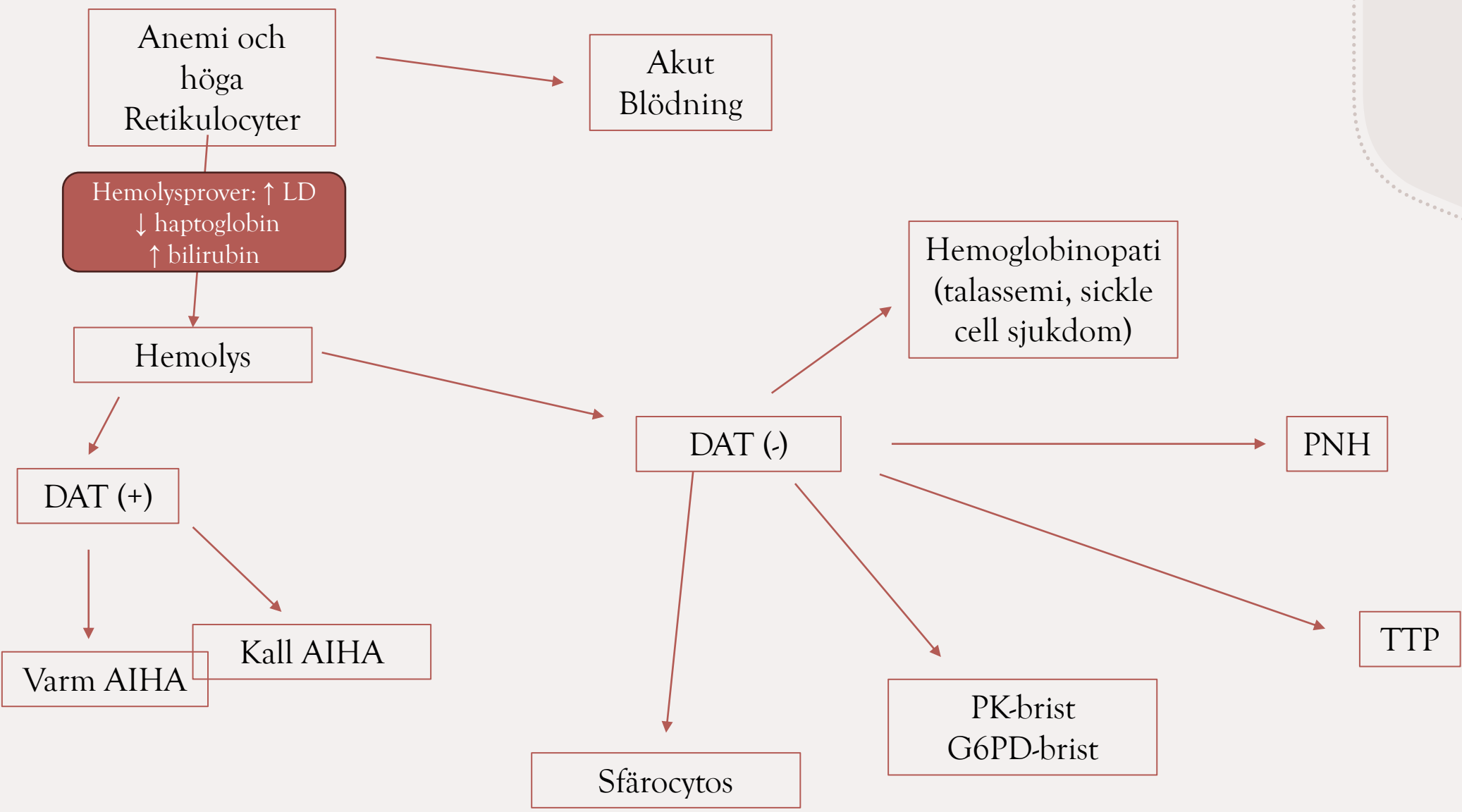
Hemolys

KLINIK

UTÖVER ANEMISYMTOM OFTA
IKTERUS, SPLENOMEGALI, FEBER

LABFYND

- MCV NORMALT/FÖRHÖJT, SEKUNDÄRT RETICULOCYTOS
- HÖGA RETICULOCYTER
- LD HÖGT
- OKONJUGERAD BILIRUBIN FÖRHÖJT
- S-HAPTOGLOBIN LÅGT, BINDER FRITT HEMOGLOBIN I BLODET



DAT positiv hemolytisk anemi (AutoImmun Hemolytisk Anemi)

AUTOIMMUN VARM HEMOLYS (VARM AIHA)

DAT POSITIV MOT IGG

FÖRVÄRVADE ANTIKROPPAR MOT EGNA ERYTHROCYTANTIGEN (OFTA RH), OFTAST IGG
BAKOMLIGGANDE KLL/LYMFOM, AUTOIMMUN SJUKDOM BÖR UTESLUTAS.

KAN VARA LÄKEMEDELSUTLÖST

SMITTSCREENING!

ÖKAD TROMBOSRISK.

AUTOIMMUN KALL HEMOLYS (KALL AIHA)

DAT POSITIV MOT KOMPLEMENT (C3D)

FÖRVÄRVADE ANTIKROPPAR, OFTA IGM, KÖLDAGGLUTININSYNDROM

VANLIGT MED BAKOMLIGGANDE INFEKTION (EBV, MYKOPLASMA), MB WALDENSTRÖM /IGM MGUS

BAKOMLIGGANDE LYMFOM MÅSTE UTESLUTAS

AUTOIMMUN BLANDAD HEMOLYS (VARMA OCH KALLA ANTIKROPPAR)

Blodtransfusioner via AIHA

- Transfusionsgränsen individualiseras men man är oftast restriktiv med blodtransfusioner (t.ex Hb < 70 g/L) om inte signifikant samsjuklighet finns
- Vid kall hemolys (och vid blandad AIHA med C3d med hög titer) rekommenderas **blodvärmare**
- **Biologiskt förprov** bör användas vid AIHA och kraftig hemolys pga ökad reaktionsrisk

Farmakologisk behandling vid AIHA

Behandling	Varm AIHA (pos IgG)	Kall AIHA (pos C3d)	Kommentar
Kortison	Bra effekt Prednisolon 1mg/kg Även vid blandtyp	Sämre effekt, provas ändå i början	Omeprazol mot ulcus Äldre patient? B-glykos!
Rituximab	2a linjes behandling	Ges oftast 1a linje	Mot B-lymfocyter (CD20+) Dålig vaccineffect Kontraind graviditet i minst 6 mån efter R
Splenektomi	Vid refraktära fall. Respons 60-90% Återfall hos 1/3	Ej rekommenderat	Pneumokock+meningokock vaccination Laparoskopisk teknik Trombosrisk
Andra immunsuppressiva	Azatioprin, Cyklofosamid, Cyklosporin	Bendamustin, Fludara (obs! bestrålade blodprodukter)	OBS! Hittar man bakomliggande lymfom eller infektion ska den behandlas först!
Understödjande	Folsyra, Trombosprofylax	+ varma kläder, varma dricker, flytta till Kreta	

Hereditär sfärocytos

Ofta positiv hereditet för sfärocytos (75% dominant, 25% recessiv)

DAT negativ hemolytisk anemi pga fel i erytrocytmembranet

Splenomegali, bilirubingallstenar

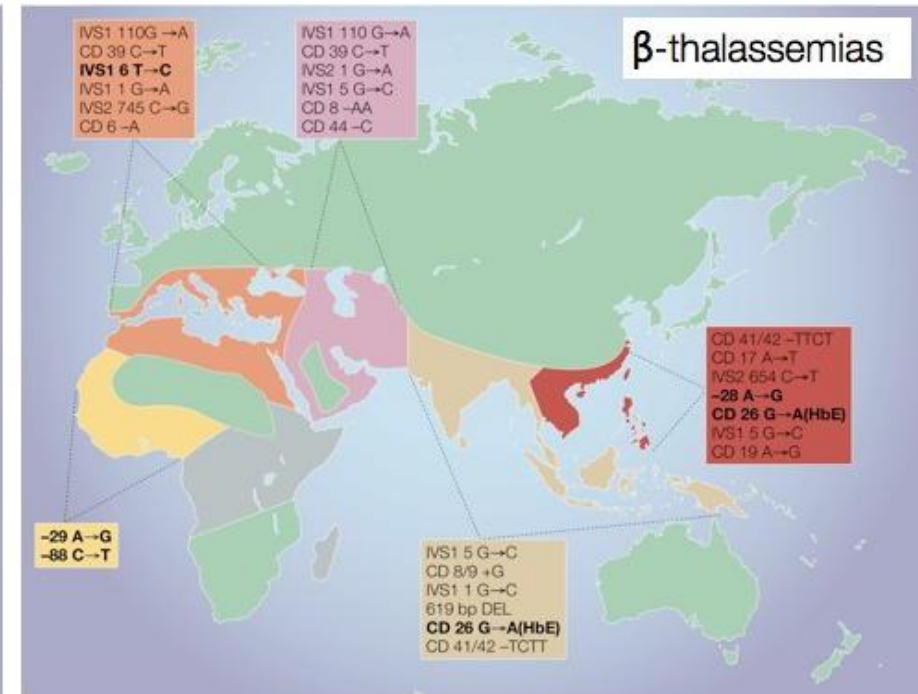
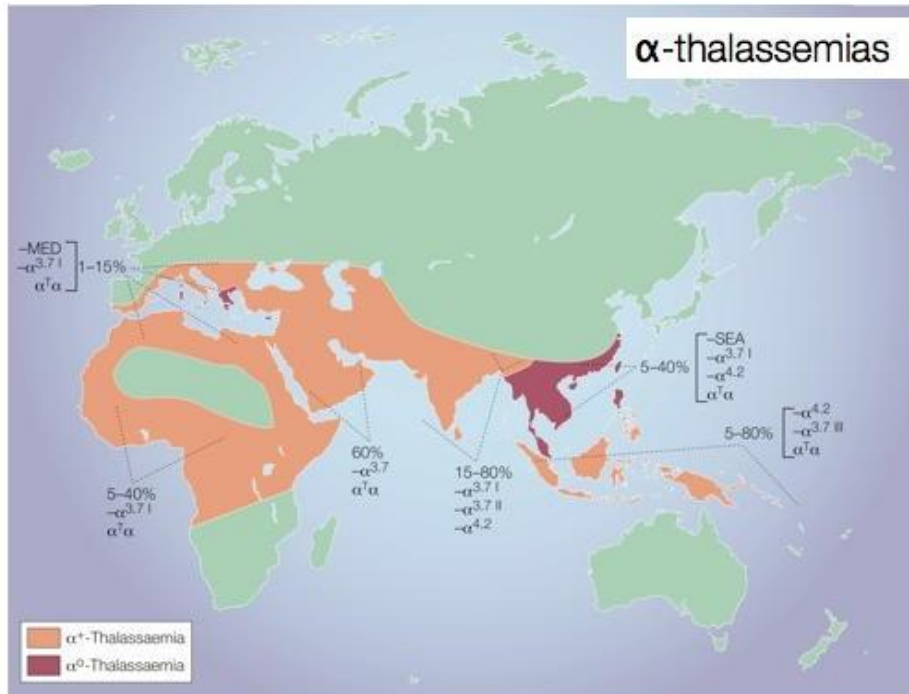
Sfärocyter på blodstryket

Diagnos ställs med **flödescytometri** avseende band-3-protein

Behandling: Folsyra, Blodtransfusion hos patienter med svår anemi, vid behov järnklering, splenektomi vid symtomgivande anemi, kolecystektomi vid symtomgivande gallstenar

TALASSEMI

Worldwide distribution of α - and β -thalassemias



Weatherall DJ *Nat Rev Genetics* 2:245, 2001

När ska man misstänka talassemi?

- Mikrocytär anemi utan järnbrist: $MCV < 78$ och/eller $MCH < 27$, ferritin > 15
- Vid talassemi minor är ofta $EVF > 0.30$ vid samtidig mikrocytos.
- Vid järnbristanemi är sällan $EVF > 0.30$ om MCV är lågt
- DAT-negativ hemolys
- Ev splenomegali
- Ursprung från land där talassemi förekommer
- Uppgifter om blodtransfusion, familjanamnes, järnsubstitution viktiga för diagnostiken

Talassemi är en singel-gen sjukdom med flera olika kliniska bilder

- **Talassemi Minor**

Ingen sjukdom, Hb 90-110, inget transfusionsbehov förutom ev vid graviditet

Genetisk rådgivning viktig

Inget behov för järnbehandling, mycket sällsynt med järninlagring

- **Talassemi Intermedia**

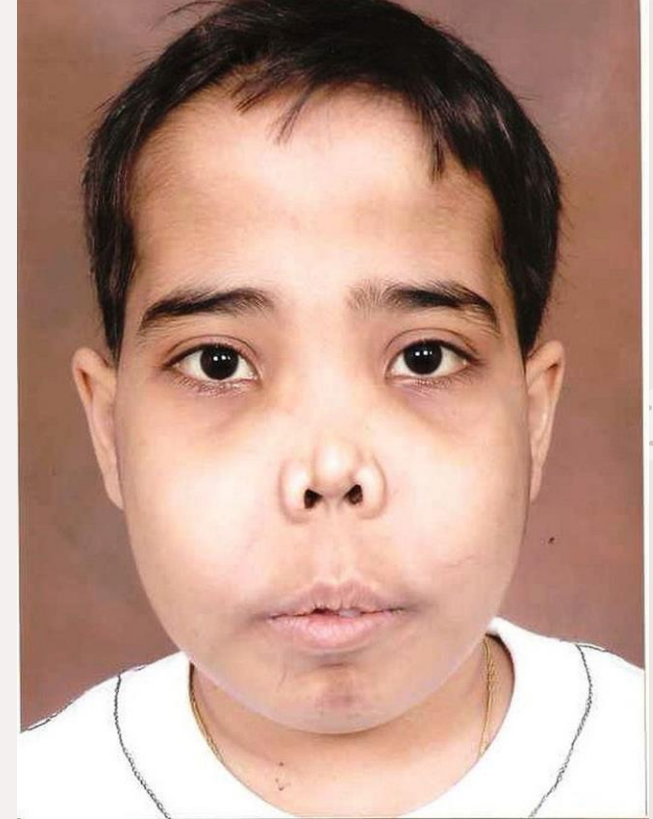
- Hb 60-90. Splenomegali vanlig

- Risk för järnöverskott, andra talassemi-relaterade komplikationer

- Ofta behov för järnkulering

Talassemi major

- Kronisk svår transfusionskrävande anemi och anemisyntom
- Hb 40-60 g/L
- Kliniska symtom efter 6 månaders ålder
- Tillväxtretardation pga anemi, hypogonadism
- Hepatosplenomegali
- Skelettförändringar sek till bm-expansion pga ineffektiv erytropoes
- Osteroporos
- Risk för tromboembolism, stroke, sek hypertension



BEHANDLING AV TALASSEMI MAJOR



Behov för kroniska transfusioner med mål Hb > 90-95 före transfusion, oftast 2 e erythrocyter var 3 e-4 e vecka



sekundär hemokromatos



Behov för järnkelerande behandling, ofta kombination av 2 preparat



Uppföljning av keleringsbehandling med ferritin, MR T2* hjärta och lever



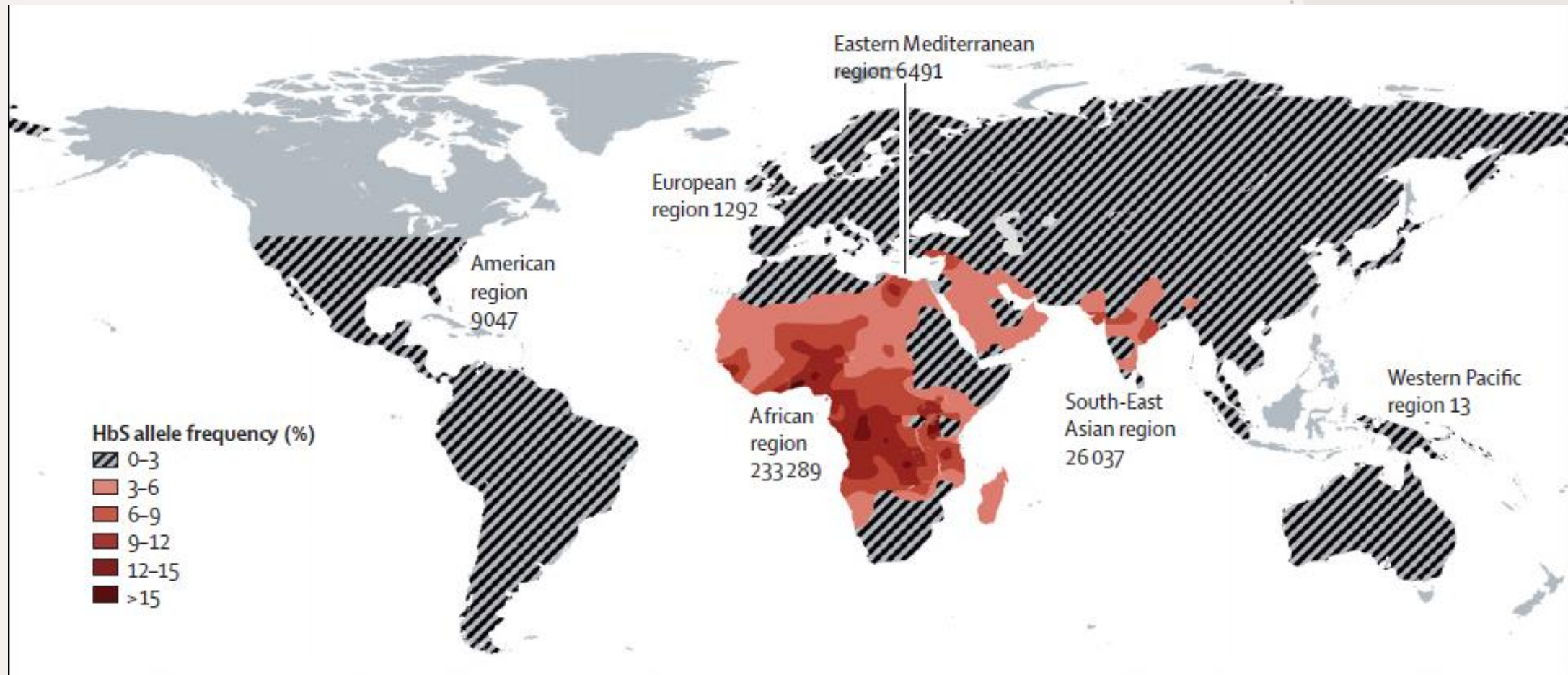
Pat bör följas upp av hematolog



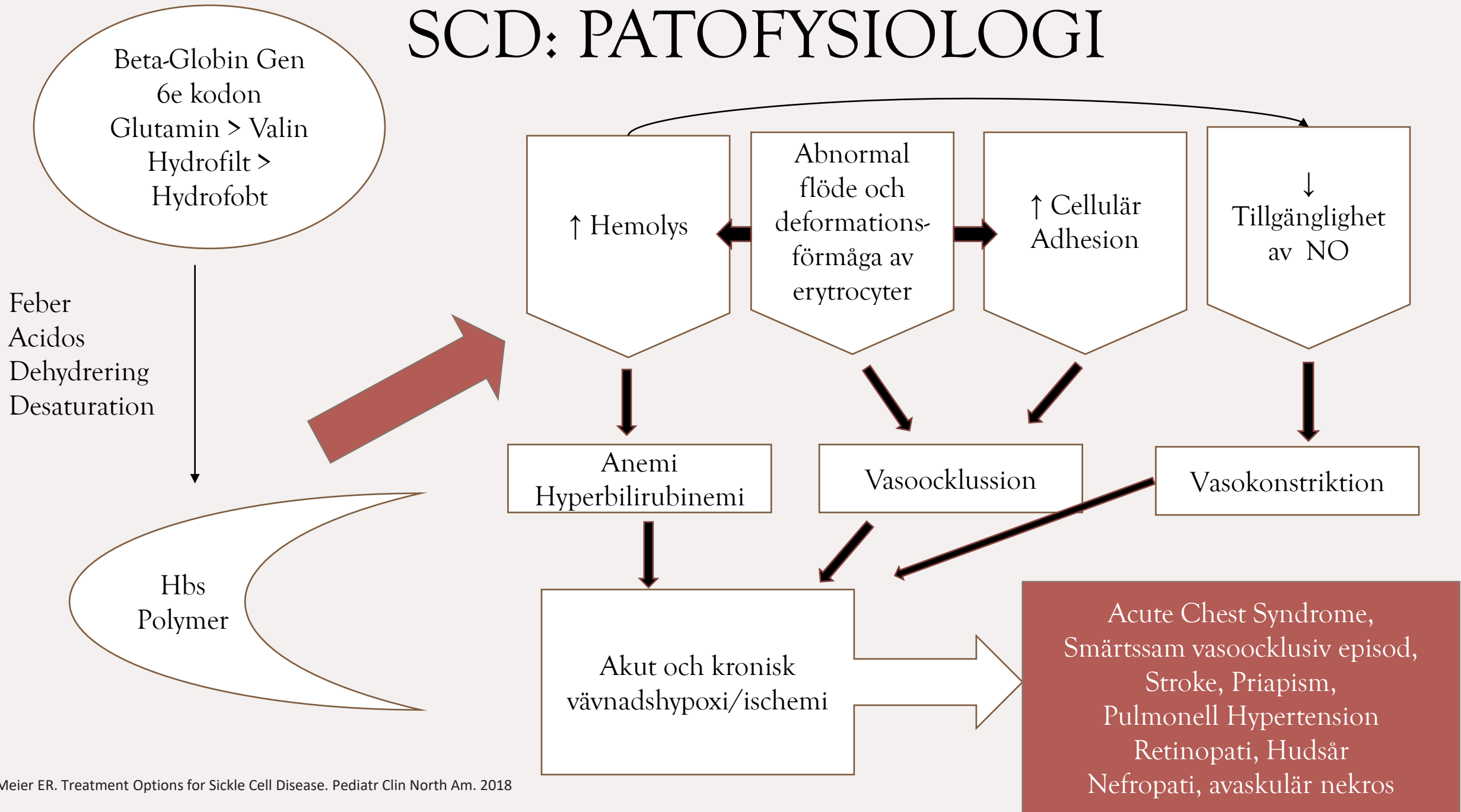
Allogen stamcelltransplantation enda kurativ behandling. Genterapi kan bli aktuell i framtiden

KELERING	Deferoxamin (Desferal®)	Deferipron (Ferriprox®)	Deferasirox (Exjade®)
Indikation	All järninlagring Barn och vuxna	Talassemia major (Vuxna och barn >6 år)	Icke transfusionsorsakad sekundär hemokromatos (NTDT) från 10 års ålder
			β-talassemia major från 6 års ålder
			Övriga transfusionskrävande anemier samt även barn 2-5 år gamla om Desferal är otillräckligt
Administration	I.v./s.c. T1/2 ~20 min	P.o. x 3/dag. T1/2 ~60 min	P.o. x 1/dag. T1/2 ~11-16 tim
Elimination	Urin, feces	Urin	Feces
Viktiga biverkningar	Artralgi, myalgi, hudreaktion, retinal skada, hörselnedsättning (neuronal), koldysplasi	Neutropeni, svår (fatal) agranulocytos, yrsel, illamående, artralgi, leverenzympåverkan	Gastrointestinala (buksmärta), huvudvärk, klåda, kreatininstegring, proteinuri, leverenzympåverkan
Erfarenhet	~37 år	~17 år	~7 år
Vanlig dos	25-60 mg/kg över 8-12 (24) tim minst 4 dagar/ vecka	75-100 mg/kg/dag (uppdelat på tre doser)	20-40 mg/kg/dag (en dos dagligen)
Effekt på leverinlagring	+++	++1	+++
Effekt på hjärtinlagring	++2	+++	++3
Fördelar	Lång erfarenhet	Effektiv vid hjärtinlagring	En dos per os dagligen
Nackdelar	Administrationssätt, följsamhet	Tät provtagning, biverkningar	GI biverkningar

GLOBAL DISTRIBUTION AV SICKLE CELL SJUKDOM (SCD)



SCD: PATOFYSIOLOGI



SCD: GENOTYPER OCH FENOTYPER

Sickle cell anemi	Sickle cell genotyp (%)					Fenotyp
	HbS	HbA	HbA2	HbF	HbC	
SS	> 90	0	< 3,5	< 10	0	Moderat/Svår
S- β^0 talassemi	> 80	0	> 3,5	< 20	0	Moderat/Svår
S- $\beta^{+/++}$ talassemi	> 60	10-30	> 3,5	< 20	0	Lindrig/Moderat
SC	> 60	0	< 3,5	< 10	45	Moderat
SS med HFPH	70-80	0	< 3,5	20-30	0	Lindrig
Sickle cell Heterozygoti						
AS	\leq 40	> 60	< 3,5	< 10	0	Väsentligen frisk

HPFH: Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin

1. Yawn BP, et al. Management of sickle cell disease. JAMA. 2014
2. Akinsheye I, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood. 2011

SCD: AKUT VASOOCKLUSIV KRIS (VOC) ”SMÄRTKRIS”

Vanligaste komplikation vid SCD. Drabbar i princip alla patienter¹

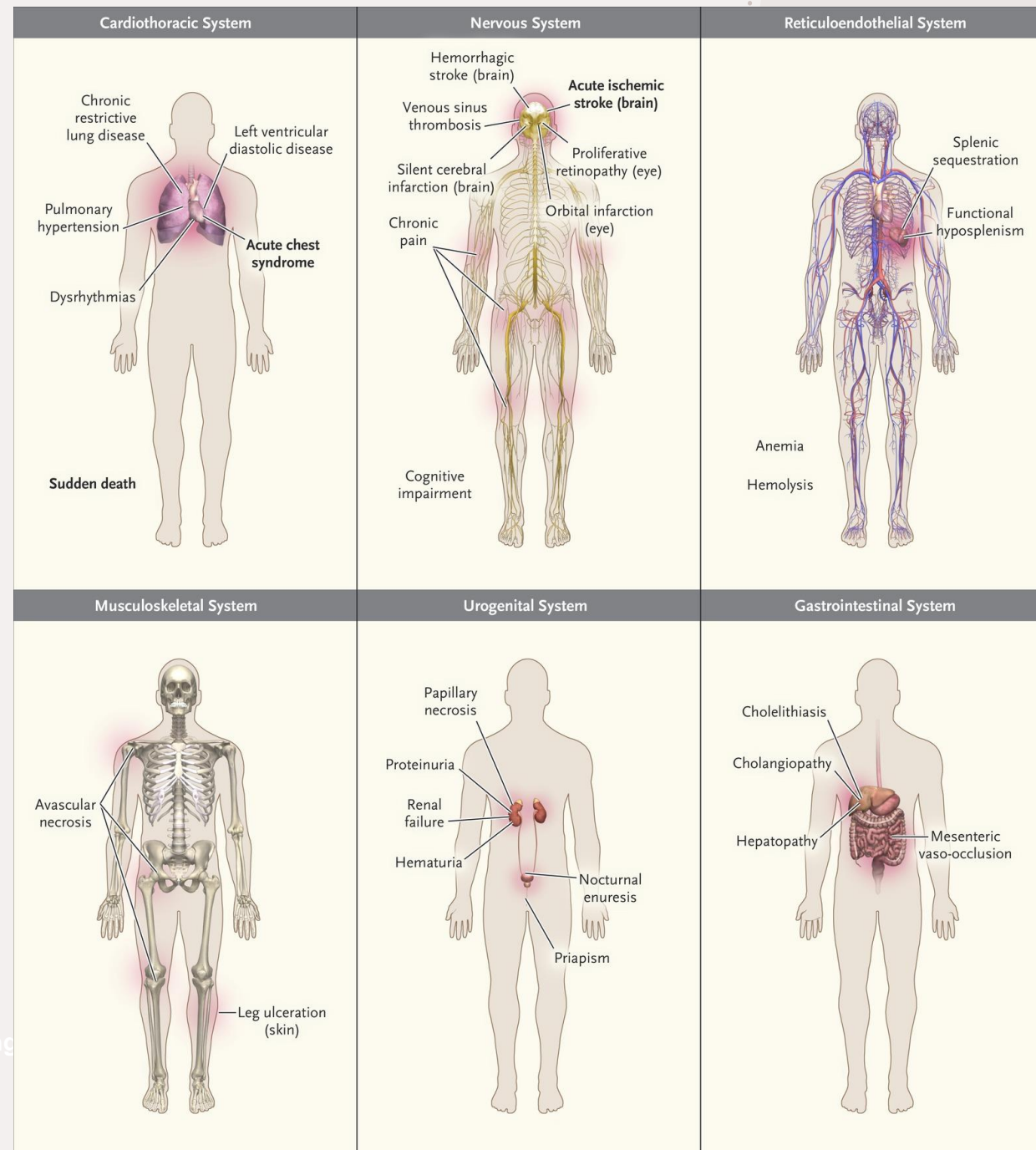
Oftast övergående och orsakar inte bestående organskada. Frekventa VOC är dock förknippade med ökad mortalitet²

VOC smärta är akut och svår. Viktigt att differentiera från kronisk SCD-relaterad smärta som definieras som bestående smärta > 3-6 månader på en eller multipla lokaler³

47% av vuxna SCD patienter använder kortverkande opiater⁴

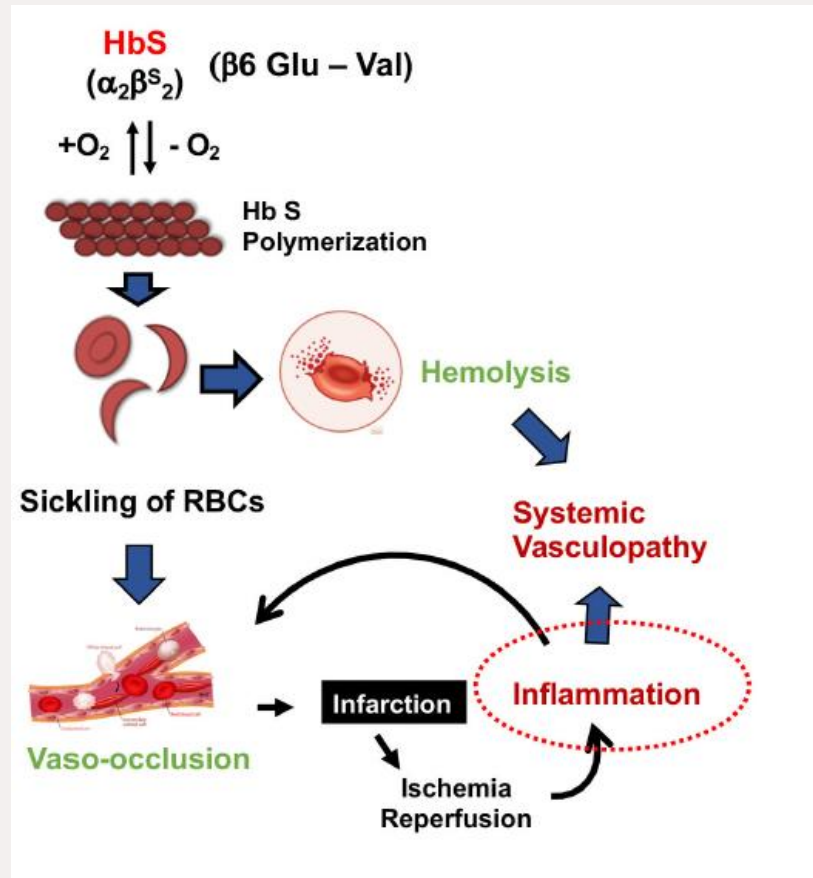
27% av vuxna med SCD använder kort- och långverkande opiater⁴

SCD: KLINISKA KOMPLIKATIONER



SICKLE CELL SJUKDOM

SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLING



Minska polymeriseringen av Hbs

↑ HbF

- Genetisk manipulation
 - Nedtryckning av BCL11A
 - Farmakologiskt (ex. Hydroxyurea)
- Hb-O₂ affinitet (**Voxelotor**)

Motverka vasoocklusion

- Inhibera interaktioner mellan celler och endotelium (**Krizanlizumab**)

Behandla inflammationen

- Minimera inflammation som gynnar vasoocklusion
- **L-Glutamine**

Ändra genotypen

- Allogen SCT
- Autolog SCT modifikation (**genterapi**)

VOC: AKUT HANDLÄGGNING

1. Snabb initiering av parenteral opioidbehandling (exempelvis morfin eller oxycodon, iv eller sc tillförsel) rekommenderas inom 30 min från ankomst. En lämplig startdos av morfin eller oxycodon är 0,1 mg/kg. Pats smärta bör utvärderas var 15–30 minut så man kan ge ytterligare doser morfin vid behov (50% av initialdos). Man bör eftersträva att patienten är bra smärtstillad. Om patienten redan står på långverkande morfin kan man behöva ge större doser eller upprepa oftare.
2. Patienterna bör snarast erhålla vätsketillförsel (Ringer-acetat 1000 ml eller motsvarande) om ingen kontraindikation föreligger (t.ex. tecken till inkomensation)
3. Syrgastillförsel har inte beprövat värde men bör administreras vid hypoxi (saturation under 95%) eller vid respiratoriska symtom.
4. Ge blodtransfusion om patientens Hb sjunkit $> 15-20$ g/ från habituella nivån eller under 70 g/L

VOC AKUT HANDLÄGGNING

5. Vid feber $> 38^{\circ}\text{C}$ eller klinisk bild talande för infektion bör patienten sättas in på iv antibiotika (tex iv cefalosporin såsom cefotaxim) pga. funktionell aspleni
6. Patienter som ska läggas in bör sättas in på lågmolekylärt heparin i profylaxdos (enoxaparin 4000 E sc x 1, dalteparin 5000 E sc x 1, tinzaparin 4500 E sc x 1). Om gravida och pat som redan står på LMWH profylax ska dosen dubblas.
7. Kontrollera alltid blodstatus, retikulocyter, LD, njurfunktion, leverfunktion, CRP. EKG och TNT vb. Övriga undersökningar avgörs av kliniken.
8. Vid hypoxi, andningskorrelade bröstsmärtor och/eller avvikande fynd vid lungauskulation; överväg utredning med CT thorax (frågeställning lungemboli, acute chest syndrom /lunginfarkt, pneumoniska infiltrat)
9. Smärtor i höftregionen bör föranleda röntgen-diagnostik avseende avaskulär nekros i caput femoris
10. Vid inläggning bör man kontrollera NEWS x 6 första dygnet

VOC: HANDLÄGGNING PÅ AVDELNINGEN

1. Utesluta bakomliggande orsaker till krisen (acute chest syndrom (ACS), stroke, infektion, uttorkning mm)
2. Säkerställ adekvat hydrering och överväga noga avseende utveckling av hypoxi, respiratoriska symtom och njursvikt.
3. Man bör använda PEP-flöjt eller motsvarande andningsmunstycke med motstånd, vilket har visats minska risken för utveckling av ACS under vård av VOC.
4. Tät uppföljning av patientens tillstånd behövs under första dygnet, eftersom kliniska tillståndet av SCD-patienter med smärtekris kan försämrast hastigt.
5. Vid utebliven förbättring inom 24 timmar, eller vid försämring oavsett tidpunkt, överväg behandling med utbytestransfusion. I första hand bör maskinell utbytestransfusion (erytraferes) utföras, men om denna möjlighet inte finns kan man utföra manuell utbytestransfusion via perifer ven eller central venös infart.

VOC: HANDLÄGGNING PÅ AVDELNINGEN

6. Det är angeläget med fortsatt adekvat smärtstillning
 - Lägg till långverkande opioid om vid behovsdosering ej adekvat
 - Initiera 24-h PCA eller tillförsel av smärtstillande på bestämda tider i stället för vid behov dosering kan övervägas vid uttalade smärtor. Små studier har visat motstridiga resultat om vilken metod (PCA vs vid behov) är bättre.
 - Vid behandlingssvikt av ovanstående behandling bör man överväga ketamin-baserad anestesi eller regional anestesi som tillägg till standardbehandling
 - ”Bas”-smärtstillning med paracetamol (max 4g/dygn). Överväg kur med NSAID (4–5 dagar) som tillägg till opioidbehandling (obs! eventuella kontraindikationer)

När ska patienten med SCD söka akuten?

- Feber över 38,5°C
- Svår smärta som inte förbättrats efter behandling hemma
- Svåra kräkningar eller diarré
- Svår huvudvärk, yrsel eller stel nacke
- Andningssvårigheter
- Mycket blek hud eller läppar
- Svår buksmärta
- Svullnad i buken
- En smärtsam erektion (priapism) som varar mer än 2 timmar
- Förvirring, dåsighet eller sluddrigt tal
- Anfall (kramper)
- Svaghet på 1 eller båda sidor av kroppen
- Synförändringar eller plötslig synförlust
- Akut leddsvullnad
- Trötthet/ apati
- Misstanke om trombos

Hemolyssjukdomar pga enzymbrist



Pyruvat-kinas brist

DAT-negativ hemolys

Stor variation i svårighetsgrad

Kan leda till kroniskt transfusionsbehov

Diagnosen ställs med mätning av enzymaktivitet (obs blodtransfusion) eller DNA-analys

Hanteras som talassemi med blodtransfusioner och järnkelering

Splenektomi kan ha bra effekt

Nytt läkemedel: mitapivat

G6PD-brist

Kan orsaka skov av svår hemolys (kan vara livshotande)

X-bunden sjukdom

Hemolysen utlöses av yttre faktorer (favaböner, läkemedel som sulfa), kraftig ansträngning

Diagnosen ställs med mätning av enzymaktivitet (obs blodtransfusion)

Behandling vid akuta skov med hydrering, blodtransfusion, folsyra, understödjande åtgärder

Vad ska man undvika vid G6PD-brist

Läkemedel

Acetylsalicylsyra** Askorbinsyra** Ciprofloxacin
Chinidinum
Chininum
Chloramphenicol Hydralazin
Klorokin
Nalidixinsyra
Nitrofurantoin
Norfloxacin
Methyltionine / Metylenblått Primaquine*
Sulfacetamid Sulfamethoxazol Sulfasalazin Tolonium

Kemikalier

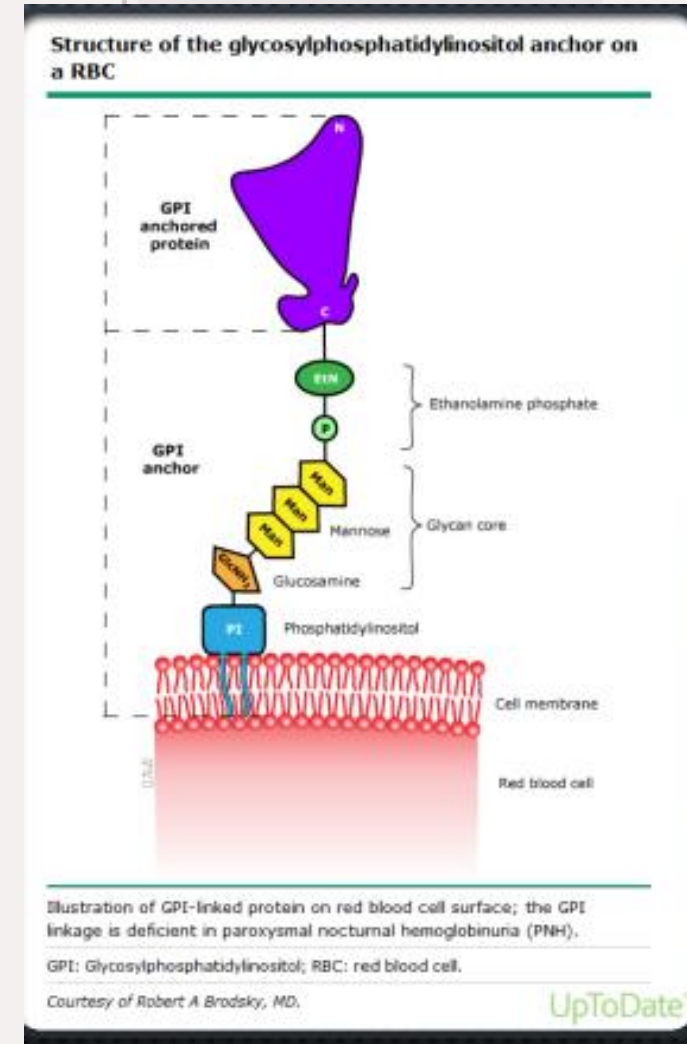
Acetanilid, Benzene, Naphthalene (- ingår i malmedel), Phenylhydrazine, Trinitrotoluen

Födoämnen

Uteslut Fava-böner / Bondböner ur kosten
Arabiska: Foolle, **Katalanska:** Fava, **Kinesiska:** Tzan-Doo,
Holländska: Tuinboon, **Persiska:** Ba-ghe-leh, **Engelska:**
Fava, Broad Bean, **Franska:** Fève, **Tyska:** Favabohnen,
Dicke Bohnen, Saubohnnen, **Grekiska:** Koukia,
Italienska: Fava, **Malay:** Kacang Kuda, **Spanska:**
Haba, **Turkiska:** Bakla, **Urdo:** Lobhiya, Rajma, Jheam

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuri (PNH)

- "PNH is the most vicious acquired thrombophilic state known in medicine"
- PNH beror på en förvärvad somatisk mutation på PIG-A genen i stamcellerna i benmärgen som orsakar defekt på GPI-biosyntesen
- Detta leder till brist på GPI-föränkrade proteiner på cellmembranen, inklusive CD55 och CD59
- PNH kännetecknas av
 1. Hemolys (mörk urin på morgonen)
 2. Trombos
 3. Risk för komplikationer (njurskada, BM svikt)



PNH Patofysiologi

- Klonal expansion av hematopoetiska stamceller som bär PIG-A mutationen, inte sällan på basen av bakomliggande benmärgssvikt
- Brist på CD55 leder till C3-medierad extravaskulär hemolys i mjälten
- Brist på CD59 leder till MAC-medierad intravaskulär hemolys

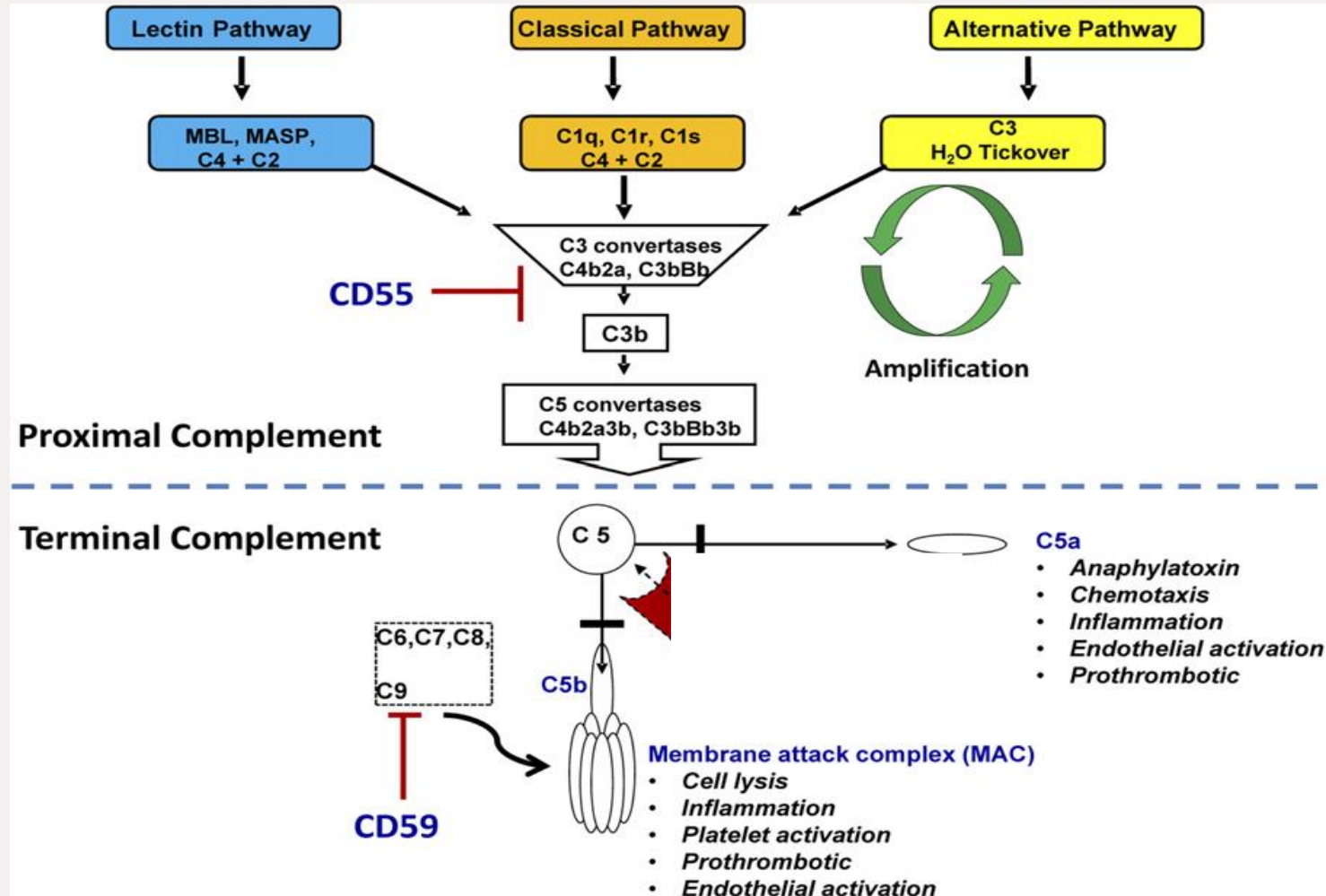
Intravaskulär hemolys -> NO-konsumtion

Detta leder till ökad tonus i glatt muskulatur -> sammandragning i tarmen (buksmärtor), mikrotrombotisering tarm/hud, spasm i esofagus (sväljningssvårigheter), erektil dysfunktion

Trombosrisk: trombos debutsymtom hos 19%, dessa patienter har 5-15 ggr ökad risk för död

Trombos ovanliga ställen eller flera tromboser hos ung patient + hemolys = PNH tills motsatt bevisat

Komplementorsakad hemolys vid PNH



Brodsky R. Blood 2014 124:2804-2811

Behandling av PNH

- Allogen stamcellstransplantation enda kurativ behandling
- Vid förekomst av stor PNH-klon (> 50%) av granulocyter bör patienter med PNH erhålla primär profylax med warfarin. Vid klon > 50% är den kumulativa tromboembolism risken 44%
- Understödjande behandling med blodtransfusion, folsyra, järn (de kan få järnbrist pga hemosiderinuri). Prednisolon har ingen effekt!
- Behandling med komplementhämmande medel hos patienter med svår sjukdom och oundgängligt behandlingsbehov!

Behandlingar vid PNH

Behandling	Indi- kation	Aktiv Substans	Hämmare av	Adminstration efter startfas	Fördelar	Nackdelar
Tillägnligt nu	1a linje	Eculizumab	C5	IV varje 2 veckor	Lång erfarenhet Funkar bra hos de flesta patienterna	Genombrotts hemolys Extravaskulär hemolys Några patienter svarar ej
	1a linje	Ravulizumab	C5	IV varje 8 veckor	Bekvämlighet, jämnare komplementhämmning	Ej bättre än eculizumab Dyrare när biosimiliarer kommer
	2a linje	Pegcetacoplan	C3	SC 2 ggr / vecka	Funkar mot extravaskulär hemolys, Högre Hb	Kan vara jobbigt att infudera Risk för hemolytiskt skov med Hb-fall
Strax	1a linje	Eculizumab biosimiliarer	C5	IV varje 2 veckor	Billigare!	Samma som eculizumab Finns bekvämare alternativ
Inom några år	?	Danicopan	Factor D	Per os varje dag	Väldigt praktiskt Funkar mot extravaskulär hemolys, högre Hb	Pris? Inte mycket data ännu
	?	Iptacopan	Factor B	Per os varje dag		
	?	Crovalimab	C5	SC var 4e vecka	Mycket praktiskt	Samma som eculizumab pris jämfört med biosimiliarer?

Neutropeni

- Kronisk neutropeni: neutrofila $<1,5 \times 10^9/l$ med mer än 3-6 månaders duration.
- Svårighetsgrad av neutropeni.
 - Lätt neutropeni neutrofila $1,0-1,5 \times 10^9/l$.
 - Måttlig neutropeni neutrofila $0,5-1,0 \times 10^9/l$.
 - Svår neutropeni neutrofila $<0,5 \times 10^9/l$.
 - Agranulocytos $<0,2 \times 10^9/l$.
- Vid lätt isolerad neutropeni: ingen hematologisk utredning
- Vid måttlig isolerad neutropeni ska provet upprepas inom ett par veckor. Viroser? Lm-utlöst?
- Vid svår isolerad neutropeni ska patienten kallas för benmärgsprov och vidare utredning
- Patienten med måttlig/svår neutropeni ska informeras att söka akuten vid feber > 38 grader

Benign neutropeni med normalt BM-prov

- Patienter med ursprung från Africa, Mellanöstern och Karibien kan ha en variant på genen FY*B_GATA som orsakar sk "etnisk neutropeni". Detta är ett godartat tillstånd utan ökad infektionsrisk eller risk för utveckling av leukemi/MDS
- Om patienten är annars opåverkad utan infektionssymtom? Autoimmun neutropeni. Prov till Karolinska för granulocyt-antikroppar
- Finns det misstanke om cyklisk neutropeni med symtom (sjukdomskänsla, feber, blåsor) i samband med låga neutrofila? Mutationsanalys i ELANE-genen! Svår neutropeni hos barn kan bero på mutation på HAX1-genen. Familjanamnes?
- Malnutrition/anorexi? Man bör kontrollera B12/Folat
- Vid reumatisk sjukdom och splenomegali kan man misstänka sk Felty syndrom

Utredning vid neutropeni

- Blodstatus med diff, vitaminstatus
- Neutrofil-antikroppar → Autoimmun neutropeni?
- FY*B-GATA analys → Etnisk neutropeni
- Pro-LL-37 (antibakteriell peptid) som kan skilja mellan benign och svår neutropeni.
Hittar man antikroppar och Pro-LL-37 ligger normalt kan man avstå från BM-prov
- P-Elfores för att kontrollera immunglobulinnivåer
- Mutation för ELANE-genen och HAX1 genen
- Benmärgsprov



Råd till patienten med benign neutropeni

- Det är viktigt att patienter med autoimmun neutropeni och etnisk neutropeni får lugnande besked då infektionsrisken är inte särskilt stor hos de patienterna
- Vid feber > 38 grader bör patienter med autoimmun neutropeni också söka akuten
- Annars samma råd som hos patienter med neutropeni pga kemoterapi/malign blodsjukdom
- Familjemedlemmar kan behöva testas vid fynd av gen-related neutropeni

Behandling vid benign neutropeni

- Behandling med G-CSF (Nivestim, Zarzio, mm) kan övervägas vid autoimmun neutropeni och cyklisk neutropeni hos upprepade infektioner eller svår neutropeni på individuell basis (mål neutrofila $> 0,5$)
- Antibiotikaproylax rekommenderas ej
- Etnisk neutropeni behöver ingen behandling
- Viss risk finns för utveckling av akut leukemi vid vissa ärftliga neutropenityper (dock ej etnisk neutropeni) och om man hittar flera mutationer vid benmärgsundersökning

ITP: Immunologisk trombocytopen purpura

Immunologisk trombocytopeni (ITP) är en förvärvad autoimmun sjukdom som kännetecknas av trombocytopeni orsakad av trombocytdestruktion och nedsatt trombocytproduktion.

ITP kan vara primär eller sekundär till annat tillstånd:

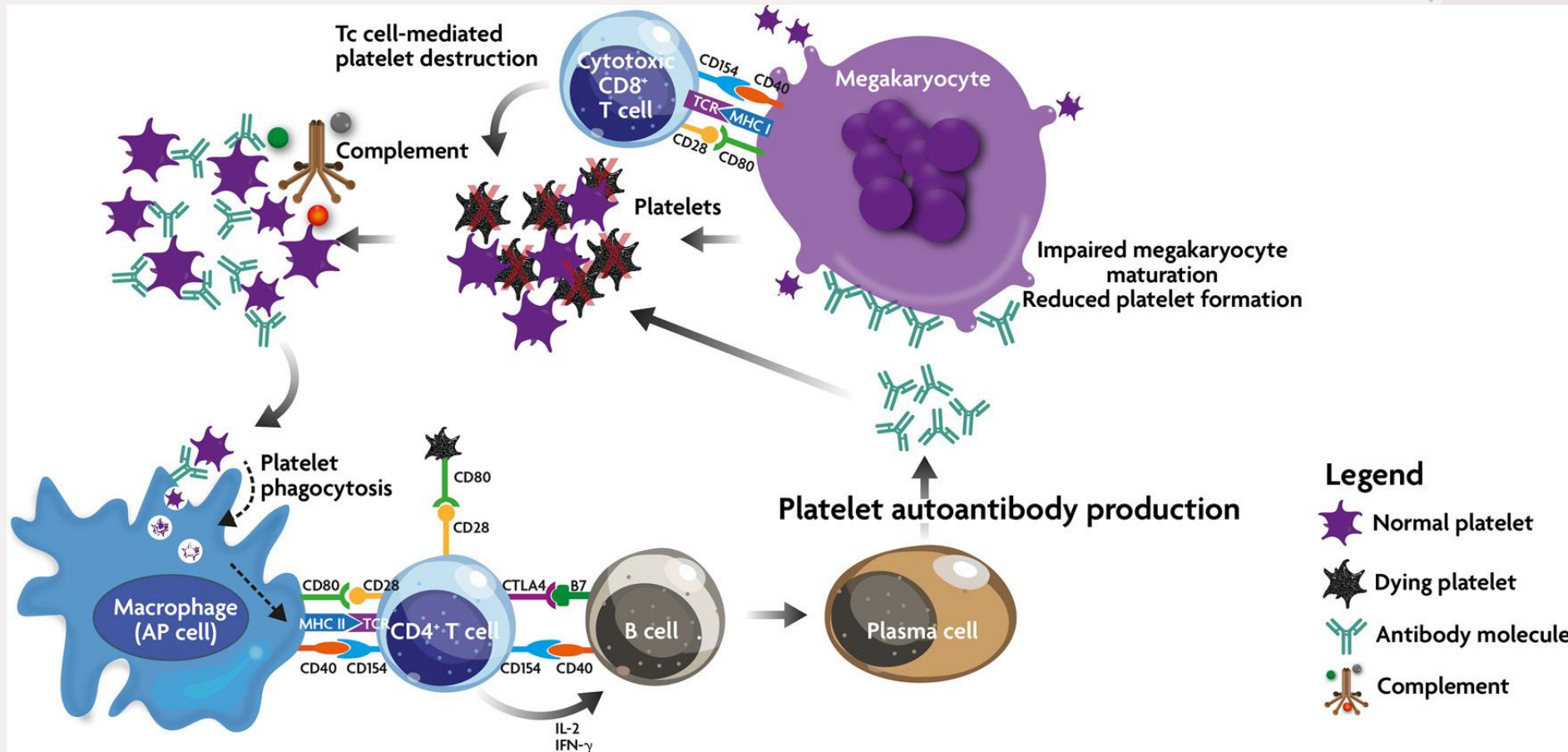
- Infektion (HIV, HCV, helicobacter pylori)
- Reumatisk sjukdom som Systemisk lupus erytematosus (SLE) eller antifosfolipid syndrom
- Malignitet (lymfom)
- Immunbristsjukdom (CVID)
- Läkemedel

ITP är en uteslutningsdiagnos. Kräver normal diff, Hb (om inte blödning), koagulationststatus. Hos äldre personer måste benmärg utföras, kan vara MDS ellet annat bakomliggande

ITP: klinisk bild

- Blödningssymtom vid ITP är kopplade till graden av trombocytopeni
- Patienter med trombocyter > 30 brukar inte ha spontana blödningar, blåmärken och petekier kan förekomma
- Slemhinnesblödningar (tand, näsa, mensblödning) vid trombocyter under 30
- Blodblåsor i munnen brukar vara tecken till mycket låga trombocyter
- Fatigue kan vara vanligt och kopplad till trombocytantalet
- Mer allvarliga blödningar (Magtarm, hjärna) är mycket sällsynda. CNS-blödning inträffar hos cirka 2% av patienter

ITP Patofysiologi



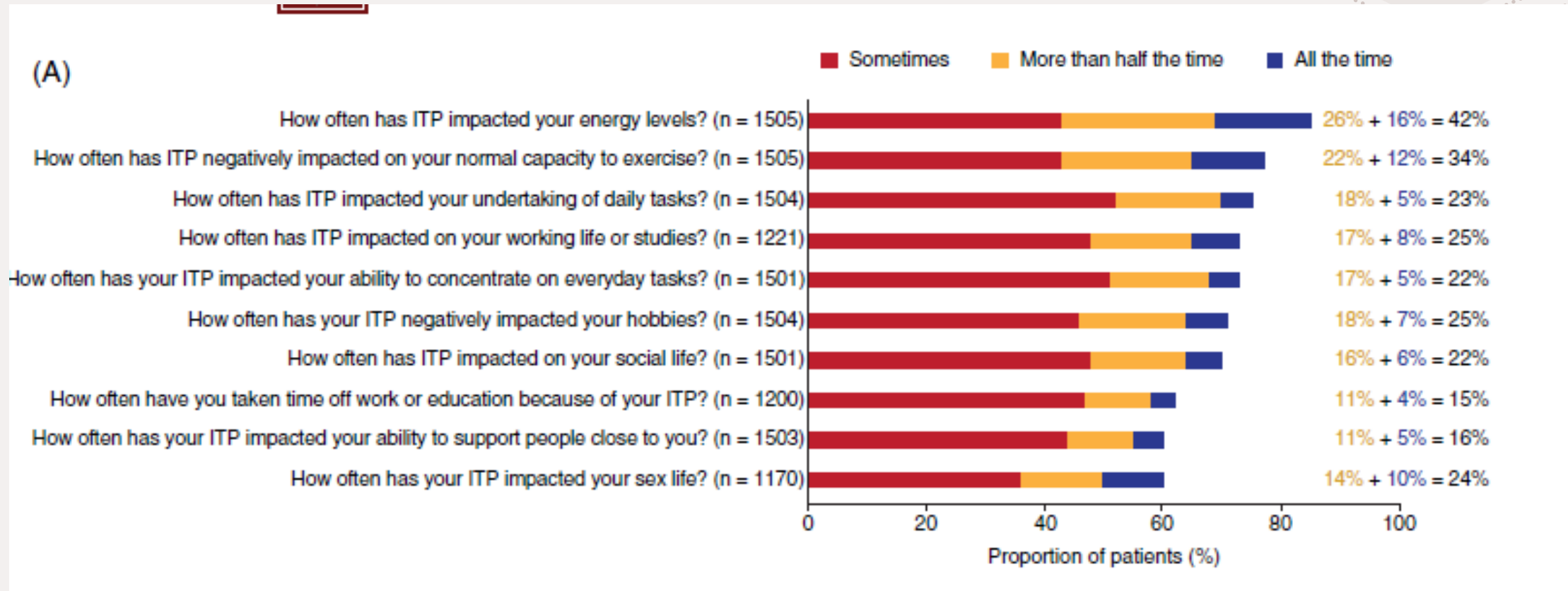
ITP Behandling

- Patienter med trombocyter > 30 och inga blödningsbesvär ber inte behandlas
- Trombocytgräns kan vara högre vid trauma, inför ingrepp, förlossning mm
- Första linjes behandling vid ITP är steroider: tabl prednisolon 1mg/kg per os alternativt tabl Dexametason 40mg / dag i 4 dagar
- IVIG (intravenös immunoglobulin) används för att höja trombocytantalet snabbt, har dock övergående effekt
- Om utebliven förbättring är etablerad andra linjes behandling i Sverige Rituximab eller TPO (thrombopoetin)–agonist
- Det finns 2 per os TPO-agonister (Revolade, Doptelet) och en i injektionsform (Revolade)
- ITP som inte svarar på varken steroider, TPO-agonist eller Rituximab brukar betraktas som ”refraktär”. Splenektomi kan vara ett alternativ hos dessa patienter, alternativ kombination av immunsuppressiv behandling med TPO-agonist

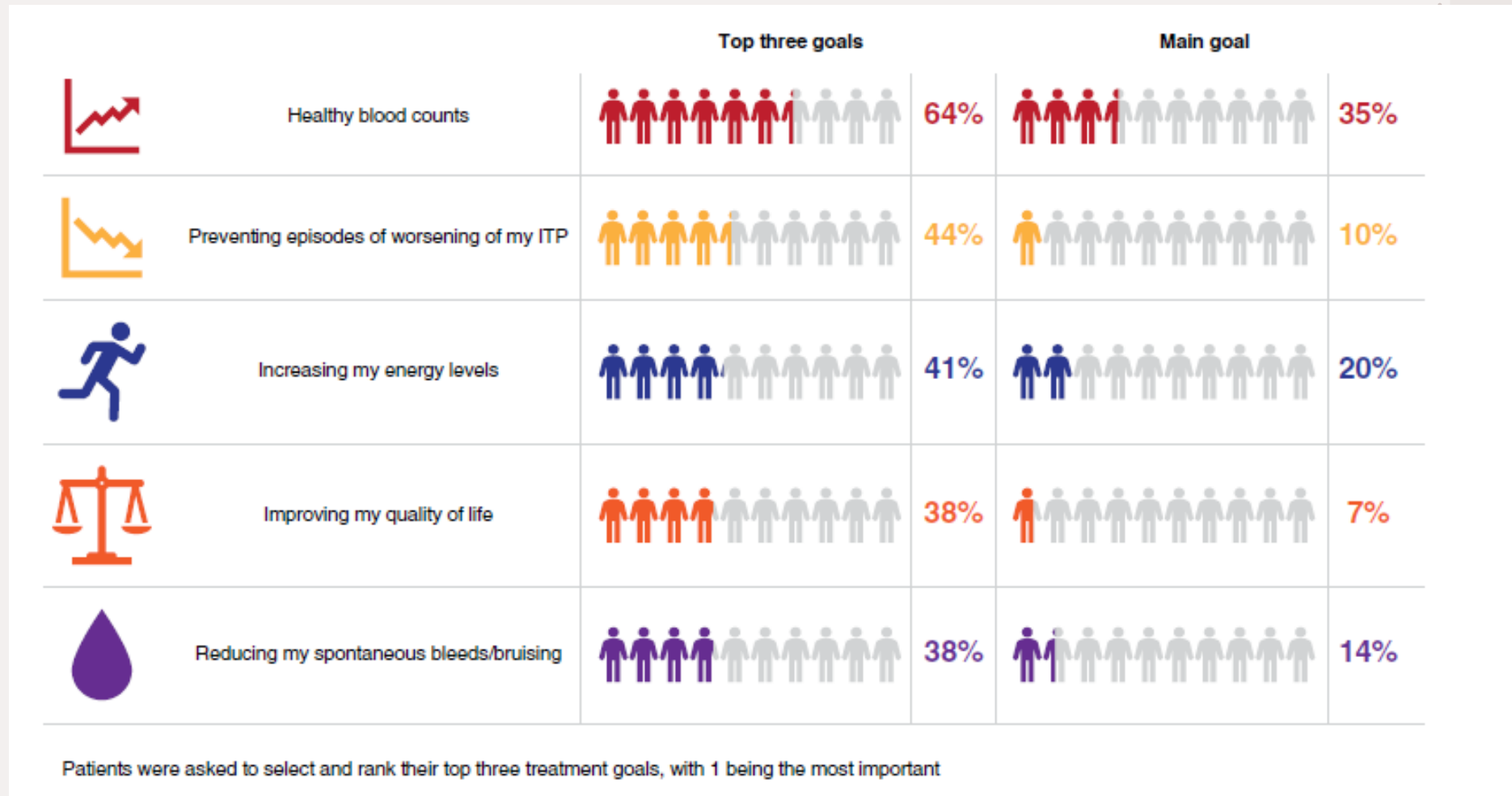
Risk för blödning vid olika ingrepp

- Tandvård $\geq 20 \times 10^9/L$
- Tandextraktioner $\geq 30 \times 10^9/L$
- Ledningsanestesi $\geq 30 \times 10^9/L$
- Lumbalpunktion $>50 \times 10^9/L$
- Spinal/epidural/EDA (bedömning i samråd med narkosläkaren) $>80 \times 10^9/L$
- Mindre allmänkirurgi (t.ex. laparoskopisk galla/app etc) $\geq 50 \times 10^9/L$
- Större kirurgi (bedömning i samråd med kirurgen) $\geq 80 \times 10^9/L$
- Neurokirurgi och oftalmologisk-kirurgi $\geq 100 \times 10^9/L$
- Allvarligt trauma, individuell bedömning av omfattning av trauma och blödningsrisk, TPK $>50 - 100 \times 10^9/L$
- Obstetrik:
 - - Under graviditet $\geq 30 \times 10^9/L$
 - - Vaginal förlossning eller kejsarsnitt $\geq 50 \times 10^9/L$
 - - Vaginal förlossning eller kejsarsnitt plus epidural $\geq 80 \times 10^9/L$
- Behov av trombosbehandling med enkel antikoagulation (Warfarin, DOAK, hepariner) eller trombocythämmare: $>50 \times 10^9/L$
- Behov av trombosbehandling med kombinationen antikoagulantia (Warfarin, DOAK, hepariner) och trombocythämmare eller två trombocythämmare: $>70 \times 10^9/L$

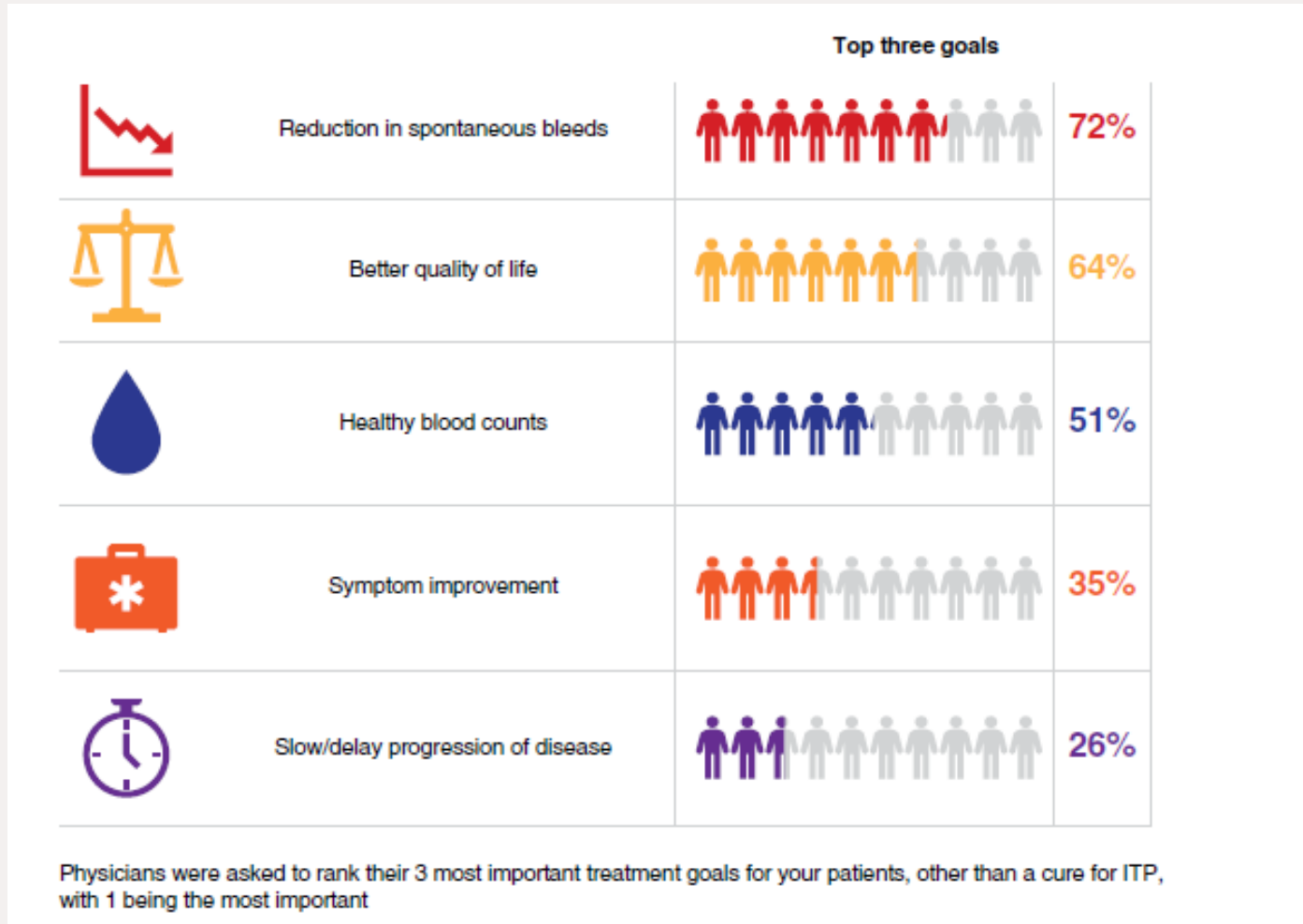
ITP och livskvalitet



Olika behandlingsmål mellan patienter och vården



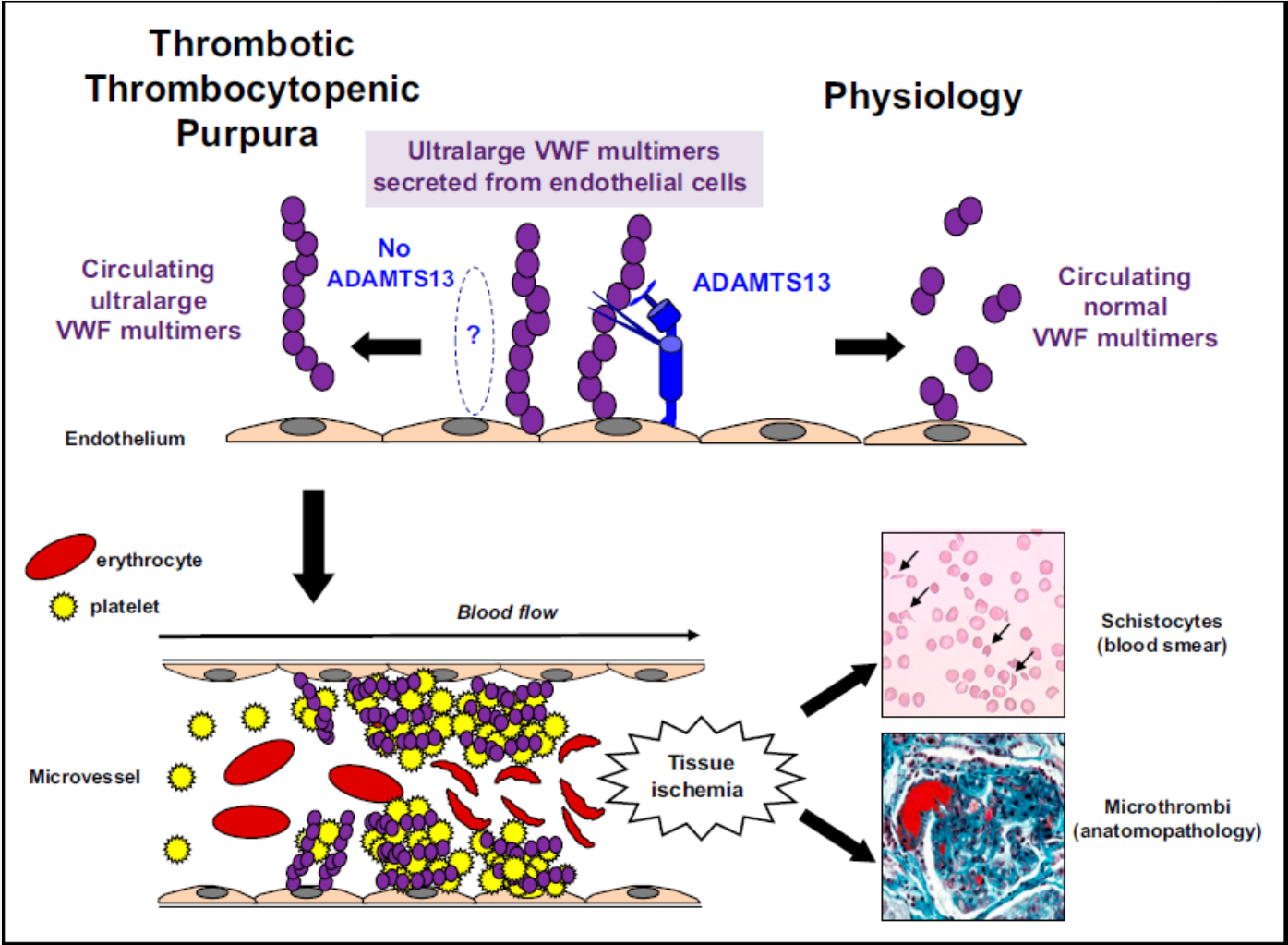
Olika behandlingsmål mellan patienter och vården



Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

- TTP definieras som MAHA (mikroangiopatisk hemolytisk anemi) med måttlig eller svår trombocytopeni samt relaterad organdysfunktion, vilken inkluderar neurologisk, kardiell, gastrointestinal samt renal engagemang. Oligurisk eller anurisk njursvikt som kräver dialys är dock inte vanligtvis en del av sjukdomsbilden
- TTP bekräftas av fynd av svår brist av ADAMTS13 (< 10%)
- Majoriteten av TTP-fall beror på förvärvad TTP (aTTP/iTTP) som beror på inhibitoriska antikroppar mot ADAMTS13
- Kongenital TTP (cTTP) (Upshaw-Schulman syndrom) beror på patogenetiska mutationer (homozygoti eller compound heterozygoti) på ADAMTS13-genen

TTP-Pathofysiologi



TTP klinisk presentation

Organ	Presentation
MAHA & Trombocytopeni 100%	<i>Sine qua non</i> för TTP-diagnos
CNS 60%-80%	Medvetandepåverkan, minnesförlust, synpåverkan, huvudvärk, fokala bortfall, stroke, kramper
Hjärta 25%	Synkope, bröstsmärta, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, hypertoni, EKG-förändringar, TNT-läckage, hjärtstopp
GI 35-40%	Buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, pankreatit, kolit, förhöjda leverenzzymer, ischemisk skada i levern
Njurar 10-27%	Akut njurskada (kreatinin över 176 mikromol/L) hos 10-27%. Isolerad proteinuri eller hematuri
Fever 10-40%	
Klassisk pentad 7%	Feber, CNS, njursvikt, MAHA och trombocytopeni

TTP-behandling

Behandling vid TTP har två huvudsakliga komponenter:

Behandling som riktas mot hemolysen och mikrotrombotiseringen:

- Plasmaferes/plasmautbyte: Avlägsnar antikropparna mot ADAMTS13 och tillför ADAMTS13.
- Caplacizumab (Cabliivi®): Antikropp mot Von Willebrand faktorn. Blockerar interaktionen mellan VWF och trombocyter och hämmar därmed mikrotrombotiseringen.

Behandling som riktas mot antikroppsbildningen som orsakar ADAMTS13-bristen:

- Steroider, vilket hämmar lymfocytfunktionen och minskar antikroppsproduktionen
- Rituximab, antikropp som riktas mot antikroppsproducerande CD20-positiva B-lymfocyter.

♦

Hemofili

- ”Klassisk” blödarsjuka, känt sedan antiken
- X-bundet sjukdom (bärare mamma -> 50% risk för att pojken är sjuk)
- Brist på koagulationsfaktor VIII (Hemofil A) eller IX (Hemofiil B)
- Det finns olika svårighetsgrader av hemofili, baserat på faktor FVIII/FIX-nivåer:
 - FVIII/FIX <0,01 kIE/L = svår hemofili
 - FVIII/FIX 0,01 - 0,05 kIE/L = moderat hemofili
 - FVIII/FIX 0,06 - 0,40 kIE/L = mild hemofili

Klinik

Kliniska bilden vid hemofili A och B kännetecknas av

Blödningar sekundärt till bristande hemostas

- Leder 70-80% (fr.a. armbåge, knä, fotled men även höftled, handled, axel)
- Muskelblödning 10-20%
- Andra blödningar 5-10%
- CNS < 5%

Följder av blödningarna (artropati, target joint, compartment syndrom mm)

Komplikationer av behandlingen (infektioner, utveckling av inhibitorer till FVIII, allergisk reaktion)

Behandling av hemofili med faktorpreparat

- Vid behov (On Demand) vid blödningar
- Vid förebyggande syfte (profylax) med antingen plasma-deriverade eller rekombinanta FVIII produkter
- Förebyggande behandling med FVIII-innehållande produkter vid svår och moderat hemofili A/B minskar risken för blödningar genom att höja nivåerna av FVIII
- Målet av behandlingen har traditionellt varit nivå av FVIII/FIX > 1% före nästa infusion (trough). Detta skyddar dock inte helt från blödningar och olika patienter har olika behov, tex unga patienter med hög aktivitets nivå behöver högre nivå av FVIII inför träning eller sport
- Cirka 1/3 av patienter med svår Hemofili A utvecklar antikroppar mot FVIII-preparat
- Nyare behandlingsalternativ har kommit vid Hemofili A (Hemlibra), genterapi för båda A och B, mm.

Von Willebrand sjukdom

- Kvalitativt eller kvantitativt brist av Von Willebrand faktor
- Leder till blödningar från slemhinnor, tandkött
- Det finns 3 typer av VWD med varierande svårighetsgrad
- Behandling består av Octostim eller Cyklokapron (vid de lättare formerna)
- Vid svårare former eller inför stora ingrepp kan man behöva ge VWF-preparat
- Normala koagulationsprover (tpk, PK, aPTT, Fibrinogen) förutom vid allra svåraste formerna (då aPTT förlängs)



Förvärvad hemofili A

- Autoimmun sjukdom där antikroppar riktar sig mot FVIII
- Drabbar oftast äldre personer, kan finnas bakomliggande malignitet eller reumatisk sjukdom
- Till skillnad från hereditär (klassisk) hemofili får man inte ledblödningar utan kraftiga hudblödningar
- Blödningar i magtarm-kanalalen eller CNS
- Behandling består av steroider (prednisolon 1mg/kg) och vid behov flera immunsuppressiva medel (sendoxan, rituximab)
- Vid blödning får man ge faktorpreparat som ”bypassar” (Novoseven, Feiba)
- FVIII-preparat från grisar har bra effekt. Dock svindyr!

Tack för er uppmärksamhet!

