

Hæmatologi

- ESSENS

- ALLE peni'er (Anæmi, thrombocytopeni, neutropeni) kan enten være pga a) øget destruktion eller b) nedsat produktion (og c) manglende funktion)
- Følgende sygdomme er hovedpensum (skal kunne i detaljer)
 - Abnorme blodprøver (SKAL KUNNE SKEMAET) + Pancytopenierne (+LDH)
 - Anæmi
 - AIHA
 - Hæm cancer (leukæmierne)
 - Myelo: AML, CML, MPS, MDS
 - Lymfo: CLL, NHL, MM
- Dx (generelt: der er mange DDX'er, så tag én hver og udred for hver enkelt!!!) = systematisk skema
 - Anamnese:
 - Alder!
 - B-symptomer
 - Peni-symptomer (thrombocytopeni = blødning)
 - Obj
 - Lymfeknuder og anden organomegali (splenomegali)
 - Peni-tegn + specifikke leukæmisymptomer
 - DRE etc
 - Paraklinisk
 - Blod: Hvid + rød blodbillede + anæmi (evt anæmi udredning); LDH/levertal + PSA + Urat (tumor lysis syndrom) + infektionstal
 - Specifikke:
 - Pato
 - KM-biopsi (flowcytometri + mikroskopi/ ICH) – antal blaster
 - Bloodsmear (ICH)
 - Lymfeknudebiopsi (ICH)
 - Billede
 - CXR
 - CT thorax + abdomen
 - Andet
 - Paraproteinæmierne: M-komponent, Bence Jones Protein
 - Ved infektion/Sepsis: D+R i hoved og røv + Tx (empirisk Abx = piperacillin+tazobactam + væske)
 - Symptomatisk
 - Anæmi -> Blodtransfusion + kronisk: jern chelerende behandling
 - Thrombocytopeni: Thrombocyter
 - Neutropeni: empirisk Abx (dog ingen indlæggelse, hvis de ikke er inficerede, men snarlig udredning i hæm. Amb)

— Definitioner

○ Hudblødninger

- Superficielle (problemer med primær hæmostase = trombocytmangel eller dysfunktion)
 - Patechial purpura (mindre blødning i dermis; hæver sig ikke = flad; ingen forgrening) -> trombocytopeni (alfabet trombocytopenierne fx DIC, HUS/TTP)
 - Palpabel purpura (samme som herover, men hæver sig = kan røres) -> vaskulit
 - Echymosis/bruise (blåt mærke = vil ændre farve med tid efter nedbrydning af hæm) -> traume eller hæmofili
 - Teleangi-ectasier
- Dybe (problem med sekundær hæmostase = mangler faktorerne)
 - Hæmatrose (blødning i knæ)

○ Begreber

- Neutropeni (nedsat neutrofile) -> agranulocytose (alvorlig neutropeni)
- Pancytopeni (nedsat røde OG hvide blodceller)
 - Triade: leukocytopeni (få hvide blodceller) + anæmi (lavt hgb / hct) + trombocytopeni (lav platelets)

- **Ve-forskydning:** oprindeligt brugt om granulocytter (forestillet, at hvis man har udviklingsrækken fra stamcelle til færdigt differentieret celle fra ve- imod højre, så vil en "venstreforskydning" betyde, at de celler man ser i blodet er gået mere imod venstre (altså et mindre differentieret billede) — ofte tegn på marvproblemer eller øget produktion) → begrebet har så udvidet sig til at omfatte mere end bare granulocytter (også alle andre stamcellelinjer)

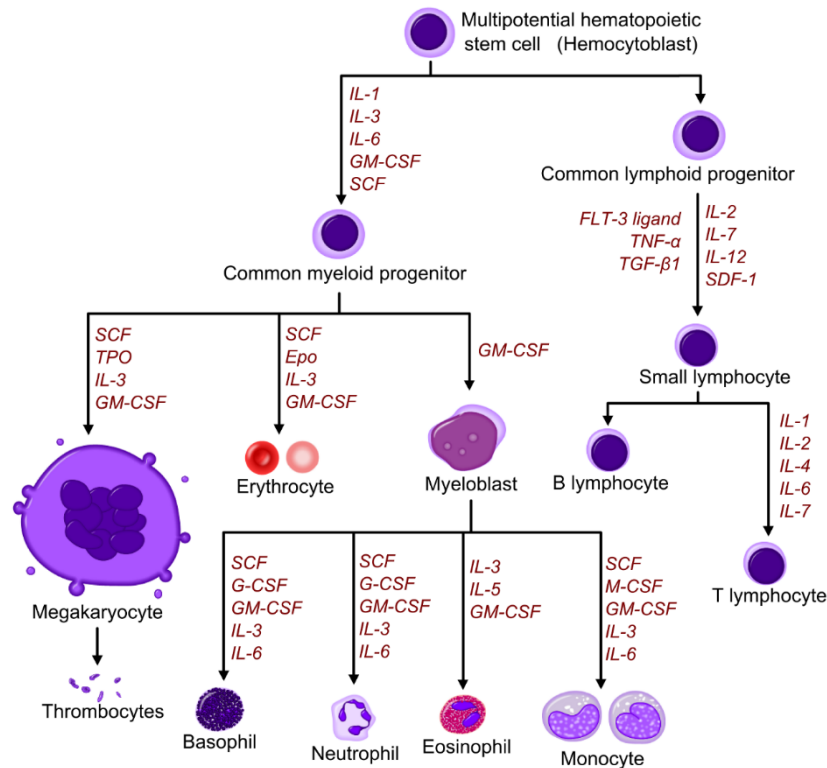
— Essens:

- I forbindelse med blodprøvetagning: Er forandringen (stigning eller sænkning af værdi) **reaktiv** eller **neoplastisk/proliferativ** betinget

	Reaktiv / fysiologisk mekanisme	Neoplasi
Mangeltilstand (nedsat værdi) <ul style="list-style-type: none"> — Produktionproblem — Destruktionsproblem 	<ul style="list-style-type: none"> — Hvide blodceller: leukopeni (infektion med EBV, HIV) etc — Rødt blodbillede: Anæmi — Thrombocytter 	<ul style="list-style-type: none"> — Akutte leukæmier (= danner blaster i stedet)
Proliferativ tilstand (øget værdi)	<ul style="list-style-type: none"> — Hvide blodbillede (infektionsbetinget fysiologisk stigning; polyclonalt billede — nb: visse infektioner kan føre til neoplasi fx EBV; Jernmangel anæmi; inflammatoriske sygdomme (rheuma + tarm)) — Thrombocytter 	<ul style="list-style-type: none"> — Lymfoproliferative sygdomme (monoclonalt billede) — Myeloproliferative sygdomme — Thrombocytter

Fysiologi

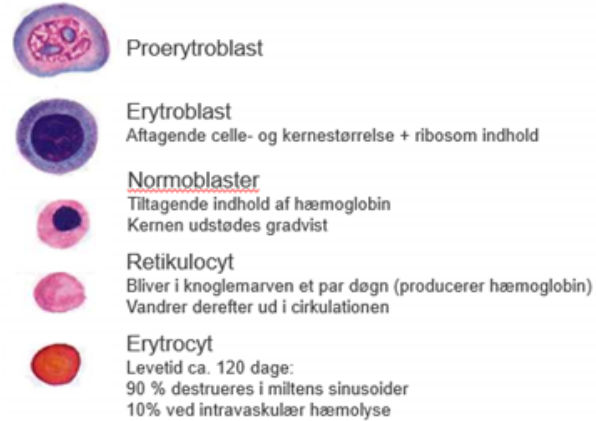
Hæmatopoiesen



- Generelt:

- Kroppen har rød knoglemarv overalt som barn, men hurtigt ændres dette til "badedragsområdet" som teenager/voksen og resten bliver til "gul knoglemarv" (har dog potentiale til at ændres til rød i mangel tilfælde)
- Alle stamceller kommer fra en ploripotent stamcelle i knoglemarven – alt efter de vækstfaktorer, den udsættes for, vil den udvikle sig til
 - Myeloid progenitor

Erytropoesen



Stimuleres af EPO

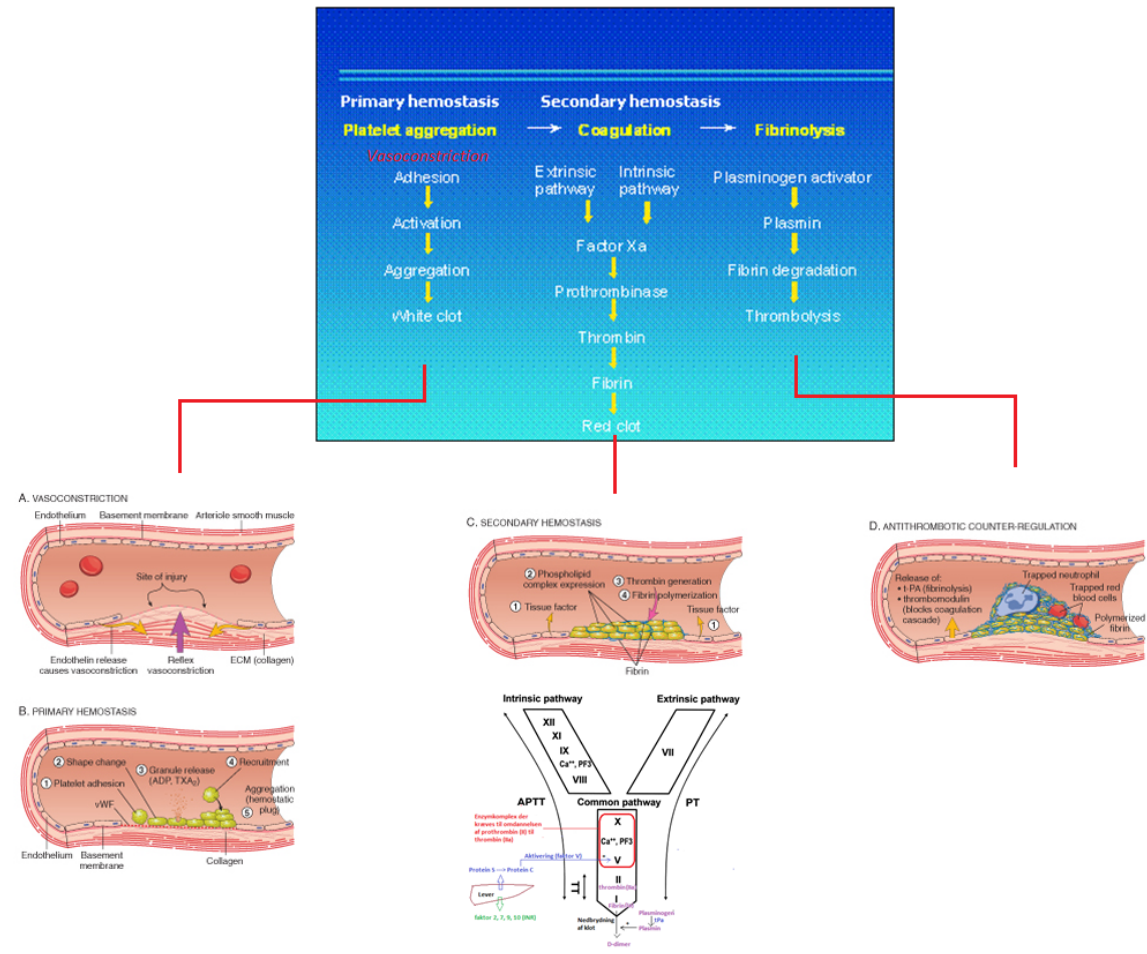
- Surt glykoprotein
- Produceres i nyretubuli ved lav ilttension
- Fx. ophold i højderne, KOL

→ Øget dannelse af forstadier

→ Tidligere udslip af retikulytter

- Erythrocytter (har en lang udvikling fra myeloid cellen – stimuleres af EPO; 120 dages levetid for erythrocytten, fjernes i milt (før, hvis sygdom fx seglcelleanæmi); lever ved anaerob glykolyse (modtagelig overfor oxidativt stress – fx favabønner, hvis man har G6P-mangel)
 - Reticulocytose = tegn på øget blodproduktion (første cellelinje UDEN kerne kaldes "reticulocyt")
 - Hæmoglobin =
 - binder O₂, findes i forskellige former og består af 2 alfa og 2 beta skelet-dele (Thallasæmi, sicklecell disease, nyfødte); porphyri er dysfunktion i hæm-syntesen
 - Destruktion
 - Reticulo-endotheliale system (milt/makrofag = ordnet):
 - Hæm nedbrydes til biliverdin og siden til bilirubin → konjugeres og udskilles via galden til tarm/urin (farvning af fæces/urin)
 - Fe²⁺ optages af transferrin og genbruges;
 - Globin optages og genbruges
 - Intravaskulær hæmolyse (ikke ordnet)
 - Det giftige hæm optages af haptoglobin (nedsat ved anæmi)
- Lymphoid progenitor
 - "Leukoerythroblastisk" billede (marvdysfunktion)
 - Cytokinerne på billedet anvendes farmakologisk for at øge dannelsen af immunceller efter kemoterapi

Hæmostasis (klot-dannelse)



- Fysiologi (teori)

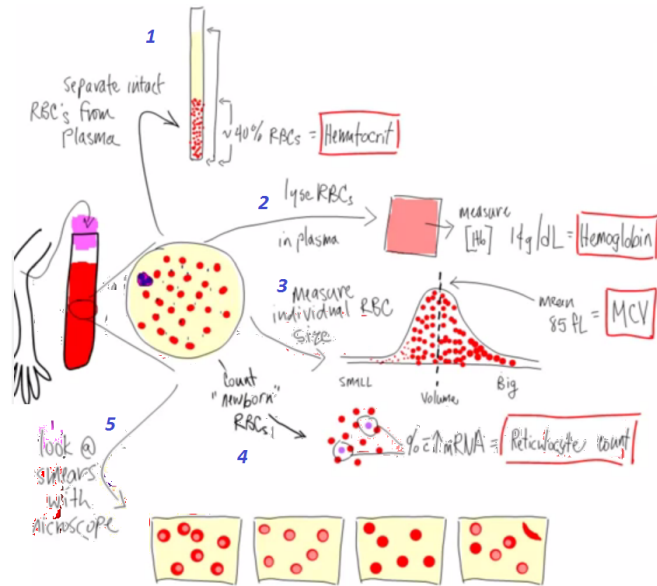
- Primær hæmostase (dannelse af "the platelet plug") – foregår før tegningen herover = **PLATELETS!**
 - Endothelskade → vWF (som velcro) ud i blodbanen → klister sig til platelets (via glykoproteinerne 1B og 2b3a) og aktiverer dem (TXA2) = adhesion → platelets de-granulerer (frisætter stoffer) → platelets + fibrinogen (endnu ikke klister) + Ca2+ = "platelet plug", der sidder i "endothelhullet", hvor skaden skete
- Sekundær hæmostase (omdannelse af fibrin til fibrinogen) – se herover = **FAKTORER**

Klinisk biokemi

- Generelt:

- Traditionelt opdeler man blodbillederne i røde og hvide, alt efter hvilket system, man tror der er affekteret → klinisk får man dog ofte begge billeder, og sygdommene, lapper ofte over hinanden, så det hvide blodbillede kan påvirke det røde og vice versa
 - Rødt blodbillede (Hgb, Hct, retikulocytaltal, MCV + anæmiprøver)
 - Hvidt blodbillede (Leukocytter + differentialetælling)
- Nb: de myeloide og lymfoide sygdomme kræver både rød/hvid blodbillede i udredningen

Rødt blodbillede (primært anæmi)



Hæmoglobin (hgb)

- Indikation: mistanke/kontrol af
 - Anæmi, polycytæmi, blødning
 - Væsketerapi / behandlingskontrol

↑ Hgb (+9,5-10,5)

- Årsag:

- "falsk" polycytæmi
 - **Hæmokonzentration = fortynding** = langt hyppigst
 - Leukæmi (det høje leukocytaltal tælles for hgb)
- Sand polycytæmi
 - Primær = myeloproliferative sygdomme (fx polycytæmia vera)
 - Sekundær (øget EPO)
 - Fysiologisk (Højde-akkommodation; kompensatorisk cyanose-respons til fx anæmi)

- Patofysiologisk (tumor, renal sygdom)

↓ Hgb (Anæmi) (<7-8)

- Generelt
 - o Pr definition = anæmi
- Årsager
 - o Sande
 - Produktionsproblem
 - Defekt i hæmoglobin syntesen (jernmangel/kronisk anæmi, thallasæmi)
 - Defekt i DNA-syntesen (megaloblastær anæmi = B12, folat mangel)
 - Defekt i knoglemarv (aplastisk anæmi, leukæmi, knoglemetastaser etc)
 - Andet: nyreinsufficiens, hypothyriose etc
 - Destruktionsproblem (hæmolyse eller blodtab)
 - o **Falsk lave værdier** (fx graviditet – ”fysiologisk anæmi”, overhydrering; hvis vi kommer op i højden, vil vi have anæmi ift lokalbefolkningen i fx Andes bjergene)

MCV (middel celle volumen)

Mikrocytær (lav)

- Årsag
 - o **Jernmangelanæmi / anæmi ved kronisk sygdom**
 - o Thallasæmi

Makrocytær (høj)

- Årsag
 - o **Megaloblastær anæmi**
 - o Reticulocytose (fordi reticulocytter er store, tælles de med som RBC'er, og gør MCV høj)
 - o Alkoholmisbrug / leverproblem

Normocytær

MHCH (erythrocytternes farvegennemsnit)

Hypokrom / lyse

- Årsag
 - o In-effektiv erythropoiese
 - **Jernmangel / kronisk sygdom anæmi**
 - **Megaloblastære anæmi (B12 og folat)**

Hyperkrom / mørke

- Årsag
 - o **Hereditær Sfærocytose (næsten diagnostisk)**

Normokrom

Hct (hæmatokrit)

- Generelt: Erytrocytvolumen fraktionen

Lav

- Årsag
 - o Graviditet

Høj

- Årsag
 - o Dehydrering (= vigtigt at sætte væske op på pt med høj hæmatokrit, da dehydreringen kan gøre, at en evt anæmi ikke virker så skidt igen (da hæmo-koncentrationen gør, at hgb også går op))
 - o Polycytæmi

Reticulocyt-tal

- Generelt: **Mål for knoglemarvens evne til at kompensere for anæmi (Ved anæmi vil EPO kompensatorisk stige, og øge erythropoisen op til x8)**
 - o Produktionsforstyrrelse-anæmi (lavt reticulocytaltal): ved produktions-problems-anæmi er knoglemarven dog ikke i stand til at reagere på EPO, og reticulocytaltallet vil være lavt / der ikke findes noget EPO (nyreinsufficiens)
 - o Destruktions-anæmi (højt reticulocytaltal): knoglemarven kan respondere på EPO, og gør det ved at: Speede hele processen op (=således kommer der reticulocytter ud i blodet, da der jo ved mangel tilstand ikke er tid til at få dem fuldt udviklet)
- Nb: Der findes to typer R (retikulocytaltal):
 - o R: Det relative antal retikulocytter i blodet ift normale RBC'er
 - o R-korrigeret: Det absolutte tal (= det som man oftest får – dette er smart, da man ellers ved en anæmi, hvor man har lavt absolut retikulocytaltal, vil have en sænkning af begge tal, og derfor egentlig vil have en normal R, men R-korrigeret vil vise, at der er ændring!)
 - R-korrigeret = $R \times \text{akutel hct} / \text{normal hct}$

Blood-smear

Hvidt blodbillede (primært infektion eller malignitet)

- Faregrænser:
 - o Lave værdier
 - **Neutropeni (nedsat granulocytter): under 0,5 = akut indlæggelse**
 - **Leukopeni: under 1,0 = akut indlæggelse**
 - o Høje værdier
 - Neutrocytose: over 20 = bør udredes (medmindre der findes forklaring som infektion)

Leukocytter

- Alle hvide blodceller under én prøve – normalt vil granulocytter udgøre majoriteten, hvorfor det ofte er denne celletype, der afgør, om den er høj eller lav (alternativvis kan lymfocytter også gøre det)
- **Er den forhøjet meget, tænker man, at det er leukæmi (kronisk >>> akut – definitionen på akutte leukæmier er netop, at cellerne ikke når at differentiere = ved akut vil man derfor ikke se forhøjede værdier af uddifferentierede celler, men i stedet se blaster på smear)**

↑ leukocytter (Leukocytosis)

- Nb:
 - o DDx: INFektion >< leukæmi
 - Da både Myeloide og lymfoide cellepopulationer går ind under denne brede prøve, kan både myelo- og lymfoproliferative tilstande øge (= ikke akutte leukæmier, men CML og CLL) → udredes ved smear (se om der er blaster = akut) + knoglemarvsbiopsi + diff tælling
- Typer / årsag
 - o Høje (>25)
 - Infektion, inflammation, cancer, stress (evt FP: prednisolonbehandling, rygning, graviditet)
 - o Meget forhøjede (> 50)
 - Næsten kun de myeloproliferative sygdomme (da de netop øger myeloid-cellerne som netop bl.a. er granulocytter)
 - Undtagelsesvist meget svære infektioner

↓ leukocytter (Leukopeni)

- Nb: stor risiko for infektion + kræver aggressiv behandling
- Årsag
 - o Nedsat produktion (knoglemarvsproblem)
 - Toxisk (Kemo induceret neutropeni)
 - Malignitet i knoglemarv (akutte leukæmier, der blokerer for uddifferentiering)
 - o Øget forbrug (sepsis, immunologiske sygdomme = længerevarende forbrug)
 - o Iatrogen (hyperthyroidose)

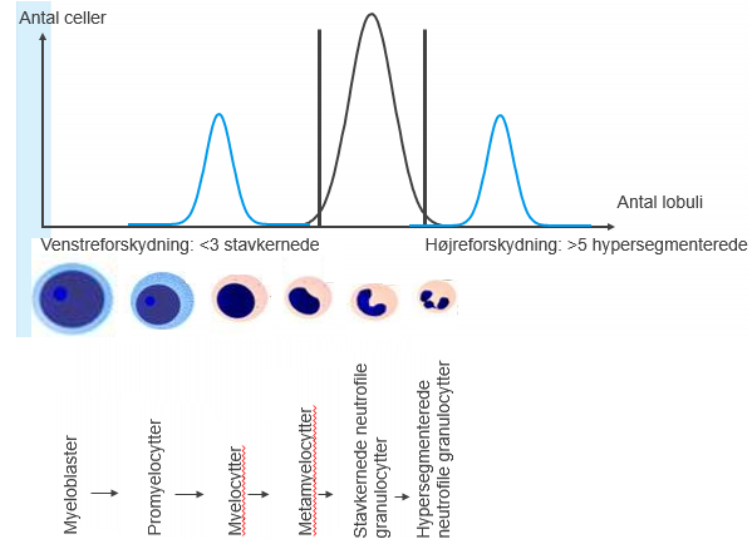
Differentialtælling

- Granulocytter (myeloide)

- Neutrofile

- Generelt:

- Findes i lille pool i blodbanen, som kan anvendes meget hurtigt + større pool i knoglemarven (modnes på få dage, og kan sendes ud indenfor få minutter til timer) → halvering i blodbanen er 6 timer (kan derfor ændre sig fra dag til dag)
 - Begreber
 - "venstreforskydning": Term der beskriver, at der findes en stor mængde umodne granulocytter i blodet



- Tegn på, at kroppen

- a) Destruktionsproblem/forbrugsproblem: Neutrocytose (akut = normalt >> længerevarnede = knoglemarv kan ikke følge med til produktionen (fx ved svær infektion))
 - b) Produktionsproblem: knoglemarven har defekt, der udsender umodne granulocytter (CML eller andre myeloproliferative tilstande) – ses ofte stigning i andre myeloide celler
- Referenceintervaller (2-7) – fejlkilder: fysisk/psykisk stress inden prøvetagelse, forekomst af thromber, prednisolon
 - Høj (neutrocytose): bakterielle infektioner > inflammation > leukæmi (venstreforskydning + andre myeloide er høje) + vævsnekrose, forgiftning, metabolisk darrangering
 - Lav (neutropeni -> agranulocytose): kemo, hæm.sygdom (fx AML, der netop blokerer for produktion af normale myeloide celler), autoimmune sygdom, alkoholmisbrug, visse virus/parasitinfektioner (Nb: ofte ikke TEGN på infektion = ingen feber etc)
 - Mild (1,0-1,5)
 - Moderat (0,5-1,0)
 - Alvorlig (0,5) = SKAL empirisk behandles (se neutropeni), ingen respons (feber etc), kan få infektion med svampe (leukæmi) eller svære bakterielle (virus er først ve længerevarende neutropeni som ved HIV)

- Basofile/eosinofile

- Høje: allergi-relaterede tilstande (asthma, atopi, hudsygdom, urticaria) + parasitinfektion (dog ikke basofile) + **maligne tilstande (CML)**

- Monocytter

- Generelt:

- Forbinde det generelle immunsystem og det specifikke (idet de er antigenpræsenterende celler)
 - Har ingen funktion i blodet → primær funktion i væv, hvor de bliver til makrofager/dendritceller (hvorfor måling i blodet ofte er meningsløs, da deres forekomst her er rimelig stabil)
 - Høje:
 - Langtrukne inflammatoriske tilstande (mave/tarm + malignitet + hæmatologi)
 - Fejlkilde: mistages ofte for lymfocytter, og ses således forhøjede ved tilstande, hvor man egentlig burde se lymfocytforhøjelse

- Agranulocytter (lymfoide)

- Lymfocytter (normalt = 80 % T-celler i blod >> 5-10 % B-celler) – både høje og lave tal, er pga recirkulerende lymfocytters fordeling
 - Høje (lymfocytose):
 - Infektion (viral >> bakteriel)
 - Atypiske bakterielle børnebakterier (kighoste = pertussis)
 - Virale infektioner
 - Normale virale infektioner
 - Børneinfektioner (rubella, Epstein-bar / mononukleose)
 - Malignitet (ofte meget høje værdier – CLL)
 - Lave (lymfopeni)
 - Immunosuppression (prednisolonbehandling, cøliaki, Hodgkin, SLE, HIV)

Anæmiprøver

- Generelt
 - **For anæmiudredning = rødt blodbillede + "anæmiprøver"** (alt efter hvilken type, det røde blodbillede peger imod)
- Symptom-blodprøver/udredning
 - Produktionsanæmi (differentialtælling, thrombocytter)
 - Destruktionsanæmi (Bilirubin, LDH)
- Specifikke anæmier
 - Jernstatus
 - ~~(S-Jern)~~ (nb: **bør ikke tages rutinemæssigt**, da den ikke giver nogen ekstrainformation, som ferritin, og hgb analyse ikke giver)
 - Generelt:
 - Prøve bør tages fastende om morgenen, hvor værdi er højest (da der er stor døgnvariation)
 - Lav ved inflammation og forøges ved svær leverskade
 - **S-Ferritin** (Mål for størrelsen af jerndepoterne (godt parameter for jernmangel))
 - Generelt
 - Nb: akut fase reaktant
 - **Lave værdier hos pt med anæmi er DIAGNOSTISK for jernmangel (dvs enten jernmangelanæmi eller kronisk sygdomsanæmi), men høje værdier udelukker IKKE jernmangelanæmi (dog ikke sandsynligt ved meget høje værdier)**
 - Høje værdier
 - Let/moderat (AMI, alkoholforbrug, sekundæranæmi)
 - Meget høje (AML, leverpåvirkning (toxisk, hepatitis, galdeobstruktion, c.hepar); transfusionssiderose/hæmokromatose)
 - **Lav (diagnostisk for jernmangel!)**
 - S-Transferrin (transportprotein for jern = mål for jerntransport)
 - Høje værdier: **Jern mangel**, østrogenpåvirkning
 - Lave værdier:
 - Proteintab (-ose syndromerne (CHF, gastrose, nefrose))
 - **Til tider anæmi ved kronisk sygdom**
 - **Transferrin receptor** (mål for cellens jernbehov) = skelne mellem jernmangel anæmi og anæmi ved kronisk sygdom
 - Anvendes til at skelne mellem jernmangelanæmi og anæmi som følge af sekundær kronisk sygdom (da de ellers er ens på MCV, ferritin og transferrin)
 - **Normal: Sekundær anæmi til kronisk sygdom (kroppen har automatisk lukket ned for jern, så evt bakterier ikke får mulighed for optag)**
 - Lav: Aplastisk anæmi, hæmokromatose (kompensatorisk)
 - **Høj: Jernmangel (kroppen kompenserer ved at have så mange receptorer ude som muligt)** , Doping med EPO
 - Megaloblastær anæmi

B12-mangel

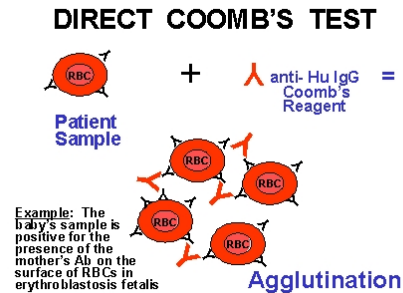
- Homocystein ↑ (eller normal)
- Methylmalonat ↑
- Cobalamin ↓ (ofte)

VS.

Folatmangel

- Homocystein ↑
- Methylmalonat normal
- Folat ↓ (eller normal)

- Usikre parametre
 - Cobalamin (B12) – hvis meget lav, så er diagnosen sikker, men ofte ikke
 - Erythrocyt-folat – hvis meget lav, så er diagnosen sikker, men ofte ikke; falder først efter 4 mdr efter folatmangel er igangsat; B12 mangel kan inducere forhøjet S-folat; tarmsygdom/eukæmi/hæmolytisk anæmi kan alle give nedsatte værdier
 - Sikre parameter
 - (Homocystein)
 - **Methylmalonat**
- Specifikke tests
- **Coombs test (autoimmun hæmolytisk anæmi)**



- Direkte: Forudsat at pt har et autoantigen, der coater deres RBC'er, så vil tilsætning af coombs-reagens (indeholdende antistoffer der specifikt går efter det autoantistof, der binder RBC'erne), føre til, at der er binding til autoantistofferne og således agglutination
- Elektroforese
 - Seglcelleanæmi
 - Thallasæmi
- Knoglemarvsbiopsi (mistanke om malignitet)

Blødningsprøver

Generelt: Man skal altid kigge på det kliniske billede + sammenholde ALLE prøverne sammen for at finde diagnosen

- Thrombocytter (mistanke om primær hæmostase eller myeloproliferative sygdomme!)
 - **↑ Thrombocytter (thrombocytose)**
 - **Årsager (IIC = Inflammation, Infektion, Cancer)**
 - **Inflammation / Infektion (reaktiv)**
 - **Cancer (MPS) – se denne (proliferativ)**
 - **↓ Thrombocytter (Thrombocytopeni)**
 - **Årsag (Nb: blødningstilstand som hverken er faktormangel eller trombocytmangel = Dysfunktionelle trombocytter (vWF-mangel, etc))**
 - Mangeltilstand (thrombocytopeni)
 - Øget destruktion/forbrug
 - Blødning
 - **Infektion (DIC, HUS/TTP)**
 - **Autoimmun (HIT, ITP)**
 - **Malignitet**
 - **Sekvestrering (hypersplenisme)**
 - Nedsat produktion (knoglemarv problemer etc)
 - Knoglemarvsproblem (malignitet)
 - Aplastisk anæmi
 - Myelodysplastiske sygdomme

- Kronisk lever problem
- Medfødt problem
- Grænserne og hvornår skal der gives trombocytter



- Under 10 mia/L (JA!)
 - Frygt for spontan/akut blødning (**særligt hjerneblødning, som man ikke kan dekompensere!**)
- Over 50 mia/L (NEJ! Næsten aldrig)
 - Undtagelser
 - **Akut blødning**
 - Syge trombocytter (Trombocytopeni/trombasteni og hæmofili)
- Mellem 10-50 mia/L (grey area)
 - Svær/akut blødning (x1 blodvolumen)
 - Profylaktisk ved operativt indgreb af trombocytopeniske patienter (under 50 mia/L)

- APTT (intrinsic pathway)
- INR (PT) / faktorer = samme måling bare forskellige metoder (extrinsic pathway) – begge anvendes til at tjekke for koagulationsdefekter
 - INR: International normalized ratio (kontrol af AK-behandling – normal ; terapeutisk interval: 2-3 (mekanisk hjerteclap 2,5-3,0)
 - Faktorer: relativ stofkoncentration (100 % er det samme som en lav INR, 0 % er det samme som en høj INR = blødningsrisiko)

Præsentationer

Abnorme blodprøver

- (se også klinisk biokemi for detaljer)
- Generelle tankegang:

	Reaktiv / fysiologisk mekanisme	Neoplasi
Mangeltilstand (nedsat værdi) <ul style="list-style-type: none"> - Produktionproblem - Destruktionsproblem 	<ul style="list-style-type: none"> - Hvide blodceller: leukopeni (infektion med EBV, HIV) etc - Rødt blodbillede: Anæmi - Trombocytter 	<ul style="list-style-type: none"> - Akutte leukæmier (= danner blaster i stedet)
Proliferativ tilstand (øget værdi)	<ul style="list-style-type: none"> - Hvide blodbillede (infektionsbetinget fysiologisk stigning; polyclonalt billede – nb: visse infektioner kan føre til neoplasi fx EBV ; Jernmangel anæmi ; inflammatoriske sygdomme (rheuma + tarm) - Trombocytter 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymfoproliferative sygdomme (monoclonalt billede) - Myeloproliferative sygdomme - Trombocytter

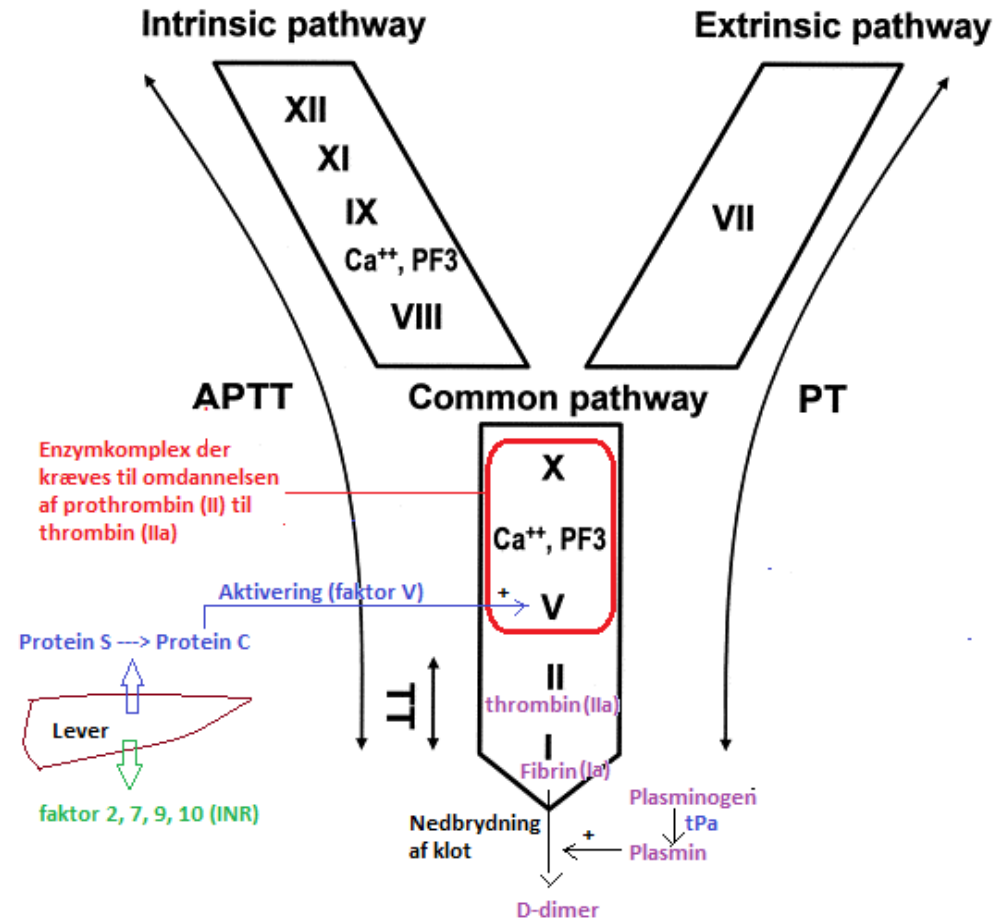
		Røde og hvide blodbillede						Anæmiprøverne									
		Blødningstal						Basale			Specifikke						
		APTT (intrinsic)	INR (ekstrinsic)	Thrombocytter	Leukocytter	Hgb (Tx: stiger 0.5 pr uge)	Andet (LDH /urat /Ca2+ /kreatinin)	MCV	Reticulocytter	MHCH	Ferritin	Transferrin	Jernreceptor	Folat/B12	Homocystein	Metylmelatonin	
Myeloide (AML + MPS + MDS) Lymfoid (spektrum aft efter celle = ALL, CLL, NHL, MM) A (alle cellelinjer), B (Basofili), E (eosinofili), N (neutrofil) Grøn = kan give pancytopeni Rød = særlig vigtigt omkring denne sygdom MAHA: Mikroangiopatisk Hæmolytisk Anæmi MB: Megaloblastær Anæmi	Underopdeling																
	Akut (AML / ALL)			↓	↑/↓	↓	↑ LDH (ALL) ↑ Urat	N	Blast celler								
	Kronisk (CLL, CML)			↑	↑↑↑ (CML, CLL); B	↓	↑ LDH (ALL) ↑ Urat CML: Ph+ = ABL:BCR; ve.forskydning	N	Blast celler								
Myeloide	ET (nb: kan give blødning og koagulation)			↑↑↑	N (↑)	N (↑)	JAK2 50 %, 30 % præ-MF										
	PV			↑	↑/↑↑	↑↑	JAK2 100 %										
	MF			↓/(N/↑)	↑↑/↓	↓↓ (splen)	JAK2 50 %, Ve.forskydning, Marvfibrose	N									
	MDS			↓	↓	↓		↑ (MB)								N	
Lymfoide	HL			-	-	(↓)	Reed-sternberg celler; ↑LDH										
	NHL			↓	↑/↓	↓	Diverse tumormarkører, ↑LDH										
	MM					↓	M-komponent; urin: Bence Jones										
Blødningstendens: - Thrombocyt dysfunktion / Thrombocytopeni (Destruktions >< produktions = knoglemarv problem) = perifere blødninger - Faktormangel (hereditær/erhvervet) = dybe blødninger	Thrombocytopeni (destruktions) - Obs ASA - MAHA (mikroangiopatisk Hæmolytisk Anæmi = smear → "schistocytter")	DIC (klinisk diagnose) - Svær grundlidelse - Kan være kompenseret / ukompenseret	↑/(N)	↑/(N)	↓↓		↓ (MAHA)	↓Fibrinogen, ↑D-dimer, ↓ Faktorer									
		TTP/HUS (stor variation) - E.coli infektion			↓↓		↓↓ (MAHA)	↑↑↑ LDH, (krea)									
		HIT (dage efter heparin)		N	↓		↓	HIT-prøver + antistofpåvisning									
		ITP			↓		↓										
	Faktorproblemer	Arvelige (Hæmofili A, B, vWF)	↑↑	N	N			Faktor analyse + genetik									
	Erhvervede (malabsorption, Vit K mangel, alkoholisme/lever)	↑↑	N	N													
Anæmi	Destruktions (hæmolytiske) - ↑ Reticulocyt - ↓ Haptoglobin - ↑ LDH - ↑ bilirubin - S-Fe (nytteløs)	AIHA				↓	Coombs +; ↑↑ bilirubin	N/↑	↑								
		Membrandefekter/ Enzymdefekter					↓	Osmotisk test/ gen test	N/(↑)	↑		↑ (HS)					
		Thallasæmi					↓	Elektroforese	↓	↑							
		Segicelleanæmi					↓	Elektroforese	N	↑							
	Produktions prob. - ↓ Reticulocyt	Jernmangel					↓	-	↓	N/↓	↓		↑	↑	↓		

	- ofte ↑LDH	Kronisk sygdom (særligt kronisk inf)				↓		↓	N/↓	↓		↑	N	↓			
		B12			(↓)	(↓)	↓	↑ LDH	↑ (MB)	↓					↓	↑	↑
		Folatmangel					↓	↑ LDH	↑ (MB)	↓					↓	↑	N
		Anaplastisk Anæmi			↓	↓	↓		N	↓							

- Typiske præsentationer (og det man skal tænke)

- Anæmi:
 - + Leukocytose: Kronisk leukæmi (ellers AKS anæmi)
- Pancytopeni
 - Årsag (alle med M: MF, MM, Megaloblastær anæmi, MDS, Mb waldenstrøm, Marvcarcinose + Leukæmi + NHL/HL)
 - 1) Pancytopeni: Megaloblastær anæmi (MDS, B12, Folat), Akut leukæmi (AML/ALL), MF, Lymfomer (NHL/HL), Paraproteinæmierne (MM, Mb Waldenstrøms); Marvcarcinose (= indvækst): AA
 - 2) Pancytopeni + ↑ LDH (tegn på stort celle turnover!): Megaloblastær anæmi (MDS, B12, Folat), Akut leukæmi (AML/ALL), MF, Lymfomer (NHL/HL), Paraproteinæmierne (MM, Mb Waldenstrøms); Marvcarcinose (= indvækst)
 - Dx:
 - Knoglemarvsbiopsi (Flowcytometri + krosomanalyse + IHC)
 - Bloodsmear (IHC)
 - Anæmi-pakke
 - Evt CT thorax/abdomen
- Thrombocytter (mistanke om primær hæmostase eller myeloproliferative sygdomme!)
 - ↑ Thrombocytter (thrombocytose)
 - Årsager (IIC = Inflammation, Infektion, Cancer)
 - Inflammation / Infektion (reaktiv)
 - Cancer (MPS)
 - ↓ Thrombocytter (Thrombocytopeni)
 - Årsag (Nb: blødningstilstand som hverken er faktormangel eller thrombocytmangel = Dysfunktionelle thrombocytter (vWF-mangel, etc))
 - Mangeltilstand (thrombocytopeni)
 - Øget destruktion/forbrug
 - Blødning
 - Infektion (DIC, HUS/TTP)
 - Autoimmun (HIT, ITP)
 - Hæmatologiske maligniteter
 - Sekvestrering (hypersplenisme)
 - Nedsat produktion (knoglemarv problemer etc)
 - Knoglemarvsproblem (malignitet)
 - (Leukæmi, MDS, NHL, MF, AA)
 - Kronisk lever problem
 - Medfødt problem

Pancytopeni



Thromboser (Thrombocytose) (hyperkoagabilitet)

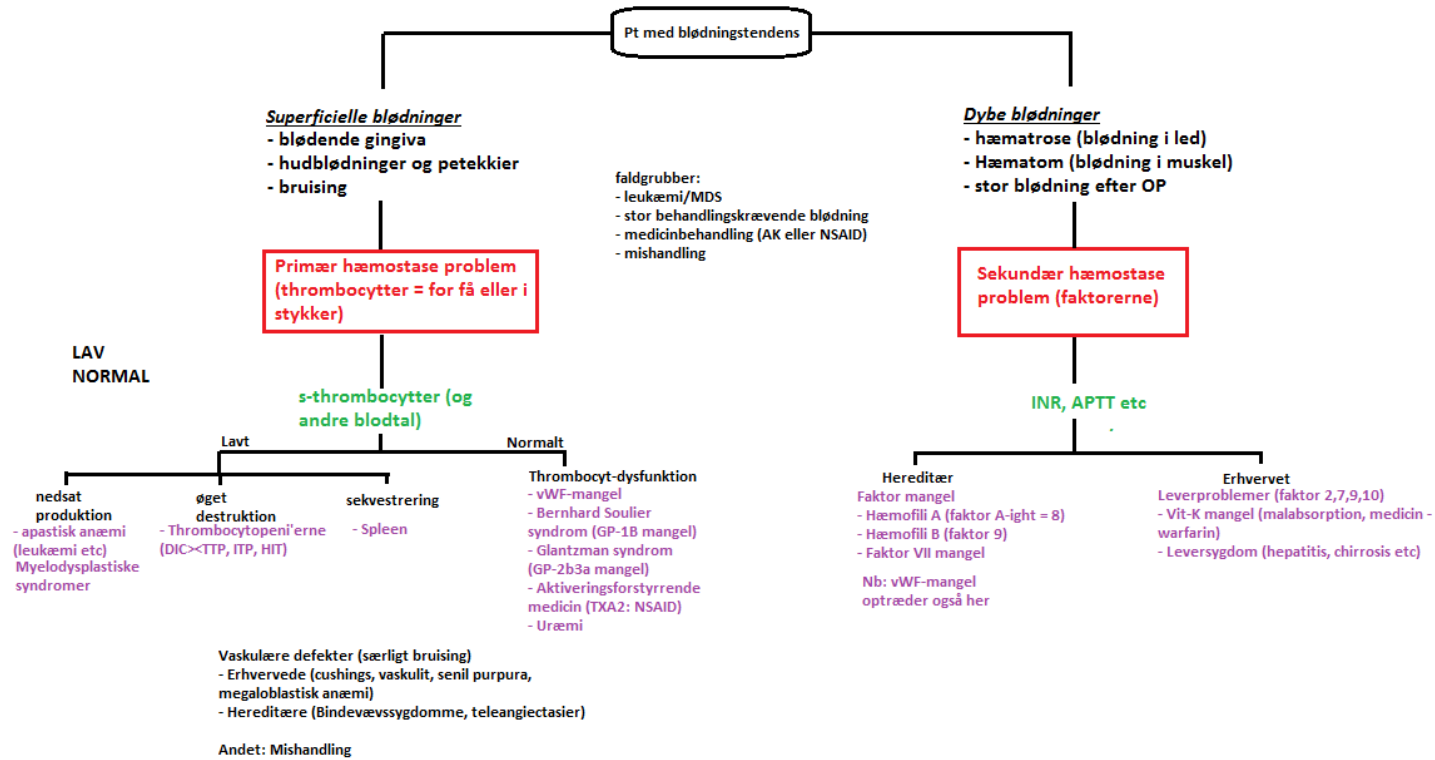
- Generelt
 - o Additiv effekt, hvis man har flere (fx P-piller + faktor V leiden) → De fleste ved ikke, at de har en sådan tilstand, før de kommer ud for en hyperkoagel situation, der gør dem meget sårbare (fx p-piller, infektion etc)
- Årsager
 - o Primære
 - Hereditære
 - Mutationer
 - o Faktor V leiden (= faktor V er altid "tændt", da den bliver uafhængig/autonom overfor protein S/C)
 - o Prothrombin mutation (mere aktiv)
 - Defekter/mangel-tilstande
 - o Protein C / S (i effekt det samme som faktor V leiden) – nb tegningen er forkert (protein S/C er antikoagulerende, og uden dem, får man thrombofili)

- Anti-thrombin defekt (stopper normalt thrombin)
 - Erhvervede
 - **SLE (Anti-phospholipid antistof syndrom)** → (spontan abort, thrombocytopeni ELLER arterielle/venøse thromboser)
 - Sekundære (risikofaktorer)
 - Iatrogen (P-piller – særligt, hvis man har en af de primære oveni – oftest faktor V leiden)
 - Sygdom
 - Cancer (særligt pancreas, ovarie, GI, lunger); AFLI, Ødem/stase sygdomme(CHF, nefrotisk syndrom), SLE
 - Fysiologisk
 - Graviditet (og 2 måneder post-partum); Immobilitet; Post-operativ, fly;
 - Traume (dog ofte modsat – jo mere traume, des mere HYPO-koagulabilitet)
- Pt
- VTE (venøs thromboembolisk sygdom) (se også hjerte-note)
 - Patologisk (thromboser forskellige steder):
 - Hyppige
 - DVT + post-thrombotisk syndrom (30 % af alle DVT'er)
 - PE
 - Sjældne (thromboser mærkelige steder)
 - Lår DVT (dog vigtig! → den der oftest giver PE)
 - Intra-abdominal thrombosis (fx budd-chiari syndrom)
 - Thromboser mærkelige steder (arme, v. mesenterica, cerebrale vener etc)
 - Iatrogen:
 - Warfarinbehandling (længere varende behandling af svær sygdom) → intercranial blødning
 - Heparin terapi (akut terapi fx protein C mangel ved fødsel) → massiv blødning (ofte indre post-OP; hæmodialyse)
 - Familiehistorie med DVT/PE (og andre risikofaktorer – nb: adskil arterielle og venøse risikofaktorer)

Blødningstendens

- **Årsag til blødningstendens / tankegang!!!**
 - **Thrombocytproblem (primær hæmostase)**
 - **Mangeltilstand (thrombocytopeni)**
 - **Øget destruktion/forbrug**
 - **Blødning**
 - **Infektion (DIC, HUS/TTP)**
 - **Autoimmun (HIT, ITP)**
 - **Malignitet**
 - **Sekvestrering (hypersplenisme)**
 - **Nedsat produktion (knoglemarv problemer etc)**
 - **Knoglemarvsproblem (malignitet)**
 - **Aplastisk anæmi**
 - **Myelodysplastiske sygdomme**
 - **Dysfunktionelle thrombocytter (vWF-mangel, etc)**
 - **Faktor-problem (sekundær hæmostase)**
 - **Hereditære (hæmofiliere, vWF)**
 - **Erhvervede (lever, vit K)**

- Udredning (Dx)



- Anamnese
 - Superficiel blødning (primær hæmostaseproblem = thrombocytproblem) >< dyb blødning? (sekundær hæmostase = faktorproblem)
- Objektiv
- Paraklinisk
 - Blodprøver (screening test)
 - For primær hæmostase / thrombocyt problem
 - Thrombocytalt (se klinisk biokemi)
 - Lavt (se årsager herover)
 - Normalt (hvis også prøverne for sekundær hæmostase er normale, må man tænke på de sjældne ting indenfor 1. hæmostase = dysfunktion af thrombocytterne)
 - For sekundær hæmostase / faktorproblem (erhvervet – lever, malabsorption, vitaminmangel >< arvelig)
 - INR + koagulationsfaktorer (extrinsic pathway)
 - INR: måler tiden det tager for blodet at størkne (effektiviteten af faktor II, VII, IX, X)
 - Normal: 0,8-1,2 (højt = blødningstendens)
 - Ved behandling med maravan: 2-3
 - Koagulationsfaktorer: mængde af faktorer i blodet – måles i relativ procenttal (= normal 100%)
 - Lavt: blødningstendens
 - APTT (Activated partiel thromboplastin tid) → intrinsic pathway
 - Andet:
 - Ved akut blødning kan man udføre en TEG (se blodtypeserologi)

- Ved mistanke om malignitet (Knoglemarvsbiopsi, smear)
- Rødt + hvidt blodbillede

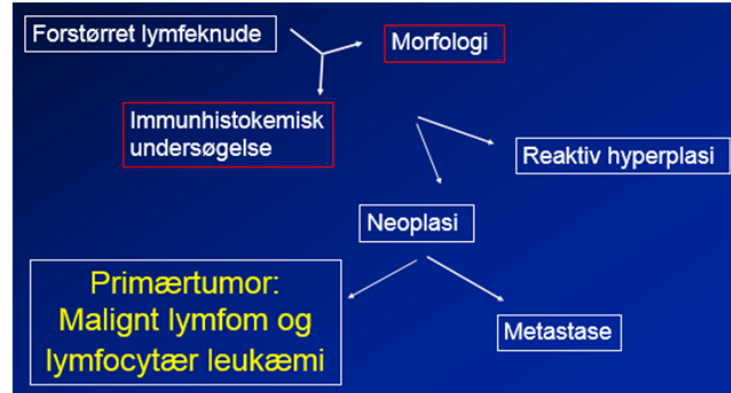
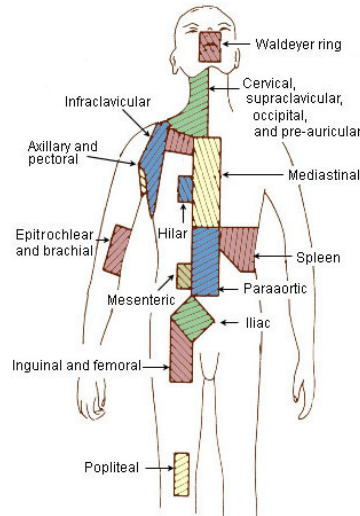
Organomegali og lymfadenopati

- **Lymfadenopati** (se også "ukendt primær tumor" under onkologinoten)
 - o Essens/tankegang (lokal > systemisk + øm > uø m):
 - Lymfeknudetyper (klinisk)
 - Dem vi kan se (hoved, hals, lyske)
 - Dem vi ikke kan se (abdominale, thorakale) → Derfor vi tager CT abd/thorax
 - Årsager til lymfeknudesvulst (**IIC = Infektion, Inflammation, Cancer**)
 - **Reaktiv (ø m)**
 - o **Infektion**
 - Systemisk lymfadenopati (CMV, HIV, EBV etc)
 - Lokal lymfadenopati (alle infektioner)
 - o **Inflammation**
 - Non-granulomatøs (RA, SLE etc)
 - Granulomatøs (TB, sarkoidosis)
 - **Neoplas (uø m, hå rd)**
 - o **Sekundær (oftest unilateral, non-systemisk!)**
 - Lokal indvækst (ØNH cancer oftest)
 - Fjernmetastaser (Ukendt primær tumor (CUP) eller anden cancer)
 - o **Primær cancer (oftest bilateral – nb: da lymfom er en systemisk cancersygdom virker TNM ikke her, da den ikke "metastaserer", men pr def findes i hele kroppen)**
 - Lymfom > leukæmi
 - Hyppighed
 - **Symptomer (de hyppigste er reaktive/ lokale / ø mme / blø de lymfeknuder >> de sjældne = cancer er uø mme / hå rde / universielle)**
 - Kronologisk (hyppigst først): Lokal infektion > Systemisk infektion (EBV, CMV, Toxoplasmosis, Chlamydia, Syfilis, TB) + akut HIV > Inflammation (RA, SLE, Sarkoidose) > Malignitet (sekundær lokal metastase + primær lymfom > sekundær CUP)
 - Typer / tankegang (skemaet herunder)

	Ø m / reaktiv hyperplasi (infektion>malignitet)	Uø m / neoplas (malignitet>infektion) -> CLL/ NHL / metastaserende CUP ; Sarkoidose
Lokal lymfadenopati	Infektion (de fleste infektioner)	Malignitet - Sekundær cancer (lokalindvækst > CUP/fjernmetastase) - unilateral >> lymfom (bilateral) - Inflammatoriske tilstande (sarkoidose)
Systemisk lymfadenopati	Infektion - Viral: HIV, CMV, EBV, TB Inflammation - Sarkoidose	Malignitet (bilateral) - Primær (malignt lymfom / lymfocytær leukæmi) >> Sekundær (Metastase = primær-tumor-jagt – se onkologi-note om CUP / Ukendt primær tumor) - Inflammatoriske tilstande (sarkoidose)

- o Udredning
 - Essens (herover) + /- b-symptomer?
 - **Ved fund af lymfeknudesvulst**
 - Anamnese / grundig objektiv undersøgelse (lyske, axil, hals lymfeknuder (overfladiske lymfeknuder) + cancertegn etc)
 - Paraklinik
 - o Billedediagnostik (evt UL, CT abd/thorax + MR hoved/hals, columna, bækken + evt CXR)
 - **Altid: CT abd/thorax (for at visualisere de lymfeknuder, man ikke kan palpere)**
 - o Blodprøver (inkl. Relevante tumormarkører – se disse under onkologinoten)

- Biopsi: **grovnålsbiopsi** (helst, da denne er diagnostisk, og kan anvendes til immunhistokemi) – alternativ er fin nålsbiopsi (hvorefter, hvis der findes suspekter celler, man enten grovnålsbiopterer, eller operativt fjerner hele knuden til histologi)



• Videre udredning:

- A) Primærtumor → videre udredning og igangsættelse af behandling (se lymfom)
- B) Sekundærtumor uden man har fundet primær tumor (CUP / ukendt primær tumor) → lede med lys og lygte efter primær cancer (PET/CT, skopier af alle slags etc), da disse pt'er dør hurtigt
 - **Klinisk tankegang: ALDER + KØN + LOKALISATION** (af metastasen – ofte ligger canceren i regionen, hvis det er lymfespredning – dog kan det være hæmatogen)

CUP	Børn	Unge år		Voksne	
		Mand	Kvinde	Mand	Kvinde
Lunge	Ews (knogle), GCT(genitalia), Wilms tumor(nyre)	Osteosarkom, EWS(knogler)	Do	GI, PB, Nyre, Prostata	Mamma, GI PB, Ovarier, Nyre,
Liver	GCT(genitalia) neuroblastom (hjerne) Wilms tumor(nyre)	Melanom, hud	Do	GI, PB, Genitalia (seminom),	Do
Hjerne		Melanom, hud	Do	Lunge, melanom, nyre, GI, PB	Gyn, lunge, bryst, melanom, nyre, GI, PB
Knogle	Neuroblastom (hjerne)		Cervix	Prostata, lunge, bryst, thyroidea, nyre	Lunge, bryst, thyroidea, nyre

spredning, og potentielt fjernmetastase) – kombiner disse 3 ting, og man ved oftest, hvor man skal lede først/mistænke til lokalisering af primær cancer

- Fx
 - Ung + kvinde + halsmetastase → tænk: melanom eller thyroidea ; gammel + mand + knogler → c.prostatae ; gammel + mand + halsmetastaser → lymfom, c.pulm, c.ØNH (specielt hvis alkohol/ryge anamnese)
- Patologernes / histologi tankegang (endelig og vigtigste diagnostiske redskab!!!):
 - Vækstmønster, vævstype etc

- Nb: Adenocarcinom lignende celler i CUP = alle væv, der har kirtler (**lunger, GI, mammae** + thyroidea, nyre, ovarier, uterus, galdeveje etc)

- → udredningen skræddersys således efter biopsisvaret
 - Std: PET/CT, blodprøver (tumormarkører fuldt sæt – se onko note)
 - Specifikt (undersøgelser, man normalt vil vælge alt efter type af cancer): gyn (GU), c.mammae mistanke (trippeldiagnostik etc), oesophagus (gastroskopi)

- Splenomegali

○ Generelt:

- Funktion:
 - "Blodets lymfeknude" (= filtrerer patogener i blodet fra)
 - Reticulo-endotheliale system (sammen med makrofagerne den huser) → fjerner gamle blodceller (og undgår bl.a. derved intravaskulær hæmolyse)
- Forstørrelse:
 - Oftest forstørres splen / milten pga kompensatorisk reaktion på en tilstand (hæmolyse, knoglemarvsinfiltration ved MF etc) → den kliniske vurdering beror på anamnese/obj sammenholdt med graden af splenomegali (nb: nogle tilstande giver altid splenomegali, men lille eller stor, imens andre tilstande måske sjældent giver splenomegali, men i så fald en grel type)
 - Problem ved splenomegali:
 - **Overfunktion ("hypersplenisme")**: En forstørret milt fjerner for mange af blodets formede elementer (resulterende i Thrombocytopeni>>anæmi (hæmolyse)/leukocytopeni)
 - **Mass-effekt**: størrelsen kan forstyrre/generere pt (= kan ruptere = død)
- Hyppigste årsager / tanker:
 - **Infektion** (malaria, EBV/CMV, leishmania)
 - Stase (akut/kronisk)
 - Hæmolyse
 - Aflejrings sygdomme
 - **Neoplas**i (særligt hæmatologiske cancere = kolonisering af milten = CML, MF, hårcelleleukæmi)

○ Dx

- Symptomer
 - Smerte under ve. kurvatur
- Obj / inddeling
 - Massiv splenomegali (1000 g – går ned i imod pelvis og er tydelig palpabel)
 - Malignitet: CML, CLL, Hår-celle-leukæmi, lymfom
 - Infektion (parasitær): malaria, leishmaniasis, trypanosomiasis
 - Andet: primær splentumor, gauchers disease
 - Moderat splenomegali (500-1000 g – går ned under kurvaturen og kan føles dér)
 - Alle overstående
 - Maligniteter: Akutte leukæmier (inkonstante alt efter fase) ;
 - Blodsygdomme: Autoimmun hæmolytisk anæmi, Hereditær sfærocytose, Thallasæmi (major), Megaloblastisk anæmi
 - Infektion/inflammation: TB, amyloidosis, sarkoidosis etc
 - Obstruktion: Portal hypertension
 - Mild splenomegali (<500 g – kan mærkes indenunder ribbenene)
 - Inf/inflammation: Splenitis, EBV (mononukleose), andre infektioner/infl. Tilstande

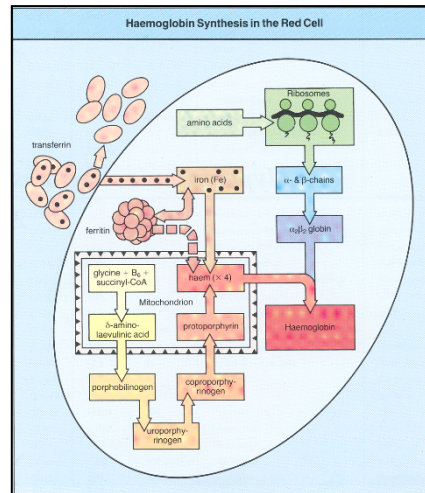
○ Tx

- Splenectomi (altid opveje fordele og ulemper)
 - Komplikation: infektionsrisiko
 - Tx:
 - Vaccination (pneumokok udvidet, Hæmofilus influenza, meningitis), altid gå med "splenectomikort") = før OP + hvert 5. år
 - Nb: Man vil aldrig splenectomere børn under 8-10 år, da deres immunsystem endnu ikke er veludviklet nok (= udvikler pneumokoksepsis!!!) ><
 - Aggressiv antibiotika ved sygdom (særligt fra øvre luftveje)
 - Skal gå med kort i pungen, hvor der står, at de er splenectomeret

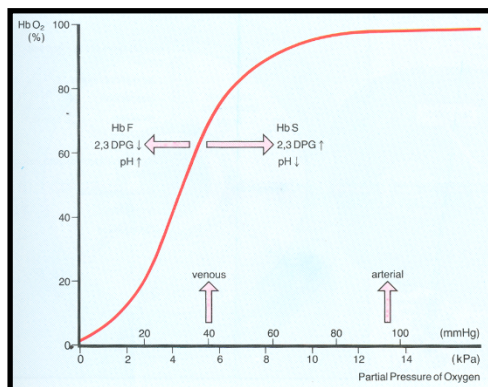
Sygdomme

Anæmi

- Fysiologi (RBC):

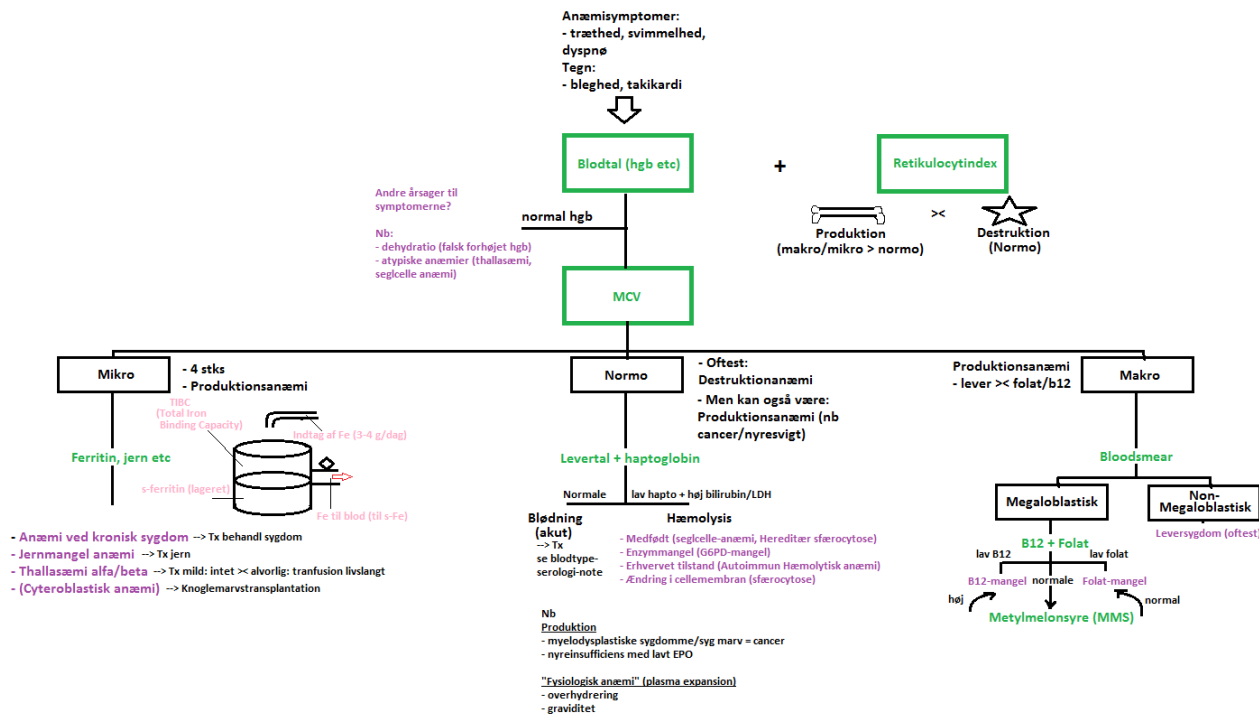


- o Den røde blodcelles liv (VIGTIGT ift forståelse af anæmi):
 - **Produktion** (1-2% pr dag): (se hæmatopoiesen) EPO og interleukiner gør, at den fælles stamcelle udvikler sig i RBC retning, og opbygger hæmoglobin i sig efterhånden som den gennemgår de forskellige erythroblast-stadier Reticulocytten er den første RBC i blodet (har mere mRNA, men ingen kerne). Starter 120 dage cyklusen – og vil med tid blive egentlig RBC. Når den røde blodcelle endelig er moden, har den smidt sin kerne og afhænger helt af glykolyse (dette gør, at den er modtagelig overfor visse genetiske fejl i glykolyse OG kan ikke forsvare sig imod oxidativt stress (G6P-anæmi))
 - Hgb består af:
 - o Hæm: dannes ved hæm-syntesen (enzymfejl giver porphyri'er), og kræver ellers
 - Fe²⁺ (jern – jernmangel anæmi).
 - Folat (mangel ved fx alle hæmolysen, da Fe²⁺ genbruges, og B12 er i massetal, er folat "det svageste led")
 - B12
 - o Globin: (består i voksenlivet af $\alpha\alpha/\beta\beta$ (HbA) – børn har anderledes kæder (HbF) → sygdomme i dette system kaldes "hæmoglobinopater" (seglcelleanæmi/thalassæmi)
 - Produktion af RBC styres af mængden af materialerne herover, samt:
 - o EPO (EPO stiger fysiologisk i respons til lavt oxygen (fx bjerge, hjertelungesygdom, dehydrering/hypovolæmi og lavt hgb (Anæmi))
 - **Destruktion** (1-2% pr dag):
 - Extravaskulær hæmolyse (Reticulo-endotheliale system (milt/makrofag = ordnet → RBC'er fjernes efter 120 dages circulation – enhver tilstand der gør, at cellerne dør tidligere end 120, kaldes "hæmolyse" – hvis kompensationsmekanismerne ikke er gode nok/hæmolysen er for stor, vil dette forårsage anæmi ("hæmolytisk anæmi")):
 - o Hæm nedbrydes til biliverdin og siden til bilirubin → konjugeres og udskilles via galden til tarm/urin (farvning af fæces/urin)
 - o Fe²⁺ optages af transferrin og genbruges;
 - o Globin optages og genbruges
 - o Folat og B12 tabes (folat der dog limiting factor!, da vi ikke har så store depoter af dette)
 - Intravaskulær hæmolyse (patofysiologisk)
 - o Det giftige hæm optages af haptoglobin (nedsat ved hæmolytisk anæmi (både intra og extra)
- o Hgb dissociationskurven



- Jo mere ilt Hgb binder, des nemmere er det at binde nyt (derfor vil man helst ikke have, at SAT / x-aksen, kommer under 92 %, da det derfra er sværere at hale ind)
 - Kurven kan skifte til en tilstand, så binding bliver lettere i tilfælde af "træning" (hypoxi, lav pH) + 2,3 DPG (produceret af RBC)
 - De to pile på x-aksen indikerer, at blodet fra vene til arteriesystemet cirkulerer imellem disse to punkter
 - Nb: Der er genetiske variationer i kurven (derfor kan det for nogen være normalt at have en iltmætning på 80 %, når der er max bundet ilt (max pO2))
 - **Kompensationsmekanismer** (afhængigt af, om anæmi er akut eller kronisk udviklet, vil kroppen være i stand til at kompensere → ved kronisk anæmi, hvor kroppen har tid til at kompensere, vil anæmien være meget mindre symptomatisk, og derfor ofte opdages sent)
 - 2,3-DPG (produceret af RBC)
 - Øget iltekstraktion fra væv
 - Ændret gennemblødning (sympatikus: aflukker kar til mindre vigtige organer (fx til hud → blegthed!!!, mave/tarm, nyre = anuri)
 - Øget minutvolumen (CO), da hjertet øger sit slagvolumen (**Tachicardi**)
- **Pathofysiologi** (<http://www.youtube.com/watch?v=PTR8awxuDCo&list=UUUejq2u5hnXgES7mBRay8lg>) -> EKSTERM VIGTIG VIDEO
 - Enhver type af anæmi sker som følge af enten
 - Høj destruktion (reticulocytosis=↑reticulocytter)
 - Typer
 - Blødning (kronisk) – Fe2+ mangel
 - Hæmolyse (død af RBC før 120 dage) –
 - Extravaskulær (makrofagstyret)
 - I starten (timer/dage): **lav haptoglobin, høj LDH, Høj bilirubin (indirekte)**
 - Kronisk (dage til uger/år): folatmangel (pga erythroid hyperplasi), bilirubin-galdesten (= giver blandet hyperbilirubin, hvis obstruktion)
 - Intravaskulær (samme billede som extravask + undtagelserne herunder:)
 - I starten: forskel fra extravaskulær = haptoglobin kan ikke følge med = frit Hgb i blodet → filtreres og reabsorberes i nyren; udskillelse sker, hvis filtration>reabs kapacitet (urinstix positiv for blod selvom hgb og hæmosiderin) → kan lede til ATIN
 - Kronisk: **Fe2+ tab (+ alt det andet)**
 - Forløb:
 - I starten: Nyren mærker hypoxi (pga lav Hgb), og danner EPO → Dannelse af flere nye RBC'er (reticulocytter) - abnorm høj EPO sætter så meget fart på hæmopoiesen, at reticulocytterne har endnu højere mRNA end normalt (= "stress reticulocytter" = ↑ Reticulocytter / "**Reticulocytose**"), og evt udsendes også forstadier i blodet (RBC'er med kerner og med lav hgb = blå = "**polychromatophil**")
 - Længerevarende: EPO vil (som alle andre hormonpåvirkninger af et organ) inducere end hyperplasi (erythroid hyperplasi) i marven (hvilket øger kravet til folat)
 - Lav produktion (marv/nyre problem – ↓ reticulocytter) = samme forløb som hæmolyse (nyren responderer til hypoxi og marven modtager responset → fejlen ligger i en af de to områder)
 - **Nyreproblem** (manglende EPO): kroppen kan ikke kompensere → Dx: Uræmi tegn (azotæmi)
 - **Marvproblemer** (tænk fysiologi: hvad kræver RBC for at dannes?)
 - 1) Abnorm hgb-produktion (→ Dx: RBC cytoplasma er småt/ser skrumpet ud pga lav hgb = microcystisk anæmi/ineffektiv erythropoiese = lav MCV, evt lavt Fe2+)
 - Hæm problem: porphyri
 - Globin problem: Thallasæmiasis
 - Fe2+ problem: mangel (hyppig) (enten primær eller sekundær pga kronisk inflammation/sideroblastisk anæmi)
 - 2) Abnorm RBC maturation

- Perfusionen af organerne og O₂/CO₂-skiftet afhænger af CO x hgb
 - Hgb niveauet (se evt blodtypeserologi-delen herover)
 - CO (cardiac output) – en ung atlet vil bedre kunne kompensere for en anæmi (lavt hgb), fordi HR kan komme op meget hurtigt
 - Unge atletiske typer: høj HR og takikardi (eller asymptomatiske nb: 37 % er)
 - Ældre, CHF, KOL, AMI pt'er: meget mere modtagelig overfor anæmi (og tegnene er tydeligere)
 - Objektiv u.s (anæमितegn : tachicardi, dyspnø, bleghed, træthed, høj puls)
 - Paraklinik
 - Blodprøver (initial vurdering)
 - Hgb + MCV/MCHC (evt retikulocytal)
 - P-ferritin (fordi jernmangel anæmi er så hyppig)
 - S-B12/S-folat (evt Metylmelonat CoA, for at skelne mellem de to)
 - Senere
 - Hæmolyseprøver
 - ↑Erytropoiese (kompensation pga EPO):
 - ↑Retikulocytal, hyperplastisk marv, øget EPO
 - ↑Destruction (nb: man kan se, hvor længe man har haft hæmolysen, ved at tjekke om der er lav folat eller jern + komplikationer som fx galdesten)
 - ↑LDH, ↑Bilirubin, ↓Fe²⁺, ↓Haptoglobin
 - ↓Folat (B12 og Fe²⁺ recirculerer, men Folat kan sjældent følge med = alle hæmolysen får folatmangel)
 - U-hgb (frit hgb i urin) og p-hgb (frit hgb i blod)
- Alternativ udredning
 - Udredning (stil dig to spørgsmål)
 - 1) Hgb → MCV (hvilken type anæmi) → Specielle prøver indenfor hver af dem
 - 2) Er det
 - A) Produktionsproblem (marv)=oftest mikro /makro (sjældent normo, men i så fald nb: cancer!) eller



o B) Destruktionsproblem (øget turnover)= oftest normo

- Tx



Anæmi symptomer

OBS Svær iskæmisk hjertesygdom
 Akut alvorlig blødning



- o Akut/symptomatisk:
- o Årsagsspecifik (se skema)

Specifikke anæmier
 - Generelt

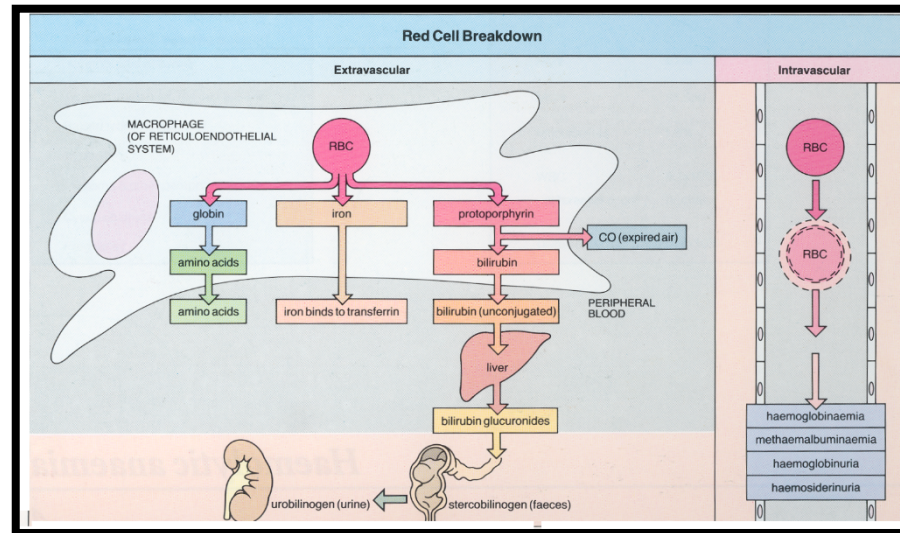
○ Opdeling (anæmi) – fed markering er de hyppigste i DK

- A) Produktionsproblem (↓Retikulytter)
 - Manglende EPO-produktion
 - Manglende reaktion på EPO
 - Substrat mangel
 - Jernstofsifte problemer (↓MCV↓MHCH)
 - **Fe2+-mangel (↓S-ferritin)**
 - Siderblastæranæmi
 - Megaloblastære anæmier (↑MCV, MCHC = N)
 - **B12 (↓S-cobalamin (B12), MMA) ; schillings test**
 - **Folat (↓S-folat)**
 - MDS
 - Cytostatika
 - Marvproblem
 - Knoglemarv (hypoplastisk marv)
 - AA (aplastisk anæmi)
 - Andre: Pure Red Cell Anemia
 - Sekundære anæmier (indvækst) / Invasion
 - **Anæmi ved kronisk sygdom** (Transferrin receptor = Normal >< jernmangelanæmi = høj)
 - **Hæmatologiske –peni-cancere** (MDS, MM, MF, lymfom, leukæmi) (påvirkning af andre cellelinjer = -peni/-cytose)
 - Nyreinsufficiens, hydronephrose
 - Leversygdom
 - B) Destruktionsproblem(↑Retikulytter)
 - Tab / Blødning
 - Akut (ingen ændring oftest!)
 - Kronisk (starter som destruktion, men bliver over tid til jernmangelanæmi)
 - Øget nedbrydelse (hæmolyse = cellerne dør før 120 dage)
 - Ekstracytært betinget (noget udefrakommende/erhvervet)
 - **Immunohæmolyse (AIHA)**
 - **Mikroangiopatisk hæmolyse (MAHA)**
 - Ekstravaskulær (miltsekestrening)
 - Leversygdom
 - Gift og infektioner
 - Intracytært betinget (arveligt)
 - Erythrocytmembrandefekter (**HS ↑MHCH** etc)
 - Enzymmangel (**G6P-mangel**, Pyrovat Kinase mangel etc)
 - PNH
 - Hæmoglobinopatiene (↓↓MCV)

- Karakteristika ved de enkelte overgrupper

- Hæmolytisk anæmi:

- Generelt:



- Fys: knoglemarven kan 8x sin produktion; hæmolyse er når blodcellerne overlever i under 120 dage – hæmolytisk anæmi er når man får symptomer fra dette (når knoglemarven ikke kan kompensere mere = ofte omkring levetid på 20 dage for RBC'erne)
- Opdelinger (kan opdeles på 2 måder)
 - Årsags opdeling (se herover)
 - Ekstracytært (erhvervet oftest)
 - Intracytært (arvelig oftest)
 - Klinisk præsentation / blodprøver
 - Ekstravaskulær (milt/makrofager: reticulo-endotheliale system)
 - Keypoints: Hyppigste årsag i DK
 - Typer: AIHA (milt tror det er bakterie med antistoffer), intramedullære (hæmoglobinopatiene, HS)
 - Intravaskulær (RBC dør i blodbanen)
 - Keypoints: opsamles af haptoglobin, men når dennes lave tærskel overstiges, vil hgb udfiltreres i urinen (og evt give nyreskade)
 - Typer: TTP
- Dx
 - Symptomer (Karakteristisk ved hæmolytisk anæmi)
 - **Anæmi**
 - Rød/porterfarvet urin (pga hæmolyse intra/ekstravaskulær, der overstiger haptoglobins kapacitet) – også ofte ifb sepsis
 - Frit hgb kan give nyreskade (ukendt mekanisme, og kræver, at der er meget!)
 - Frit hgb binder NO, og vil give karkontraktion (grundet manglende NO ved karene)
 - Nb: Særlig farlig bakterie vil give 100 % hæmolyse (clostridium Welchii) – Tx antibiotika
 - **↑ Bilirubin (= galdesten, ikterus)**
 - Nb: sammenlign med egen hånd + godt lys
 - Nb: klassisk præsentation: malign cancer i øje → øje fjernes, pt kommer gul år efter, men hvid i "glasøjet" (selvfølgelig) = hepatiske metastaser
 - Nb: FP ved carotenæmi (stort gulerodsindtag)
 - **Splenomegali (enten a) årsag til hæmolyse ("hypersplenisme"), eller b) reaktiv forstørrelse)**
 - Akut transfusionssyge: lændesmerter, feber, shock
 - Paraklinik (prøver at tage og deres karakteristiske udseende)
 - ↑ Erytropoiese (kompensation pga EPO):
 - ↑ Retikulocytal, hyperplastisk marv, øget EPO

- ↑Destruktion
 - ↑LDH, ↑Bilirubin, ↓Fe2+, ↓Haptoglobin
 - ↓Folat (B12 og Fe2+ recirculerer, men Folat kan sjældent følge med = alle hæmolysen får folatmangel)
 - U-hgb (frit hgb i urin) og p-hgb (frit hgb i blod)
- **Komplikationer til hæmolyse**
 - **Galdesten** (↑↑hyppige pga høj bilirubin + evt tidlig debut af galdesten -> kræver at man har haft hæmolyse længe)
 - **Folinsyre mangel** (↑DNAsyntese, uden genbrug af folat)
 - **Parvovirus B19** (giver aplastisk krise (virsuen giver midlertidig stop i erythropoiesen i en uges tid – bemærkes ikke af normalbefolkningen, men har man hæmolyse, hvor cellerne ikke lever længe, er det et kæmpe problem)
 - Særligt farlig for foster
 - **Infektionsforværring**

Årsag	Inddeling	Navn	Forekomst Ætiologi/Patogenese	Særlige symptome/fund	Blodprøver				Histologisk		Andre undersøgelser	Behandling	Prognose	Diff.diagnose
					MCV	Ret	L D H	Andet	Perifært blod	Knoglemarv				
Blødning (↑Retikulyocyt)	Akut		GI eller traumatisk	- Sympatikusrespons (sved, bleghed, tachycardi, høj puls, lavt BT)	=	=						Se blodtyperologi afsnittet		
	Længerevarende	Se jernmangelanæmi												
Nedsat produktion (↓Retikulyocyt)	Forstyrrelser i jernstofskefite (hyppigste årsag til anæmi i DK og worldwide)	Jernmangel (sideropen) Andet: Sideroblastisk anæmi (sjælden metabolisk defekt med problem i RBC jernmetabolismen)	Årsag: Øget forbrug/(behov)Tab: - Fysiologisk (hurtig vækst (pubertet), store menstruationer, graviditet, bloddonation, elitesport, specielle kostvaner) - Patologisk (a) G/I blødning → ofte c.colon eller ulcus (NSAIDforbrug etc) b) vedvarende hæmaturi/hæmoglobinuri = Nefritisk syndrom+urologiske sygdomme/hæmolytisk anæmi; c) længerevarende kronisk sygdom (se herunder), d) Vedvarende metrorrhagia (vaginal blødning) Nedsat indtag - Absorptionsproblemer / korttarm; specielle genetiske problemer, spisevaner (alkoholikere/narkomaner)/insufficient kost (ikke i DK, men worldwide!)	Nb: diagnosen kan ikke stilles klinisk Symptomer: - Anæmisymptomer: klassiske kronisk anæmi symptomer (træthed, tachycardi, hovedpine, svimmelhed, åndenød, evt brystmerter ved anstrengelse) - Årsagssymptomer (GI-blødning øvre/nedre, hæmaturi, NSAID/ASA/AK-behandling; kost) - B-symptomer? (hvis c.colon) Fund - Klassisk anæmifund (blege slimhinder, høj puls/tachycardi) Andet: - Glat, brændende tunge (glossitis) - Ucerationer på læber og i mundvige (cheilitis) - Ske-negle, flossede negle (Koilonyki) - Pica (trang til sære typer mad), Plummer-Vinsons syndrom (synkebesvær)	↓	=/↓	=	- ↓ Jern - ↑ Transferrin (lav jernmætning) - ↑ Transferrin receptor (modsat kronisk anæmi!) - ↓ MCHC (cellen får meget "hvidt" indeni på his. - ↓ Ferritin = diagnostisk!!!! (nb: fase reaktant = høj værdi udelukker ikke)	Poikilocytose Anisocytose (små blege celler) evt. targetceller	Jerntom	Gastroskopi Coloskopi (mhp C.colon)	Her er ÅRSAGSbehandlingen særligt vigtig, da årsagen SKAL findes / alvorlige årsager (c.colon, gyn cancer, hæmaturi etc) skal findes → derefter sympomatisk behandling Årsag - ældre: coloskopi + gastroskopi (evt kapselendoskopi) Symptomatisk - Peroralt jerntilskud (2-3 uger til effekt), Profylaktisk til gravide.	Hgb normalisering efter ca. 2 md. (hvis tilgrunds liggende årsag behandles) – nb: 2-6 mdr før ferritin lageret er okay	Hyppigst: - Anæmi ved kronisk sygdom (nb: transferrin receptor = normal eller lav) - Akut < kronisk (melæna?, medicin overforbrug?) - Andet: megaloblastær
	Sekundære anæmier	Kronisk sygdom/reaktiv anæmi (AKS) (Kronisk inflammation/infektion/ almen cancer >> leversygdom >> Hæm.cancer (med -peni symptomer))	Næsthypigste anæmi (hyppigste ved ældre) - Kronisk inf/infektion/cancer: jernen bindes for at hæmme bakteriers vækstforhold (over længere tid er dette dog en dårlig idé) = gøres via "hepcidin" (hæmmer efflux af jern fra deponer = lav jern i blodet, høje jerndeponer i cellerne (ferritin), men normal eller lav jernbindingskapacitet (TIBC) /transferrin receptor) >< jernmangelanæmi (opreguleret receptor)	Årsagsbestemt (hints): - peni/cytose af anden art fx thrombocytopeni , neutropeni (tænk hæm.cancer) - feber, høj CRP evt øget ESR (sænkning) (tænk kronisk infektion/inflammation) - Alkoholiker (tænk lever)	=/lidt ↓	=/↓	=	- ↓ Jern - ↑ CRP, fibrinogen (fase reaktant) VIGTIGST: - ↓ TIBC/transferrin receptor - =/↑ Ferritin - =/↓ Transferrin (norm. mætning)		Evt. øget jern	Opsøge grundsygdom	Påvis og behandl underliggende sygdom (så "reaktiviteten" i kroppen forsvinder) Skal oftest ikke behandles, men evt: EPO, evt. IM eller IV jern.	Afhængig af grundsygdom (kontrol: Hgb)	Jernmangelanæmi (testes ved at give jerntilskud)
	Megaloblastære anæmier	Vitamin B12 mangel (Cellerne kan ikke danne DNA hurtigt nok (folat og B12 + DNA-hæmmere fx kemo/antivirale drugs), til at kunne dele sig i de rette stadier, og derfor fortsætter de med at vokse (uden deling = for få og for store) → store og få RBC'er + hypersegmenterede (mange lobes) neutrofile)	Hyppigste: - IF mangel (pga. gastrektomi eller autoimmunt = pernicious, aldersbetinget ventrikelatrofi) - malabsorptionssygdomme i terminale ileum: mb.chron, korttarmssyndrom, pancreas-enzym-problem = cancer - Vegeaner (sjældent); bænderlorm Nb: ægte pernicious anæmi er autoimmun gastritis med destruktion af parietal celler og deres IF-produktion (associeret med ventrikelcancer)	Klassisk pernicious anæmi Reversible: - Anæmi (nb: neurosymptomer kan være eneste symptom – anæmi forekommer ikke altid) - Glat, brændende tunge (glossitis) - Mundvississurer Reversible/irreversible: - Neuropatier specifikt i dorsale horn i medulla spinalis = proprioception, vibration og 2 punktdiskriminering → rammer de længste nerver først	↑	↓	↑	1. prøve: - ↓ Cobalamin (B12) (hvis meget høj = B12 udelukket) 2. prøve (fordi den er dyr): - ↑ Methylmalonat (MMA) - ↑ Homocystein, ↓haptoglobin Evt. pancytopeni Andet: Schillings test	Makroovalocytter Hypersegmenterede neutrofile makrocytter	Hyperplastisk Store forstadier (megaloblastær)	Positiv Schillings test ved IF mangel. IF-antistoffer (+ parietal celle antistoffer), Gastroskopi (atrofi)	1. Fastslå anæmi type (s-cobalamin + MMA) 2. Find årsag (vegeaner/ældre?) → hvis ikke, så yderligere prøver: antistoffer + KM biopsi etc) 3. behandl årsag + symptomer: Tx: - Pernicious anæmi: første 4 uger = ugentlige injektioner B12 (i.m.) → senere hver 3. måned resten af livet.	Neuropatier evt. irreversible.	- Hæmolytisk anæmi - andre megaloblastær-anæmier (folat)

			Nb: vi har stort lager af B12 (derfor skal man være veganer LÆNGE) = 3 år	(ben: kan ikke finde grundfæste + går ind i ting) → senere paræstiesier i tunge fingre, negle, demens, psykose)			I + II				(alternativt p.o. B12 dagligt) - Monitoreres ved reticulocytter initialt og hgb. Senere (nb: kan udvikle stort jernbehov pga pludselig opblomstring af erythroipoese) – dog intet behov for længere kontrol			
			Nb: modsat B12 har vi få dages lager af folat (findes dog i grønne blade og nemt at få) – derfor er folat svageste led i hæmolyse (da B12 er abundant, og Fe2+ genbruges) - Manglende indtagelse (ældre, eneboere, alkoholikere) / Malabsorption (pankreasinsufficiens, B12 mangel) - Øget behov (↑ celledeling/DNA syntese) = hæmolyse (alle med hæmolyse får Folatmangel over tid) og MPS, graviditet/amning, leversygdom, dialyse,) - Andet: Lægemidler der virker ved PABA/DHF/THF (MTX, Sulfä, Trim)	Samme som Vit-B12 mangel (dog UDEN neuropatier)			Som B12-mangel, men s-folat i stedet for s-cobalamin ↓ Hb, ↓ haptoglobin ↓ S-folinsyre ↑ Homocystein Norm. methylmalonat (diagnostisk! = udelukker B12)	Hypersefmenterede granulocytter og neutrofile		Opsøge tilgrundlæggende årsag. Malabsorption?	Folinsyre (p.o) dgl i 3-4 måneder. Profylaktisk til gravide. Monitoreres ved reticulocytter initialt og hgb. senere	God, hvis tilgrundlæggende årsag behandles	- Hæmolytisk anæmi - andre megaloblastær-anæmier (folat)	
			Cytostatika/alkoholisme	AZT, MTX, cytarabin, hydraea										
			Primær Sekundær (specielt efter cytotatika behandling)	Hvis alle tre cellelinjer: -Anæmi (erythrocytter) -Blødningstendens (trombocytter) -Infektioner (granulocytter)			(Pan)cytopeni ↑ Jern Normokrom	Evt. blaster	Hypercellulær Evt. ringsideroblaster	Kromosomundersøgelse	Symptomatisk: - Transfusion & desferroxiamin - EPO - Antibiotika - Immunosuppresion Yngre: evt. knoglemarvstranspl.	Afhængig af genotype og alder. Nogle AML. Median ovl 3 år.		
			Erhvervet aplastisk anæmi. Suppression af hæmopoietiske stamceller	Alle tre cellelinjer: -Anæmi (erythrocytter . Hb < 6,2 mM) -Blødningstendens (trombocytter < 50 mia/l) -Infektioner (neuro granulocytter < 1 mai/l)	=	↓	=	Pancytopeni ↑ Jern	Hypocellulær - forårsaget af marvsvigt		1. Fjerne farmaka 2. Antibiotika og transfusion. 3. Knoglemarvstransplantation eller immunosuppresiv behandling.	Behandlet overlevelse 75-80% → PNH/ myelodysplastisk syndrom		
			Thalassæmi	Se under hæmolyse										
Øget hæmolyse (↑ Retikulocyt)	Ekstravaasalyse (opsonisering) us: Coombs-test/DAT-test	Auto-immune (AIHA) (tilstedeværelse af autoantistoffer reaktive imod RBC-membranens antigener – ofte Rh-systemet)	Varmeantistof IgG ~37*	- Normale anæmisymptomer - Ikterus, splenomegali - VPEG (varme, polyklonal, ekstravaskulær, IgG)	= / ↑	↑	↑	↑ ↑ Bilirubin (ukonjugeret) Frit hæmoglobin (sjældent) ↓ Haptoglobin	Normoblaster, erythroblaster	Hyperplastisk	Coombs test U-hæmoglobin Kuldeagglutinin	Akut: - Høj dosis prednison/DXM → - Evt. splenektomi (25%) - Transfusion (nb: blodbanken vil sige nej, pga deres mange autoantistoffer, men der sker aldrig noget ved det)	God.	
			Kuldeantistof IgM ~32*	Perifer agglutination → Smerter cyanose, Raynaud. Central hæmolyse (komplement) → Mild anæmi+ikterus (KIMM, kulde, intravaskulær, monoklonal, IgM)								- Ingen kurativ behandling Opvarmet stue (30 grader = svært for pt) - Transfusion (opvarmet)	Livslange symptomer ved kuldeeksponering	
Nb: - forværring ved Parvovirus B19 infektion - Galdesten - Folsyremangel! - Svære infektioner			Andet: lægemidler									Andet: - Evt. rituximab - Evt. Azathioprin ell. Cyclofosamid Folinsyre pga. forøgede erythroipoese		
Nb: ↓ haptoglobin, ↑ LDH, ↑			Andet: lægemidler									Andet: Cyclofosamid Evt. rituximab Postinfektøs = selvlimiterende		

Intravasal lyse	Mikroangiopatisk hæmolytisk Anæmi (MAHA)	Trombotisk trombo-cytopenisk Purpura (TPP) / HUS	Arvelige faktorer Graviditet Infektion (Shigella, E.coli = toxin) Cytostatika	Trombocyttaggregation (fibrin odelægger RBC'er) → Svær anæmi, blødning Forskellige neurologiske sympt. Akut nyreinsufficiens, Feber	=/↑	↑	↑	↑ Bilirubin (ukonjugeret) Umåleligt haptoglobin ↓ Trombocytter (forbrugstrompopeni) fri hgb	Ødelagte erythrocytter (schistocytter) Kerneholdige erythrocytter	Normal	U-hæmoglobin	Friskfrosset plasma + plasmaferese Glukocorticoid ASA	Ubeh: død Beh: 80% overlevelse. Evt. nedsat nyrefunktion.		
	PNH (Paroxystisk Nocturnal Hæmaturi) → Essens: tegn på snarlig knoglemarvs sygdom		Patofysiologi: - Erhvervet sygdom – complementsystemets alternative vej kører fuldt og binder (modsat af hvad de plejer) til RBC (og alle andre celler i hæmatopoesen = trombocytter og leukocytter), grundet mangel på "afværge protein" på RBC'erne → sker mest om natten ved hypoxi (men også om dagen) - Sygdommen sætter myeloide celler under stress, som normale celler godt vil kunne klare, og PNH er derfor en indikator for snarlig / aktuel sygdom i knoglemarven	- Periødis mørk morgenurin (natlig hæmolyse) - evt underliggende knoglemarvs symptomer (peniler eller cytosoler)											
Intramedullær lyse (us:mikroskop i, enzym-us, familieanamnese, Hgb-elektroforese)	Membran-defekter EV + IE	HS (Hereditær Sfærocytose)	1:5000 (dominant). Kongenitte mutationer i RBC membraproteiner = bliver rund - mutation i spectringenet, der er cytoskeletgen i RBC → celler bliver runde (og rigide) = opsamles af splen	- Icterus. Galdesten Moderat splenomegali	=/↑	↑	↑	↑ MCHC	Mikrosfærocytter		- Erythrocytter har nedsat osmotisk resistens - evt EMA-bindingstest	- Splenektomi og pneumokovaccine (ofte hele familien, da man nu har fundet et familie gen) → øger livskvalitet enormt! - Folinsyre	God.		
		Elliptocytose	1:2500 (dominant). Horisontal defekt	- Få (som regel et tilfældigt fund). - Homozygote: svær anæmi	=/↑	↑	↑		Elliptocytter			Evt. folinsyre			
	Enzym-defekter	G6PDH-mangel IV + IE	200-300 mio i verden. (X-bundet) = Mange varianter (særligt i afrika – 15-30 %/mellemløst/middelhavet = 10-15%) De fleste oplever kun symptomer ved oxidativt stress, men meget få har "non-sfærocytisk kronisk anæmi"	- Neonantal icterus (ofte svær – men derefter ingen problemer før oxidativt stress) - Ved oxidativt stress (infektion, farmaka, favabønner) Typiske pt: "græsk mand, der spiser græsk mad" (favabønner, infektion, malaria og antimalariamidler); anæmi + icterus		=/↑	↑	↑		Heinz legemer Billetklip (blister)		Intraerythrocytær enzymbestemmelse (enzymassay)	Egentlig ingenting (evt. folinsyre, transfusion ved anfald, undgå visse farmaka = malariamidler)	God.	
		PK (pyruvat kinase)-mangel IE	0,5-3% heterozygote (recessiv). Mange varianter	Meget variabelt. - Icterus, bilirubin-galdesten	=/↑	↑	↑		Echinocytter (sputnikker)				Evt. folinsyre Evt. transfusion	God.	
	Hæmoglobino-patier IE (se også Hæmoglobinopatie r herunder)	β-thalassæmi major	Hæmoglobin A2 og F 3% i verden heterozygote (minor) β0/β+ = farvæt/nedsat HbA. Sjælden i DK	β0-major: Udtynding el. deformation af knogler - Splenomegali - Siderose (hjerne, lever, DM)		↓	↑	↑	↑ Jern ↑ bilirubin ↓ haptoglobin	Targetceller Anisocytter Erythroblaster	Erytroid hyperplasi	Elektroforese: ↓ HbA2 og ↑ HbF	Folinsyre. Knoglemarvstranspl, transfusion, desferroxiamin, evt. splenektomi, Screening af befolkning/gravide, jernkulerende beh.	Dårlig i 3. verden. Nedsat levetid (jernbetingede komplikationer)	Jernmangelanæmi (testes Hgb elektroforese) mik af udstryk
		α-thalassæmi	0 funktionelle gener: α0 = hydrops foetalis → fosterdød 1 gen: α+ = HbH sygdo (β tetramer)	HbH: Icterus, galdesten + sekundær splenomegali og jernophobning		↓	↑	↑		HbH erythrocytter		Elektroforese: HbH	Blodtransfusion + folinsyre ved HbH, jernkulerende beh	God.	Jernmangelanæmi (testes Hgb elektroforese)

			80 mio heterozygote (recessiv), specielt i Afrika HbS → lttensionen falder = RBC får seglcelleform = ødelægges hurtigere af makrofager.	HbS: 3-4 måneder eft. fødsel: -Feber, hånd/fod ødem -Periosteale smerter -Trombose (CNS, abodmen, skelet) -Infektioner(salmonelle,pneumokok) -Galdesten - Acute chest syndrome	=	↑	↑	↑ Bilirubin (ukonjugeret) ↓ Haptoglobin Normokrom	Seglceller		Elektroforesese: HbS	Ved krise: rehydrering, analgetika, transfusion, desferrioxamin, it Folinsyre. Vaccination imod kapselbærende Evt. knoglemarvstransplation. Hydrea jernkulerende beh.	
--	--	--	--	--	---	---	---	---	------------	--	-------------------------	--	--

Generelle anæmisymptomer: Træthed, hjertebanken, svimmelhed, åndenød, hovedpine. Forværring af iskæmi: angina pectoris, hjerteinsufficiens, claudicatio, TCI. Anæmigrænser: Mænd <8, Kvinder <7, Transfusion <4
Udredningsprøver: (huskeregel B-C-D-E-F: Bilirubin, Cobalamin, LDH, Ercs-folat, Ferritin) desuden P-jern, P-transferrin MCHC, MCV, Reticulocytter, Hgb-elektroforese, Enzymbestemmelse i RBC, Udstryg)
 Blå = Erhvervede
 Grøn = Arvelige
 Orange = Mikro (lav MCV)
 Hudfarvet = Makro (høj MCV)

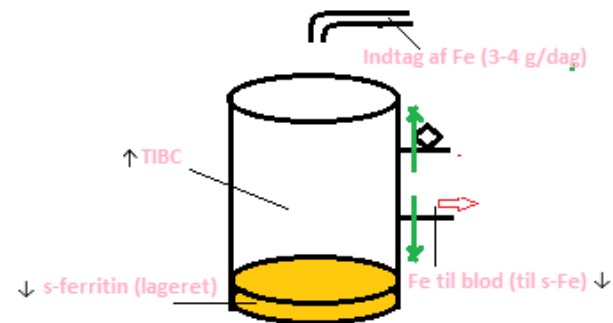
Makrocystisk anæmi

- Generelt: Anæmi, hvor blodcellerne er for store, og for få, der til sidst vil gøre, at hgb går ned (= anæmi)
- Typer:
 - o Megaloblastisk
 - Folat-mangel
 - B12-vitamin-mangel
 - o Non-megaloblastisk
Ikke DNA-produktionsproblem (codocytes = RBC'er med stort surface area)
 - Leversygdom (alkohol, drugs, metaboliske syndromer) eller splen

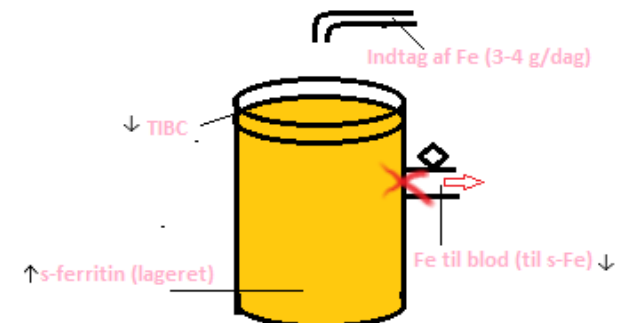
Mikrocystisk (4 stks)

- Generelt:
 - o Cellerne indeholder ofte mindre hgb, er mindre (mikrocystiske), og blegere farve (hypokrome).
Vigtigst er at kunne skelne imellem Jernmangelanæmi >< Kronisk sygdoms anæmi
- Typer

Jernmangel anæmi



Kronisk sygdoms anæmi



- o Jernmangelanæmi
- o Kronisk sygdom anæmi

- **Thallasæmi = kvantitativ sygdom**

- Pathofysiologi

- Normalt dannes globin ud fra 4 proteiner, 2 α og 2 β (hgb A1) → ved Thallasæmi er globindelen af hgb, i stykker (grundet genetisk defekt i enten alfa eller beta) – alt efter hvor denne defekt sidder, kaldes sygdommen for α - eller β -thallasæmi

α (4 grader)	β (2 grader)	Tx
-1 (asymptomatisk)		Ses ikke
-2 (mild)	-1 (mild)	Ingen
-3 (alvorlig)	-2 (alvorlig)	Livslang tranfusion
-4 (hydros fœtalis)		Død/ses ikke

- Hæm skal gå sammen med globin for at danne Hgb. Globin er opbygget af 4 proteiner (2 α og 2 β).

- α findes der 4 stks af, men kan ikke skiftes ud med noget (modsat β). Hvis man mangler et af sine α 'er, vil man således ikke kunne udskifte alfa med andet. Mangles 1 er man asymptomatic, 2 har man mild og ofte ikke-behandlingskrævende thallasæmi, 3 har man alvorlig behandlingskrævende anæmi, og hvis 4 mangler, dør man som fœtus
 - β findes der 2 stks af, og disse kan udskiftes, hvis de er syge – se herunder (hvis 1 beta er sygt, har man mild og 2 har man alvorlig)
 - 2 α +2 γ (Hgb-F = fœtal hæmoglobin)
 - 2 α + γ (Hgb A2)

- Pt

- Den genetiske fejl er middelhavslandende (særlig grækenland/cypern)
 - Alvorlig
 - På trods af høj hgb, vil pt have anæmi tegn, og kræver transfusion (hvis alvorlig, men hvis mild måske ikke)
 - Mild (ofte opdaget ved småtning)

- Dx

- Hgb + MCV → mikro
 - Tjek for de to store mikro-anæmier (ved at tage Fe, ferritin, TIBC) → alle normale
 - Hæmoglobin-elektroforese →
 - Unormal → β -thallasæmi (fordi β kan ikke finde sammen med noget andet, får man "mærkelig hæmoglobin")
 - Normal → α -thallasæmi (udelukkelsesdiagnose, da hgb'en vil se normal ud, eller vil være hgbF og hgb A2, der ikke kan ses på elektroforese)

- Tx

- Alvorlig:
 - blodtransfusion (på trods af højt hgb = ellers får de skeletdeformiteter)
 - Med de mange tranfusioner, får de ekstremt meget jern, som de vil forgiftes med, hvis det ikke tages af dem = De-ferox-amine (De = af + Ferrox = jern + amine = "af mig")
 - Mild: Wait n see (ofte ikke behandlingskrævende)

- **Sideroblastisk anæmi (sjældent)**

- Path: metabolisk sygdom med defekt i jernmetabolismen ved dannelsen af RBC

- Hereditær (B6-vit prob.)
 - Erhvervet (kloramfenikol, alkohol, blyforgiftning, myelodysplastiske syndromer – MDS, kobber-insufficiens)

- Dx

- Hgb + MCV = mikro
 - ↑s-fe / s-ferritin (vigtigt) + normal TIBC = ikke jernmangel!
 - Knoglemarvsbiopsi ("ringformede sideroblaster i marven")

- Tx

- Reversible (blyforgiftning, alkohol, drugs = fjern - kobberinsufficiens = giv kobber)
 - Irreversible (MDS, hereditære)

Normocystisk anæmi

- Generelt:
 - o For oversigt må man tage levertal + haptoglobin, samt et blodsmear → a) levertal/haptoglobin bølger ud = hæmolyse b) levertal/haptoglobin bølger ikke ud = akut blødning c) smear bølger ud = cancer (MDS eller leukæmi – se disse) d) intet bølger ud → tag jern-panel, og se om det er kronisk sygdom eller noget andet (i teorien er alle anæmier normo før de bliver makro/mikro)
- Typer
 - o a) Hæmolytisk anæmi
 - Oversigt
 - Hæmolyse grundet eksterne faktorer udenfor RBC (ofte erhvervede)
 - o Autoimmun hæmolyse
 - o Mekanisk hæmolyse (prostetisk hjerte, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi)
 - o Medicin, forbrænding, toxiner, infektion (malaria, clostridium etc)
 - Hæmolyse grundet interne faktorer i RBC (ofte arvelige)
 - o Hæmoglobin abnormaliteter (sickle cell disease – evt thallasæmi, men oftest mikro)
 - o Membran defekter (arvelig sferocytose, paroxysmal nocturnal hæmoglobinuri)
 - o Enzymdefekter (G6PD-mangel)
 - Sygdommene
 - **Sickle cell disease**
 - **Auto-immun hæmolytisk anæmi (AIHA)**
 - o Path: med alderen danner nogle auto-immune antistoffer imod RBC'erne → typen af antistof, der dannes afgør prognosen (IgM eller IgG), symptomer og prognose. Således to typer
 - Varm (IgG) – cancer, SLE:
 - Hyppigere end kold, IgG-auto-antistoffer binder bedst ved 37 grader → "extravaskulær hæmolyse" = splen (splenomegali)
 - Årsager: Primær (idiopatisk); sekundær (lymfom, leukæmi (CLL), SLE og noget medicin)
 - Kold (IgM) - mycoplasma:
 - Binder bedst ved kulde (0-5 grader) → complement aktivering (IgM) = "intravaskulær hæmolyse" = lever
 - Årsager: Ofte idiopatisk, ellers infektioner (mononucleose, mycoplasma)
 - o Pt:
 - Anæmi +/- ikterus
 - Varm: splenomegali
 - o Dx
 - DAT (Direkte Coombs Test) → positiv (ved IgG = varm; grundet IgG er så små, at det kræver coombs reagens til at binde mellem RBC'erne)
 - o Tx
 - Ofte unødvendig, da AIHA ofte er mild
 - Varm: immunosuppression + splenectomi
 - Kold: hold dig varm (steroid virker ikke)
 - **G6PD**
 - o Path: RBC'erne har G6PD (antioxidant) for at modstå oxidativ stress (fx ved fava-bønne indgift etc) → uden vil de hæmolysere ved oxidativ stress; arvelig (x-bundet = mænd)
 - Mild form findes i 10 % af afro-amr (infektion og antimalaria midler trigger)
 - Alvorlig form = middelhavslandene (unge og gamle)
 - o Pt:
 - o Dx:
 - Cellerne dør under krisen, og alle normale celler findes kun tilbage (om end få) → diagnosen skal stilles udenfor kriserne ("bite-cells" + "Heinz bodies" + andre tests)
 - o Tx:
 - Væske + undgå favabønner og antimalariamidler
 - Akut: transfusion
 - **Arvelig Sferocytose**
 - o Path: Autosomal dominant fejl i "spectrin" (der gør, at cellens cytoskelet bliver mere rigtigt og rundt) – findes dog nok til at RBC'erne er okay for det meste (normal hgb, men lavere surface-area = sfære-formet) → sfære-formede RBC'er fanges i splen (da de ikke er flexible nok til at komme igennem systemet) = hæmolyse
 - o Pt: Anæmi (kan være alvorlig – evt med hæmolytisk krise), splenomegali, ikterus, galdesten

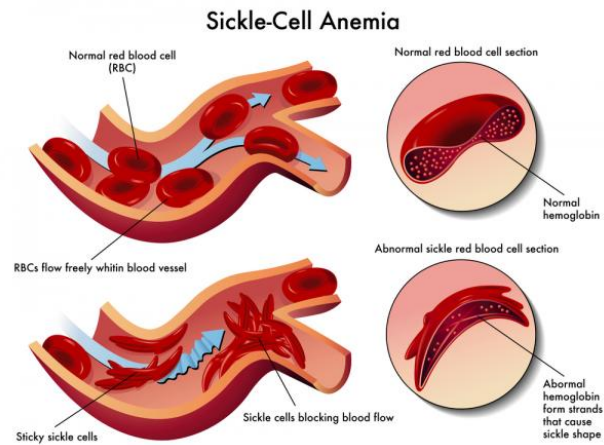
- Dx:
 - ↑MCHC (som næsten eneste sygdom i verden)
 - Ikke mikroskopi (da der er flere sygdomme, der kan give sfære RBC) → "RBC osmotic fragility" i hypotonisk væske
 - Negativ DAT (ikke AIHA)
- Tx:
 - Splenectomi (nb: vaccination)
 - Nb: ofte er det noget, pt ikke har kendt til, og da det er en autosomal dominant ting, skal HELE familien ofte kureres → giver ekstremt øget livskvalitet!!!
- **PNH (Paroxymal Nocturnal hæmoglobinuri)**
 - Path:
 - Erhvervet sygdom – complementsystemets alternative vej kører fuldt og binder (modsat af hvad de plejer) til RBC (og alle andre celler i hæmatopoesen = trombocytter og leukocytter), grundet mangel på "afværge protein" på RBC'erne → sker mest om natten ved hypoxi (men også om dagen)
 - Sygdommen sætter myeloide celler under stress, som normale celler godt vil kunne klare, og PNH er derfor en indikator for snarlig / aktuel sygdom i knoglemarven
 - Pt
 - Pancytopeni (alvorlig → evt aplastisk krise) + anæmi + ikterus (evt)
 - Dx
 - Ham's test
 - Tx (stor gradforskkel)
 - Steroid (virker ikke altid) → specifikt drug (nyt og dyrt, men virker fantastisk – kun de allersværeste sager) → knoglemarvstransplantation
- b) Blødning (se blodtypeserologi, nb: kan ikke ses på andet end hgb og kliniske blik)
- c) Aplastisk anæmi
 - Path: knoglemarvs failure → pancytopeni (anæmi, neutropeni, trombocytopeni)
 - Årsag:
 - Primær/Idiopatisk (oftest)
 - Sekundær: radiation, medicin, viral infection, kemikalier
 - Pt: anæmi, trombocytopeni (blødning), neutropenia (infektioner) → evt akut leukæmi (transformation)
 - Dx: knoglemarvs biopsi
 - Tx: knoglemarvs transplantation
- d) Kronisk sygdoms anæmi (se denne under mikro)

Hæmoglobinopati'erne

- Generelt

- **NB: Thallasæmi er en KVANTITATIV forstyrrelse i globin (da der ikke dannes nok → betyder, at der er stor gradforskkel, alt efter hvor meget produktionsmekanismen er ødelagt) >< Seglcelleanæmi er en KVALITATIV forstyrrelse i globin (da den globin, der dannes er fejlfoldet, og derfor er al hgb ødelagt)**

Segl celle anæmi (sickle cell disease)



- Path: autosomal recessiv (problem i globin β -genet HgbA \rightarrow HgbS), er man homozygot bliver man syg (heterozygote er beskyttet imod malaria) \rightarrow ved svære forhold for kroppen, hvor den kræver ilt (hypoxi, acidosis, dehydrering, bjergbestigning, infektion, Tp-(forandringer), vil RBC'erne undergå "sickling" (RBC'erne bliver "paraply/segel"-formede, og klotter blodkarene til (som en paraply der slår sig op i dem, og stopper). Dette forårsager
 - o 1) RBC-destruktion (hæmolyse) – når flowet er for stort, går "segel-RBC'erne" i stykker
 - o 2) RBC-okklusion af kar (= akut iskæmisk smerte)
 - Hjerne: Angina pectoris (med MI) + "acute chest syndrome"
 - Hjerne: Stroke
 - Priapisme (mænd) (erektion der ikke fortager sig – se urologinote)
- Pt (varierende grad – ofte kar-okklusion med smertekrise)
 - o Udløsende årsag (infektion, acidosis etc)
 - Hæmolytisk anæmi (med alle komplikationer der er ved anæmi)
 - High output CHF (grundet anæmi)
 - Galdesten (grundet hæmolyse)
 - evt aplastisk krise (særligt hvis de er inficeret med parvovirus B19)
 - Kar okklusion
 - "smertekrise" (iskæmisk smerte = knogler, hand-foot-syndrome, akut chest syndrome)
 - Priapisme (langtids erection)
 - Hjerne, hjerte symptomer!
 - Renal okklusion (20 %), men ofte mild
 - Splenomegali
- Dx
 - o Hgb + mcv + smear (sicklecells)
 - o Diagnostisk: Elektroforese (1. gang man ikke ved de har seglcelle anæmi) \rightarrow Hgb SS (ofte lavet ved fødslen)
- Tx
 - o Profylaktisk (væske, undgå hypoxi, hurtig behandling af infektioner)
 - o Akut: væske, O₂ + smertebehandling +/- transfusion (for anæmien) + hold pt varm
 - (KUN!) Meget alvorlig: blodtransfusion \rightarrow knoglemarvstransplantation

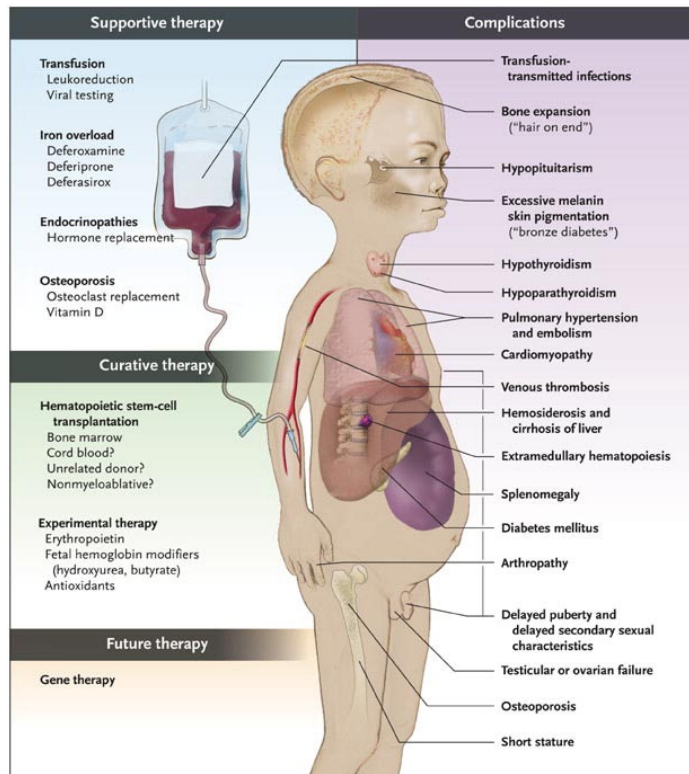
Thallasæmi

- Pathofysiologi

- Normalt dannes globin ud fra 4 proteiner, 2 α og 2 β (hgb A1) → ved Thallasæmi er globindelen af hgb, i stykker (grundet genetisk defekt i enten alfa eller beta) – alt efter hvor denne defekt sidder, kaldes sygdommen for α - eller β -thallasæmi

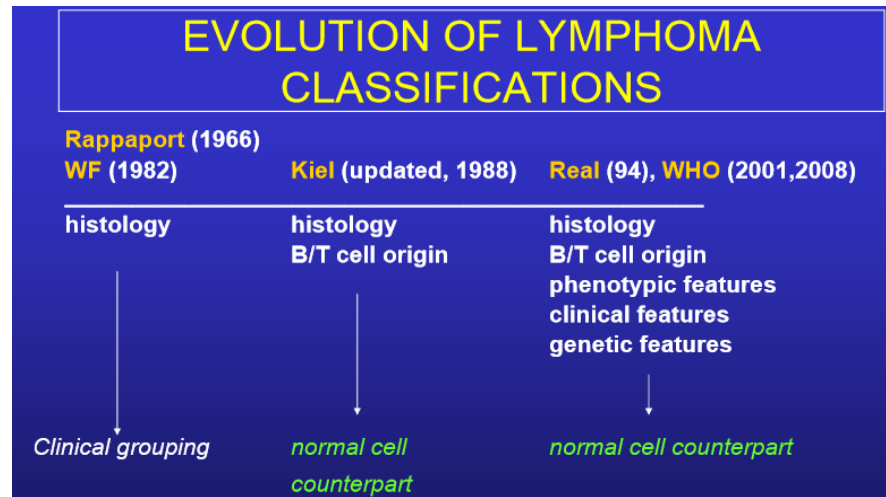
α (4 grader)	β (2 grader)	Tx
-1 (asymptomatisk)		Ses ikke
-2 (mild)	-1 (mild)	Ingen
-3 (alvorlig)	-2 (alvorlig)	Livslang tranfusion
-4 (hydros fœtalis)		Død/ses ikke

- Hæm skal gå sammen med globin for at danne Hgb. Globin er opbygget af 4 proteiner (2 α og 2 β).
 - α findes der 4 stks af, men kan ikke skiftes ud med noget (modsat β). Hvis man mangler et af sine α 'er, vil man således ikke kunne udskifte alfa med andet. Mangles 1 er man asymptomatisk, 2 har man mild og ofte ikke-behandlingskrævende thallasæmi, 3 har man alvorlig behandlingskrævende anæmi, og hvis 4 mangler, dør man som fœtus
 - β findes der 2 stks af, og disse kan udskiftes, hvis de er syge – se herunder (hvis 1 beta er sygt, har man mild og 2 har man alvorlig)
 - 2 α +2 γ (Hgb-F = fœtalt hæmoglobin)
 - 2 α + γ (Hgb A2)
- Pt
 - Den genetiske fejl er middelhavslændende (særlig grækenland/cypern)
 - Alvorlig
 - På trods af høj hgb, vil pt have anæmi tegn, og kræver transfusion (hvis alvorlig, men hvis mild måske ikke)
 - Mild (ofte opdaget ved småting)
- Dx
 - Hgb + MCV → mikro
 - Tjek for de to store mikro-anæmier (ved at tage Fe, ferritin, TIBC) → alle normale
 - Hæmoglobin-elektroforese →
 - Unormal → β -thallasæmi (fordi β kan ikke finde sammen med noget andet, får man "mærkelig hæmoglobin")
 - Normal → α -thallasæmi (udelukkelsesdiagnose, da hgb'en vil se normal ud, eller vil være hgbF og hgb A2, der ikke kan ses på elektroforese)



- Tx

- Alvorlig:
 - blodtransfusion (på trods af højt hgb = ellers får de skeletdeformiteter)
 - Med de mange transfusioner, får de ekstremt meget jern, som de vil forgiftes med, hvis det ikke tages af dem = De-ferox-amine (De = af + Ferrox = jern + amine = "af mig")
- Mild: Wait n see (ofte ikke behandlingskrævende)



- Klassifikationer: Klassifikationerne har ændret sig ofte indenfor hæmato-onkologiske område, og vil ændre sig en del i fremtiden
 - o Historiske klassifikation (Kiel): Tidligere inddelte man hæmatologiske cancer i "leukæmi" og "lymfom", idet man anså, at leukæmi = højt antal hvide celler i blodet >> lymfom = sammenklumbning af hvide celler (man har vedholdt denne klassifikation i folkemunde, men problemet er, at a) leukæmierne kan også ligne lymfomer (altså være i lymfeknuderne) og b) forskningsmæssigt var det for svært at skelne imellem de forskellige typer
 - o Ny klassifikation (WHO 2001 /2008): Hæmatolog-patologer og flere fagfolk, satte sig sammen, og lavede en ny klassifikation der gik ud fra Cell lineage (denne har været succesfuld, og anvendes stadig – den primære ændring ift den gamle ligger i 1) man går ud fra hvor cellerne stammer fra (myeloid><lymfoid) 2) Leukæmi ("blodcancer") er blevet opdelt i hver deres gruppe alt efter om de var myeloide eller lymfoide
 - Nb:
 - Den nye klassifikation (WHO), bygger bl.a. sin klassifikation på hvor MEGET cancer cellen ligner normale celletyper (se billede herunder)
 - Der vil fortsat evalueres på en ny klassifikation (men formentlig ikke så drastisk ændring som tidligere): Særligt er de heterogene grupper som DLBCL, NOS, PTCL typer, som man gerne vil underinddele

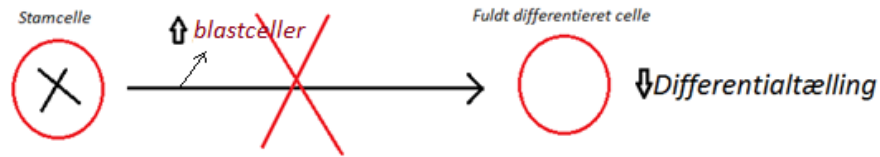
Historisk klassifikation (cancer lokalisation)

Leukæmi

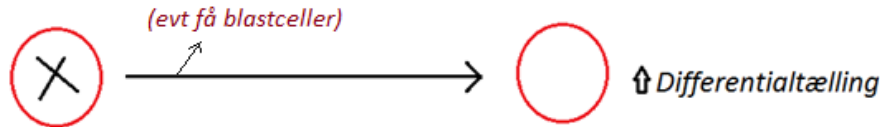
- Essens: Er cellerne differentierede eller ej!!!!
- Generelt
 - o Def.: "hvid blodcelle cancer i blodet" (modsat lymfom)
 - o Pathologi:

- Generelt: Proliferation af stamcelle

Akutte leukæmier



Kroniske leukæmier



- Akutte leukæmier:
 - Blokerer for fuld differentiering af cellerne (derfor får man ingen stigning i hhv. myeloid/lymfoid, men i stedet ses blastceller – typen af akut leukæmi inddeles efter hvilket stadie de tidligste celler er i)
 - Proliferationen af blast-cellerne vil efterhånden få fordel over resten af cellerne i knoglemarven, og erstatte dem, med immunosuppression til følge
- Kroniske leukæmier:
 - Fuld differentiering er mulig, men er ofte dysreguleret
 - Kan "transformere" til akut leukæmi
 - Der kan findes få blaster i blodet ved kroniske leukæmier, og dette er oftest fordi nogle få at blastcellerne, i knoglemarven ikke kan adherere til knoglemarven mere, og bosætter sig i splen (derfor er de på vej i blodet fra knoglemarv til splen)

- Opdeling
 - Akutte << kronisk
 - Lymfocytære << myeloide (nb: begge cellelinjer indeholder immunsystemceller – begge typer kan derfor give

	Akutte (Dx blod smear)	Kroniske (Dx differential tælling)
Myeloblastiske (neutrofile)	AML (unge 27+, M3 >> non-M3, Auer-rods)	CML (Middelaldrene 57, philadelphia protein + blastkrise → AML)
Lymfocytære (lymfocytter)	ALL (barn 7, CNS-påvirkning)	CLL (Ældre 77, dør MED canceren)

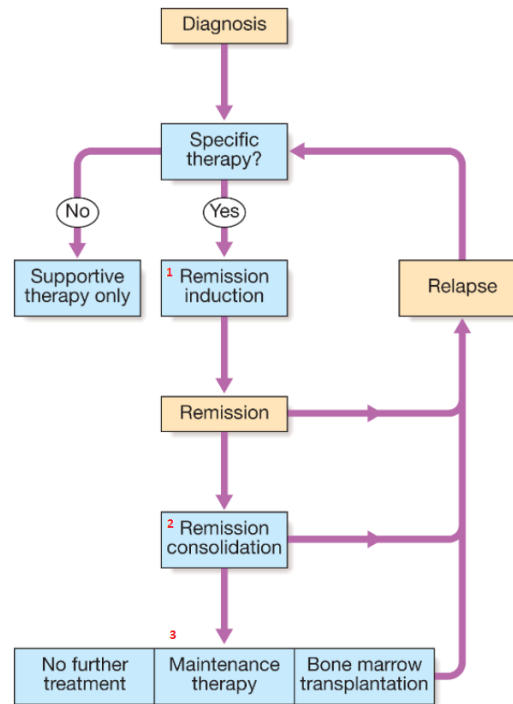
- Hver type kan underinddeles (ikke gjort her), efter prognose
- Dx (generelt)
 - Kroniske:
 - Pathofys: stort set normale celler, men bare mange af dem
 - Pt: Generelt asymptomatiske (grundet "normale" leukocytter), genrelt lidt ældre pt'er (middelaldrende, ældre)
 - Dx
 - 1) smear (normalt, men mange leukocytter) + ↑ leukocytter (fundet ved tilfælde) → 2) **differentialtælling**
 - Mange neutrofile (CML)
 - Mange lymfocytter (CLL)
 - 3) Knoglemarvsbiopsi giver endelige diagnose
 - Akutte
 - Pathofysiologi: Der dannes hurtigt ufunktionelle og "grimme" blast-celler (umodne), der IKKE gør hvad de skal (= infektion) + overloaded på marven gør, at de "gode" celler ikke kan dannes
 - Pt:
 - Symptomer/fund
 - Mangel på ordentlige leukocytter (infektionsrisiko og immunosuppression + feber)

- Overload af marv: pancytopeni (aplastisk krise) → anæmi (lav RBC) + thrombocytopeni (lave thrombocytter) = blødningstendens
- Marven ædes væk = knoglesmerter
- Yngre (børn eller unge)
- Dx:
 - 1) **Smear** ("grimme" celler – meget cytoplasma, lille nukleus, blast-agtig) + mildt forhøjede leukocytter → 2) differentialtælling
 - Neutrofile (AML)
 - Lymfocytter (ALL)
 - 3) Knoglemarvsbiopsi giver endelige diagnose

Akutte Leukæmier (AML / ALL)

- Def/patofysiologi.: Akut leukæmi defineres som neoplastisk sygdom (**hvor der er mere end 20 % blastceller i knoglemarven/blod (AML – for ALL er det 25 % i knoglemarv)!!!!**), der forårsager transformation i enten myeloid (AML) eller lymphoid (ALL) cellelinjer →
 - Disse leukæmiske celler (blaster), blokerer for den videre differentiering af den givne cellelinje (= -cytopeni af den enkelte cellelinje) – blaster spildes ud i blod
 - Med tiden, vil blasternes overlevelses fordele gøre, at der sker "klonal expansion", og dette vil over tid skubbe de "gode" celler ud af knoglemarven (= pancytopeni)
- Dx (udredning)
 - Diagnostiske tegn (de akutte leukæmier har nogle **fælles/generelle** tegn angivet her, og nogle **specifikke** tegn (alt efter om AML/ALL), angivet i tabellen herunder)
 - Generelle (nemt, hvis man tænker via blodprøverne = pancytopeni)
 - Kort anamnese (akut præsentation)
 - B-symptomer + lymfeknudesvulst
 - Marvinfiltrationssymptomer (**blodprøver!!!**) = pancytopeni (evt leukocytose pga mange blaster i blodet)
 - **Hgb (↓) → Anæmi (oftest normocytisk)**
 - **Leukocytter ↓ (evt ↑) – pt vil i akut leukæmi have høje antal blastceller i blodet (men ikke veldifferentierede leukocytter)**
 - **↓ (leukocytopeni/neutropeni/agranulocytose) = 75 % → Neutropeni = infektion (oftest luftveje)**
 - **Let ↑ 25 % (evt aleukæmisk leukæmi)**
 - **↓ Thrombocytter → blødning (perifære / slimhinde = blå mærker, petekier, slimhindeblødninger)**
 - Endelig diagnosticering (Mange af undersøgelserne anvendes både til diagnosticering og prognose)
 - **Primære (knoglemarv/blodanalyse → knoglemarvsbiopsi + smear)**
 - Morfologi (knoglemarv + blod) + IHC (immunhistokemi) → Blastcellemængde m.m.
 - Markør (CD)-analyse (flowcytometri) → CD-markører (Fx CD 17 etc)
 - Cytogenetik, Molekylærgenetik u.s. (DNA-metylering), Karyotype → tjekke for store og små kromosomfejl/translokationer (fx Ph-kromosom, t(8;21) etc)
 - Tx (behandlingsprincipperne ved akut leukæmi) –
 - **Generelt**
 - **Før behandling**
 - 1) Overvejelse om pt er egnet for specifik terapi (alder, co-morbiditet, histologidiagnose, type af cancer, lyst hos pt etc)
 - 2) Profylakse:
 - **Terapier (der findes initielt to typer terapier indenfor akut leukæmi)**
 - A) Kurativ (induktion → konsolidering → evt maintainance/knoglemarvsterapi)
 - Tid: Tager i dag 6-7 uger (induktion + konsolidering), og man er indlagt i hele perioden (dog i dag med mulighed for at komme hjem efter kur nr 2 → indmøde x2 pr uge + I.V. antibiotika profylakse) = dette har nedsat mængden af depression betydeligt!!!
 - B) Supportive (antibiotika og evt. palliation, hvis kurativ ikke er muligt)

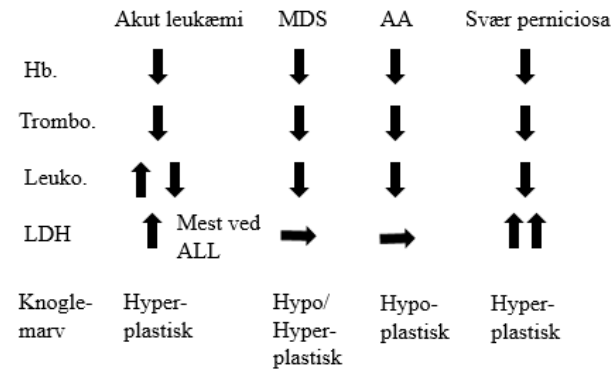
- A) Kurativ behandling



- **1) Induktion terapi:**
 - Formål: Indledende terapi, der har til formål at groft dræbe ca 80 % af blastcellerne og opnå CR (**Complete Remission**)
- **2) Konsolideringsterapi: (fx ved dårlige prognostiske faktorer, manglende CR etc)**
 - Formål: Terapiforløb efter man har opnået CR, for at slå de resterende celler ihjel
 - Generelt:
 - Foregår EFTER normal hæmatopoise er genoprettet i patienten efter 1) (induktionsterapi) -> gives som en slags adjuverende behandling (så relaps er mindre sandsynligt – anvendes særligt ved børn, men nu også ældre) ELLER som andet led af behandlingen, hvis 1) ikke gav remission
 - I dag er man begyndt på at behandle ældre, som børn, da det giver bedre outcome
- 3) Anden behandling (ved højrisiko pt'er; ELLER pt med flere relaps'er)
 - **Maintenance terapi** (særligt for ALL → behandling fortsætter ofte med kemo i 2-3 år!!!)
 - **KMT = Knoglemarvstransplantation:** overvejes ved højrisiko pt'er for at vedligeholde det, man har opnået ved kemoen
 - Indikation: Sygdom i kontrol (nu og i den tid, det tager, at opbygge ny knoglemarv = 5-7 uger) + Doner (helst helsøskende, ¼ vil være match – ellers knoglemarv)
 - Typer
 - **Standard KMT** (max alder 45-50 år = oftest ALL)
 - Udførelse:
 - a) Højdosis stråle (eller kemo), der dræber hele knoglemarven)
 - b) Selve transplantationen
 - c) Post-transplantation (indtil nye knoglemarvsceller vokser frem, vil der være neutropeni) + GVL
 - Begreber
 - **GVL** (Graft Vs Leukemia) = ønsket drab af evt resterende leukæmi celler, af den nye knoglemarv
 - **GVH** (Graft Vs Host) = uønsket drab af værtens krop, af Graft (den nye knoglemarv) = ofte hud/tarm/lever

- **Mini KMT (+45-50 år = AML>ALL)**
 - Udførelse (samme som standard KMT, men uden (højdosis stråle/kemo) = knoglemarven er fortsat der → håbet er, at resterende leukæmi kan dræbes via GVL
 - Forudsætning: Kræver at sygdommen ikke er aggressiv / kan være stabil i 6-7 uger (da den nye graft ikke kan dræbe en fuldpotent leukæmi selv!)
 - b) Transplantation (injektion af celler fra donor)
 - c) GVL
- B) Supportive (enten sammen med A, eller som eneste behandling (palliativ))
 - Antibiotika: risiko for infektion er 100 % ved neutropeni i 6-7 uger (altså er alle leukæmi pt'er pt eller andet tidspunkt i deres forløb i antibiotikabehandling) – Nb: leukæmierne er modsat andre cancer-neutropenier særligt i risiko for at få svampeinfektioner (Tx amphotericin, caspofungin etc); Nb: Ved infektion, er der ikke nødvendigvis symptomer (og hvis der er, er de svage!)
 - Væske (forhindre tumorlysis syndrom = HyperK+, Urat)
 - Sæddeponering? (da der ofte induceres sterilitet)
- Prognose:

Vigtige differentialdiagnoser



- DDX

Sygdom / epi	Ætiologi / patofys	Symptomer	Blodprøver	Diagnostisk definition	Dx (udredning)	Patologi	Inddeling	Tx (behandling) – se herover	Prognose / DDX
ALL 80/år børn (60 % under 20 år) → ofte helt små børn	-Akut hurtigvoksende malign lymfoproliferativ sygdom med forekomst af umodne lymfoblaster i blodet <u>Primær (langt oftest)</u> -Sekundær (næsten aldrig – evt CML udvikling)	1) Generelle symptomer (se herover) 2) Specifikke symptomer - Knoglesmerter og led smerter (børn) - Lymfadenopati / splenomegali - 5 % har CNS debut, 1 % har c.testis debut (= problem: svære at nå med kemo) - smerte, hos børn ofte ledsmerter, -evt. CNS involvering -evt hyperuricæmi	↓ hgb, ↓/↑ leuko, ↓ thrombo evt LDH ↑	-Diagnose stilles på baggrund morfologiske fund i KM og blod -Morfologi: > 25% blaster i marven -Cytokemi, immunologi og kromosomanalyse for: underinddeling, behandlingsvalg, prognose (CD34 + = blastcelle markør) Markør kombi: Tdt+, CD19+, CD10+, CD34+	-KM-biopsi -Lumbalpunktur ved mistanke om CNS-involvering (lymfeceller) -Testes og CNS skal undersøges	KM : lymfoblaster >25%, markører: Tdt og CD34 Blod : umodne lymfoblaster >20%	FAB L1: Ensartede lymfoblaster L2: Uregelmæssige lymfoblaster L3: Burkitts lymfom	-Initialt: transfusioner (rbc,trc.) -Induktionsbehandling: agr. kemo (VAP) -CNS Prophylakse: RT mod CNS, evt. intrathecal kemo og højdosis methotrexat -Vedligeholdelse: p.o i 3 år (udtalt prednisolonfølsom!!) -Allogen KM-transpl. Prognose: Alder + leukocytal børn:70-80% helbredelse voksne:30% helbredelse - Peni'erne (thrombocytopeni: CNS blødning; neutropeni: CNS infektion / sepsis; Anæmien: IHS) - Tumor lysis syndrom (ATS) (lysering af cellerne: højt urat, højt K+, højt PO3- (vil binde Ca2+ = hypo Ca2+ → kramper) (spontan eller efter kemo) → NYRESVIGT + hjertestop (hyperK+)	-Lymfoblaster -Lymfomer -Mononukleose, CMV -AML

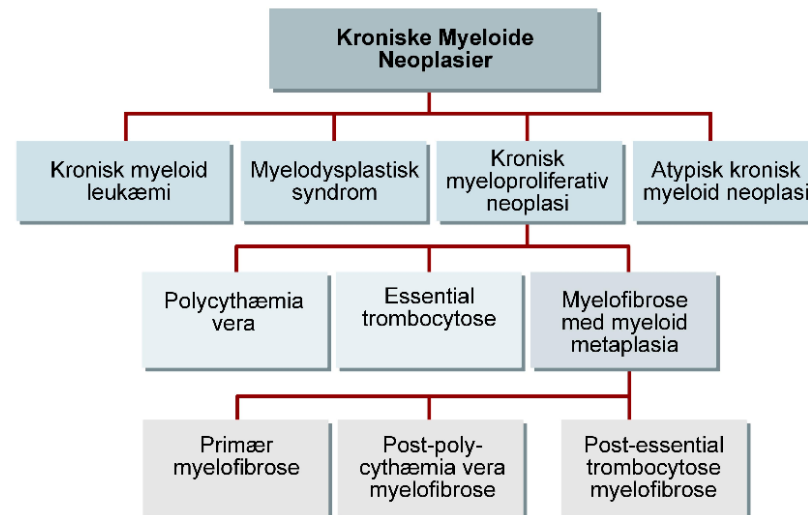
<p>CML Kronisk myelogen leukæmi 75/år 40-60årige</p> <p>Epi: langtidsoverlevelse nu nulig (mænd/kvind er kan få børn)</p>	<p>-Neoplasi udgående fra pluripotente stamceller med forekomst af et specifikt onkogen dannet ved translokation (BCR/ABL) (kromosom 22/9) – det resulterende kromosom kaldes Ph (Philadelphia-kromosomet)</p> <p>+ Basofilii (har som en af de eneste sygdomme høje basofile)</p>	<p>Udvikling (b+c = "advanceret fase") a) Initiale fase (langsom) b) Accelererende fase (kortvarig overgangsfase, hvor blaster går fra 5 → 20%) c) blast-krise (opfylder blastkravene for akut leukæmi (+20%) → 80% AML og 20% ALL)</p> <p>Symptomer: -Langsomt udviklende symptomer -B-symptomer: Træthed, væggtab, nattesved -Splenomegali (pga extranodulær hæmatopoiese i lever/milt)</p>	<p>↓</p>	<p>↑↑↑ (Leukocytose II)</p>	<p>↑</p>	<p>KM • hyperplastisk • cytogenetik/RT-PCR: Philadelphia-kromosom/BCR-ABL Blod - "ligner KM præcist!" = alt godt fra havet</p>	<p>Billed: • Rtg af thorax Blod: • Hgb, Leuko+diff, tromb • Asat, LDH, Bill, Crea, Caj, Urat, M-komp • CF 2,7,10 - Leuko-erythroblast-billede (som MF)</p> <p>Udstrygningspræparat</p> <p>KM-biopsi: morfologisk, cytogenetisk us. + immunologisk fænotypning</p> <p>Andet: CML: kromosomu s. For philadelphia</p>	<p>-Leukocytose, umodne former, evt. trombocytose/anæmi - Hele den myeloide cellerække er repræsenteret (fra blaster til modne neutrofile)</p>	<p>-Hyperplastisk (dominerede granulocytose) Hypercellulær Bevaret terminal uddifferentiering</p>	<p>Primær behandling (stopper udviklingen fra stadiet a → b/c): Tyrosinkinasehæmmer (ABL:BCR-specifikke): - 1.valg: Imatinib/Glivec® (80% responderer med komplet remission – af disse) - 2.valg: Nilotinib / dasatinib (til non-responderes – mere effektive/potente, men anderledes/ukendte bivirkninger: N = QT-syndrom, leverproblemer; D = pleural effusion) - Fremtid: Kombination med Interferon alfa (gammelt stof)</p> <p>Alternativ behandling: - Allogen KMT (overvejes først ved b/c transformering)</p> <p>Prognose - Udvikles i dag meget sjældent til b/c (grundet imatinib) - Kurativ behandling: allogen KMT</p>	<p>Kontrol - Pt monitoreres ved at måle BCR:ABL (ved PCR) (skal gerne være umåelig)</p> <p>DDx -MF -Svær bakteriel infektion</p>
--	--	---	----------	---------------------------------	----------	---	--	--	---	--	--

Ny klassifikation (cell lineage)

Neoplastiske sygdomme i det hæmatopoietiske system

Lokalisation	Myeloid neoplasi	Lymfoid neoplasi
Knoglemarv	Altid	Ofte
Lymfatisk væv	Sjældent	Altid
Perifert blod (leukæmi)	Ofte	Nogle former
Andre organer	Undertiden	Undertiden

- Myeloproliferative sygdomme (RBC-cellelinjen)
 - o Akutte
 - **1) AML (akut myeloid leukæmi)**
 - o Kroniske
 - **2) (de "myeloproliferative sygdomme" = MPD)**
 - A) Ph-positive (BCR-ABL positiv)
 - o CML (kronisk myeloid leukæmi) – philadelphia kromosom positiv
 - B) Ph-negative (JAK2 positiv)
 - o ET (Essentiel Thrombocytose)
 - o PV (Polycytæmia vera)
 - o MF (Myelofibrose)
 - **3) Myelodysplastiske syndromer = MDS**
- Lymfoproliferative sygdomme
 - o Leukæmi
 - Akut
 - ALL etc
 - Kroniske leukæmier
 - CLL etc
 - o Lymfomer (maligne)
 - Hodgekin



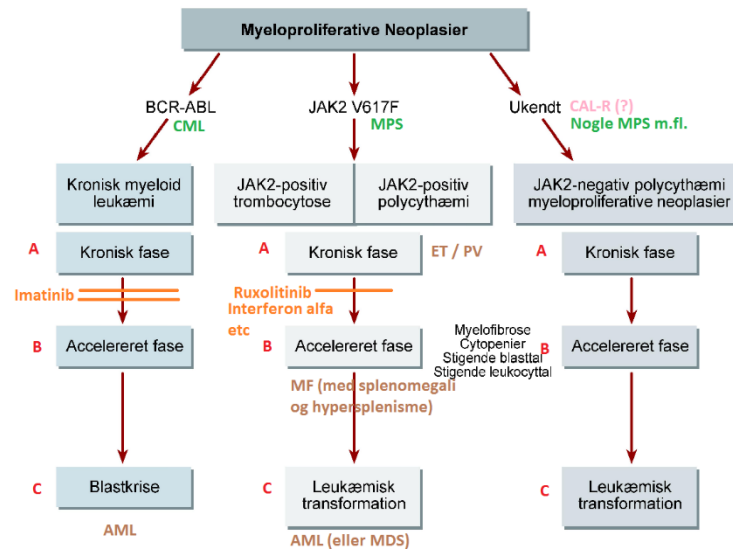
© Brigitte Lerche-Barlach 2010

- Non-hodgekin
- o MM (myelomatose)

Myeloide neoplasmer

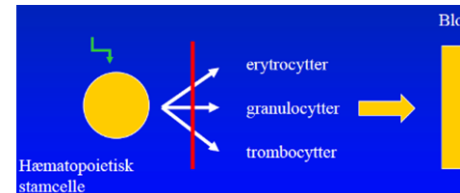
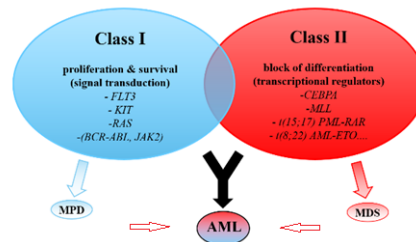
- Generelt
 - o Rimeligt velafgrænset sygdomsenhed (modsat de lymfoide neoplasmer), der opdeles i 1-3 som vist herunder – hvoraf 2-3 er kroniske – hver med deres særlige udvikling og karakteristika – dog kan de forskellige bliver til hinanden med tiden
 - 1) AML

- 2) MPS
 - 3) MDS
- Myeloide cellelinje danner:
 - Granulocytter
 - Megakaryocytter → trombocytter
 - Erythrocytter
- **Udvikling:** de 3 grupper af myeloide sygdomme/cancere (WHO registreret som cancer) er karakteriseret ved en udvikling i 3 trin (som man ved behandling kan stoppe), der er meget fænotypisk på hvordan en hviken som helst cancer udvikler sig (CIS → fuldminant cancer → metastasering)



- A) Stabil/kronisk fase (nb: der findes dårlige prognostiske tegn, der bruges til at se, hvilke, der vil gå videre til de næste stadier)
 - B) Accelereret fase
 - C) akut/krise fase / blastkrise / transformation
- Blodprøver
 - ↑ **Thrombocytter (thrombocytose)**
 - Årsager (IIC = Inflammation, Infektion, Cancer)
 - Inflammation / Infektion (reaktiv)
 - Cancer (MPS) – se denne (proliferativ)
- Opdeling og generelle karakteristika om sygdomsenhederne
 - 1) Akutte (AML) – se under akutte leukæmier for detaljer

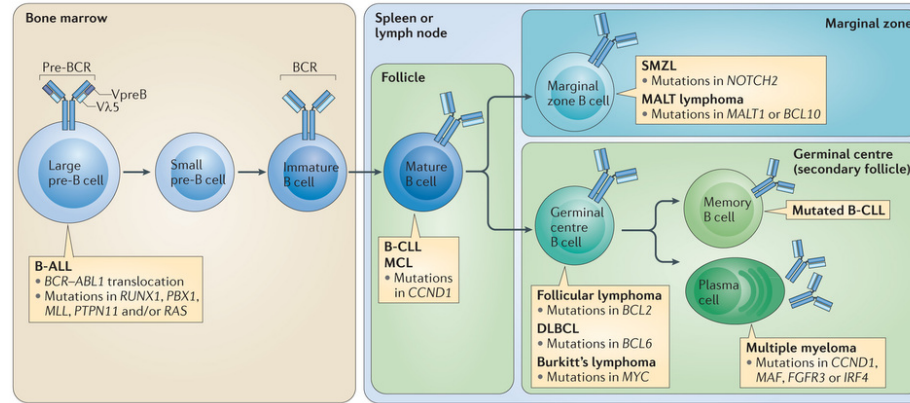
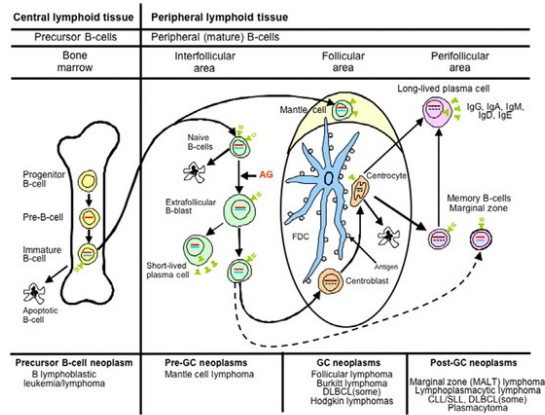
AML - genetics
two functional classes of genetic alterations



	(mænd/kvind er kan få børn)	sygdomme høje basofile)	Symptomer: -Langsomt udviklende symptomer -B-symptomer: Træthed, vægttab, nattesved -Splenomegali (pga extranodulær hæmatopoiese i lever/milt)						- Leuko-erythroblastbillede (som MF) Udstrygningspræparat KM-biopsi: morfologisk, cytogenetisk us. + immunologisk fænotypning		men anderledes/ukendte bivirkninger: N = QT-syndrom, leverproblemer ; D = pleural effusion) - Fremtid: Kombination med Interferon alfa (gammelt stof) Alternativ behandling: - Allogen KMT (overvejes først ved b/c transformering) Prognose - Udvikles i dag meget sjældent til b/c (grundet imatinib) - Kurativ behandling: allogen KMT	
Kroniske myeloproliferative	ET Essentiel trombocytose få/år 60-70årige	Karakteristika (ingen særlige, der adskiller fra andet = udelukkelsesdiagnose) -Klonal stamcellesygdom med trombocytose pga. isoleret megakaryocyt-proliferation (udvikler sig ofte til PV eller direkte til MF) - 50% af pt har JAK2 mutation (nb: dog mener man, at man nu har fundet at næsten 100% er det med en ny dybere pathway af JAK2) - 30% har potentiale til at udvikle sig til MF	Symptomer - Blødning (funktionel vWF dysfunktion ved ekstremt høje thrombocytal) - Tromboser (DVT, lungeemboli, AMI), cerebralt infarkt, perifere ekstremitetstromboser, amaurosis fugax = blindhed på et øje) pga manglende blodgennemstrømning = sover med ben oppe (modsat arterielle tromber) - (Splenomegali)	N	N	↑↑↑	ET kriterier (udelukkelsesdiagnose!): • trombocytter > 450 x 10 ⁹ /L • knoglemarv med proliferation af megakaryocytter (store) • Udelukkelse af andre MF-sygdomme: - normal Hb, normalt Ery-vol, + jern i marven (PV) - ikke Ph1-kromosom (CML) - ikke fibrose i marven (MF) - ikke myelodysplasi (f. ex. Sq-) (MDS) - ikke holdepunkter for sekundær trombocytose (IIC) (maligne tumorer, jernmangel, kroniske inflammatoriske sygdomme, splenektomi) • JAK2 V617F mutation eller anden klonal markør	Andet: CML: kromosom mus. For Philadelphia	-Trombocytose med mere eller mindre defekte tromber	-Dominerende proliferation af abnorme megakaryocytter	Cytoreduktion (mål < 600*10 ⁹ /L) -Hydroxyurea (til ældre) -Anagrelid eller Interferon (til yngre) Trombocyttagregationshæmning -Asa Prognose -Middellelevetid 15 år, kan udvikle sig til AML	Årsag til trombocytose: IIC - Inflammation (Reaktiv) - Infektion (Reaktiv) - Cancer (= det vi leder efter)
	PV Polycythaemia Vera Epi: - 100/år 40-60årige	-Klonal stamcellesygdom med en permanent øget proliferation af især erythroide men også af andre myeloide som granulocytter og megakaryocytoid celler i knoglemarven => Forhøjet antal erythrocytter og i varierede grad også neutrofile granulocytter og trombocytter -100% af pt har JAK2 mutation	Symptomer Hyppige - Hyperviskositet = hovedpine, svimmelhed, træthed, kløe (særligt ved varmt bad) , svedtendens – 40 % >> synsforstyrrelser, angina pectoris, claudicatio intermittans - Pletorisk udseende/ radcyanotisk (æble rød pga højt Hct) farve af slimhinder - Trombose/blødning: CNS, perifer arteriel trombose, AMI, DVT, lungeemboli - Erythromegali = rødme, hævelse, smerte - Øget uratproduktion (arthritis urica/nefropati) - Splenomegali evt. hepatomegali - Højt BT (1/3)	↑	↑	↑	Diagnosekriterier: Major kriterier: - Hgb >11,5mmol/L (mænd), Hgb > 10,2mmol/L (kvinder) - JAK2 V617F mutation eller JAK2 exon 12 mutation Minor kriterier: - Hypercellulær marv med trilineær hyperplasi (panmyelose) - S-EPO under normalområde - Erythroid vækst in vitro uden tilsat EPO 2 major og 1 minor eller 1 major og 2 minor kriterier giver diagnosen PV	Hæmatokrit, Mikrocytær, Hypokron. -Trombocytose og leukocytose	Hypercellulær; Venstre-forskydning Øget antal megakaryocytter Retikulærfibrose Nedsat depotjern (jernetom)	Symptomatisk Tx Venesectio (mål<0,45) +tromboseprofylakse(ASA) Blodprop: Aspirin! Urat: Alluporinol (nb: seponer hvis rødme) + evt kløemiddel (antihistamin) Årsags Tx - Interferon α (vækker stamcellerne i marven og driver dem ud i blodet, så de kan rammes) → Hydroxyurea (dræber cellerne der kommer ud i blodet) (meget som imatinib ved CML, hinders dette overgang fra a-stadie til b/c stadie (her MF og sjældent AML) Prognose: -middellelevetid 15 år (uden behandling 18 mdr! pga blodprop) -kan udvikles til MF(15% = vær opmærksom på, at når pt kræver færre venesectioer, er det ikke nødvendigvis en god ting!!!) og AML(få)	Hæmetokritforhøjelse sekundær til: Hyppigt: - dehydrering eller KOL (høj EPO) Andet: -tobaksrygning -nedsat arteriel lttension -endogen EPO produktion (ved fx nyretumor) -Polycythaemia Spuria (normal erythrocyt masse, nedsat plasmavolumen)	
	MF Myelofibrose 25/år 60-70årige Nb: alle MPS kan blive MF	-Neoplasi af den multipotente hæmopoietiske stamcelle karakteriseret ved udbrændt marv: - abnorme og mange megakaryocytter (PDGF) → fibroblastproliferation → a) bindevævsdannelse + b) stamcellekolonisering af milt (= danner ukontrolleret myeloide celler) → "leuko-erythroblastiske blodbillede" -50% har JAK2 mutation (nb: dog mener man, at man nu har fundet at næsten 100% er det med en ny dybere pathway af JAK2) Typer - Primær - Sekundær: 1/4 starter som PV / ET (*PMF: Post ET/PV MF)	Tidlige (grad I) - De 30% af ET, der nok egentlig er et tidligt stadie af MF = ET-symptomer og ET prøver Sene (fulminant MF) – grad II - III - Marvinsufficienssymptomer (blødning, infektion, anæmi) = "pancytopeni" - Hypermetabolismesyntomer (træthed, vægttab, nattesved, subfebrilia) - Miltkolonisering (= splenomegali + ukontrolleret hæmatopoiese derfra + evt infarkt og anæmi) - Anæmi (pga a) stor milt = hyperhæmolyse + idiopatisk volumen forøgelse (fysiologisk anæmi) b) Blodtab fra m/t pga thrombocytopenien)	↓	↓/↑	↑ Tidligt/ ↓ (sent)	• Fibrose i knoglemarven • Leuko-erythroblastisk blodbillede (umodne granulocytter, erythroblaster, udtalt poikilocytose med dråbeerythrocytter) • Splenomegali	- Leukoerythroblastisk blodbillede (defekt blod-marv-barriere) - Aniso- og poikilocytose (forskellig størrelse og form) - Teardrops celler - CD34+ celler (= stamceller, der forlader KM for at kolonisere milt!!!)	-Panhyperplasi med dominerende megakaryocyt-proliferation - Abnorme megakaryocytter - Fibrose	Symptomatisk (vigtigst: miltreduktion) Anæmi: - Substitutionsterapi (B12, blodtransfusion etc) → kun 40% responderer 1 år på EPO, Thaladomid, Danazol) Splen-reducerende - JAK2-hæmmer (Ruxolitinib = jakavi) → effektiv - Andet: Splenectomy (sjældent og farligt) Anden behandling: neutropeni infektionsbehandling Årsagsbehandling Cytoreduktion -Hydroxyurea (Ældre) -Interferon a (Yngre) Prognose -Middellelevetid 3-7 år - Kan udvikle sig til AML	DDx - CML - Knoglemarvs carcinose (metastaser fra c.prostatae/c.mammae)	

Myelodysplastiske	MDS Myelodysplasi 250/år >50år, aldersfænom en oftest!	-Heterogen gruppe af klonale (maligne) sygdomme udgående fra en knoglemarvsstamcelle med ineffektiv og dysplastisk hæmopoiese ("DNA er udslidt" / metylering af visse gener = dette udnytter vidaza) - Ofte cellerig marv og cytopeni i perifert blod i en eller flere cellelinier.	2 stadier: a) <u>Tidlig MDS</u> (Apoptose>>proliferation = "visende marv") = makrocytær/ megaloblastisk anæmi	↓↓	↓	↓	- Morfologiske og cytologiske forandringer i knoglemarv og blod. - 8 undergrupper: RA, RARS, RCMD, RCMD-RS, RAEB-1, REAB-2, 5q, MDS-U. - Mange har kromosomforandringer	KM biopsi (nb: skal re-evalueres/gentages ved ændring i tilstand) → -IPSS (International prognostic scoring system) -- Low risk -- INT-1 -- INT-2 -- High risk --> vurderet ud fra % blaster i KM + cellelinjer, der er cytopeniske + kromosomanalyseforandringer.	-Pancytopenisk med dysplastiske celleformer -evt. blaster	Hypercellulær med dysplastiske træk (venstreforskydning med øget antal blaster)	Low risc group (IPSS) (SYMPTOMATISK Tx) = vurderet ved under 2 poser SAG-M pr mdr - EPO +/- - G-CSF (knoglemarvsinducer) - Ved tiltagende / ændret transfusionsbehov (Ny KM biopsi = ny IPSS vurdering) → hvis samme IPSS: Transfusion + jernkøling (hvis man mener, de kommer til at overleve længe) Nb: - For denne gruppe er mini-KMT (Allogen) ALDRIG indiceret, da forsøg har vist, at deres risiko er for stor (> højrisiko gruppen) - Thrombocyttransfusioner giver autoimmunitet over tid (gøres derfor helst ikke så meget) High Risc Group (IPSS) (KMT) - Dårlig IPSS, men asymptomatisk: watch'n'wait → ved symptomer/ændring: a) Vidaza (hæmmer metyleringen af gener) = succes drug (længere overlevelse/livskvalitet = 24 mdr) b) Allogen (mini) KMT (dilemmaet: Lad sygdommen gå sin gang og dør om nogle måneder-år, eller prøv KMT og risiker at dø nu, men med potentiel chance for langtidsoverlevelse) = kræver sygdomsstabilitet - Særlig gruppe (5q) = anglogenese = Tx thaladomid - Ved transformation til AML (evt AML behandling) Prognose: -Middellevetid (stærkt afhængig af IPSS 0-9 år) -10-60% udvikler AML (jo værre IPSS, des hurtigere) → dør af neutropeni/blødninger	Prognose faktorer (IPSS): - Antal blaster (jo flere des værre) - Type MDS - penisyntomer - Kromosomanalyse (gentype) DDx -Aplastisk anæmi -MF -CLL -ALL
		- Primær: Aldersbetinget DNA-akkumuleringsskader (KEMO + STRÅLESKADER!!!!) - Sekundær: cytostatika og stråling disponerer for MDS; + MPS sygdomme (MF) Nb: se under generelle afsnit for MDS for klassifikation	b) <u>Sen MDS (ses ved øget transfusionsbehov eller peni)</u> (Apoptose<<Proliferation = aktiv marv → leukæmisk (AML) = Marvinsufficiens-symptomer (anæmi,infektion,blødning)	↓↓	↓	↓						

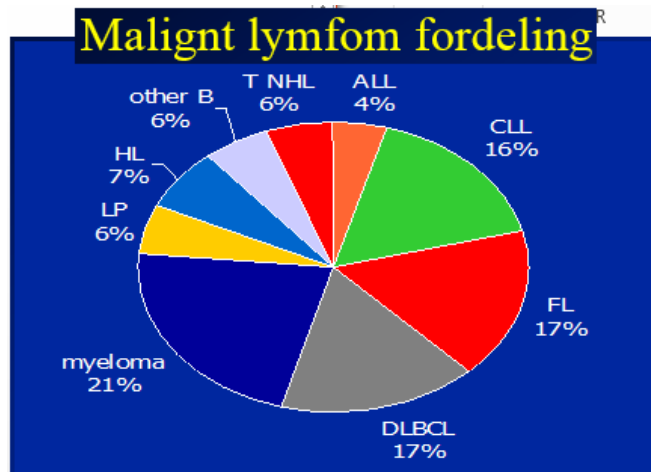
Poikilocytose= forskellig form, Anisocytose = forskellig størrelse, B-symp (feber, vægttab, nattesved), PML=promyelocytleukæmi (undertype af AML), KT=kemoterapi, RT=radioterapi, KMT=knoglemarvstransplantation



Lymfoide neoplasmer / Lymfomer

- **Opdeling (en kombination af 1 og 2 – dog anvendes 1) ift behandling etc, imens 2) er bedre memoteknisk og klinisk)**
 - o **1) Lymfoide sygdomme**
 - **Lymfomer (maligne) = alt kaldes i dag lymfomer!!!**
 - Hodgkin (10-15 %)
 - Non-hodgkin (NHL)
 - o T-celle / NK-celle (10-15%)
 - o B-celle (85-90 % i vesten, i asien er det omvendt)
 - Leukæmier: ALL, CLL
 - Lymfomer:
 - Follikulært lymfom (25%)
 - Diffust Storcellet B-celle Lymfom (DSBCL) (40 %)
 - MALT-lymfom
 - Mantle-cell lymfom
 - Burkitts lymfom
 - Paraproteinæmierne: MM (myelomatose), MGUS, Amyloidosis, Mb. Waldenströms
 - o **2) Klassisk klassifikation (man skal se grupperne 1-3 som en udviklingsrække – de transformerer ikke til hinanden som myeloide cancere, men canceren opstår i én bestemt udviklings-trin af B-cellen (og sjældent T-cellen) – således er ALL i knoglemarven/tidlig udviklingsstadiet -> NHL findes i lymfeknude B-cellerne -> MM findes i den færdig differentierede B-celle (plasmacellen)**
 - **1) Akut leukæmi (ALL)**
 - **2) NHL (inkl. CLL og alle lymfomerne) + HL**
 - **3) Paraproteinæmierne (MM etc)**
- **Patofysiologi:**
 - o Fys: B-cellen starter sin udvikling i KM, og vil som naiv B-celle vandre imellem lymfesystemet til blodet/splen. I lymfeknuden kan den møde sit antigen, og gøres dette, vil den begynde sit klasseskift og specialisering i folliklernes. Herefter vil den gå videre og blive en højtspecifik plasmacelle eller en memory celle
 - o Pat: **Alle typer af lymfoidt derivede cancere kan forstås ud fra denne udviklingsrække**, da den bestemte sygdom gør, at ét bestemt udviklingstrin muterer og klonalt expanderer – det sker, at man ikke kan placere en bestemt type af cancer (oftest lymfomer) i udviklingsrækken, fordi mængden af den, normalt er så lille, at man ikke har kendt til denne celle (fx Hairy Cell Leukemia etc). Kronologisk set er cancerne som følgende (Nb: der kan ikke siges noget om sværhedsgrad ud fra denne udvikling – dette er blot en forklaringsmodel)
 - KM: ALL
 - Interfollikulært / Præ-GC (før B-cellen går ind i folliklen/GC = germinal centeret): Mantle-cell lymphoma, MALT-lymphoma
 - Follikulære / GC: CLL, Follikulært lymfom, Diffust storcellede lymfom, burkitts (og mange flere)
 - Post-GC: MM (plasmacellen, der igen har vandret tilbage til knoglemarven)
- **Generelt:**
 - o Ætiologi

- Oftest: ukendt
- Kendt årsag:
 - Virus EBV (hvis endemist som i Afrika: Burkitts lymfom)
 - Autoimmunitet fx hashimotos thyroidit eller H.pylori antistoffer (MALT lymfom) = cellen får en evolutionær fordel og udvikler sig
 - Immunosuppression (tidligere sås HIV-lymfomer ofte)
 - Genetisk stabilitet af cellerne (genetik)
- Karakteristika
 - Fællestræk
 - Heterogen sygdomsgruppe
 - Klinikken er overlappende, og kan derfor kun være supplerende i diagnostikken (derfor afhænges primær diagnostik af tests (IHC + genetisk bestemmelse etc) fra biopsi)
 - Hver sygdomsgruppe har særlige karakteristika, men kan ligne hinanden (fx leukæmierne kan infiltrere lymfeknuder og vice versa) → Dette gør, at det vigtigste i diagnosen er ikke HVOR tumor er (knoglemarv, blod, lymfeknuder), men **HVILKEN TYPE** tumor der er tale om!!!
 - Fællestræk
 - Alle lymfoide neoplasmer stammer fra neoplasia af én enkelt transformeret celle (lymfocytter eller lymfoide stamceller) → **monoclonale** (= analyse af antigen-receptor viser om der er tale om monoclonalitet (malign) eller polyclonalitet (= reaktivitet og benign))
 - Da alle lymfoide neoplasmer ændrer på immunsystemet kan de inducere alle former for problemer i systemet (de to ekstremer)
 - a) immunsuppression (= infektionsrisiko)
 - b) overimmunitet = autoimmunitet
 - **Overordnet specifikke træk**
 - Lokalisation: Alle lymfoide cancere cirkulerer mellem lymfeknuder → ductus thoracicus → blod → lymfeknuder (derfor vil der oftest på diagnosetidspunkt være systemisk lymfadenopati – dette betegnes dog ikke som metastaser! – Man kan ikke anvende TNM, da lymfom er en systemisk sygdom, ej heller anvendes betegnelsen ”metastasering”)
 - Leukæmierne
 - Karakteristika: involverer primært knoglemarven med spild ud til blodet
 - Lymphomerne
 - Karakteristika: involverer oftest lymfeknuderne eller andet væv
 - Paraproteinæmierne (MM)
 - Karakteristika: Præsenterer inde i knoglerne, og giver systemiske symptomer relateret til produktion af monoclonale antistoffer
 - Klassifikationen af sygdommene: Der er enten B- eller T-celletumorer – disse er bl.a. definerede ud fra hvor i udviklingen de er stoppet → diagnosen/klassifikation af disse sygdomme afhænger kraftigt af tests/paraklinik
 - Fund af celle-linje specifikke antigener og/eller maturitets markører (Cytometri eller immunhistokemi (IHC)) → disse er ofte klassificeret efter deres CD-nummer
 - Genetiske tests (for at finde translokationer etc) = prognostisk værktøj (særligt vigtigt ved CLL og DSCBL)



- Epi
 - Incidens: 1500 / år (Alle typer)
 - Aldersfordeling
 - **Børn: Næsten 100 % udgøres af ALL og HL (= hyppigste maligne sygdom iblandt børn/unge)**
 - Voksne (se cirkeldiagram herover): De lymfomer voksne får er oftest follikulære/post-follikulære center B-celler (kan gennemgå class-switch + somatisk hypermutation → instabilitet og risiko for mutation → evt transformation til aggressiv form) >> T-celler (= meget mere stabile)
- Udredning (Dx)
 - Anamnese:
 - **B-symptomer** (er særligt udtalte her ved lymfomerne – især nattesved, subfebrilia, kløe og vægttab) + specifikke symptomer (Se de enkelte sygdomme for detaljer)
 - **Organomegali** (lymfeknuder, milt, lever, andet)
 - **Marvfortrængningssymptomer** (anæmi, neutropeni, thrombocytopeni = potentielt pancytopeni)
 - Objektiv u.s. (se lymfadenopati): Organomegali
 - Paraklinik
 - Billedediagnostik (se lymfadenopati)
 - Patologi:
 - Biopsi (der er forskellige kvalitet og lokalisation af biopsierne – generelt er det bedst for patologen, hvis de kan få et så stort histologisk præparat så muligt)
 - (Smear)
 - Lymfeknudebiopsi (patoanatomisk undersøgelse)
 - Kvalitet:
 - Okay (Oftest de svært tilgængelige knuder/initielt): Finnål (max diagnose = "suspekt for lymfesygdom", og kræver alligevel en grovnål derefter) <<< **grovnål** (UL-vejledt = muligt at udføre IHC på den)
 - Bedst (Oftest de lettere tilgængelige knuder): Knivbiopsi < lymfeknude excisering (sjældent)
 - Formål:
 - B-celle: **IHC + patoanomi (+ flowcytometri = knoglemarv)**
 - T-celle (er svære at diagnosticere, da de opfører sig anderledes, og man kan derfor ikke anvende IHC): PCR (og se om det er monoklonalt = cancer >> polyklonalt)
 - Knoglemarvbiopsi
 - Resultat (farves forskelligt med IHC etc)
 - Knoglemarvs-aspirat
 - Knoglemarvs-væv
 - Knoglemarvs smear / aftryk (rulles på glas)

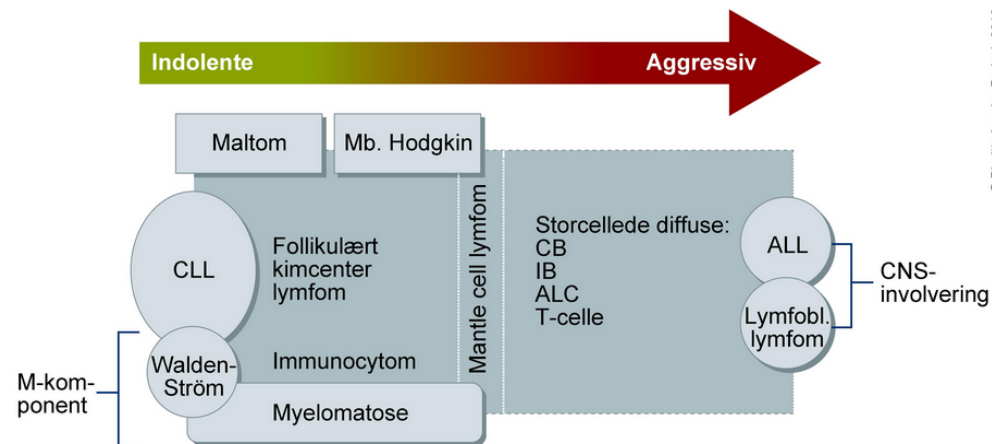
- Knoglemarvs histologisk præparat
 - **Flowcytometri!!!!**
 - **Mikroskopi etc**
 - Laboratorieteknikker
 - Typen af cancer:
 - **IHC (= man farver med et stort panel af antistoffer rettet imod specifikke CD-overflade antigener)**
 - Vigtige tumormarkører (IHC)
 - De enkelte:
 - CD20 (= B-celle specifik tumor markør – sjældent kan de smide den, hvor man i stedet anvender CD19 eller Pax5; Rituximab er rettet imod denne markør)
 - Kombinationen (sygdomsdiagnosen) – vigtige eksempler
 - CLL: CD20+ ; CD5+; (CD23+)
 - MALT-lymfom: Cyclin D1
 - **Patoanatomisk beskrivelse (ser efter arkitektur = germinal center (G) og follikel (F))**
 - Ødelagt / ændret arkitektur (tyder på malignitet og ikke reaktivitet)
 - Reaktiv (Infektion eller Inflammation)
 - Malignitet
 - Metastaser (diffust ødelagt + celler fra primærtumoren fx adenomatøse celler)
 - Primærtumor (+G / -F = follikulær lymfom >> -G/-F = DSBL = alt er ødelagt diffust)
 - Undertypen + prognosen inden for den enkelte cancer: Genetisk bestemmelse (PCR, flowcytometri)
 - Man så, at særligt indenfor CLL og DSBL var der stor overlevelsesh forskel på trods af samme IHC/patoanomi diagnose (Derfor fandt man ud af, at de havde forskellig genetik, og prognosen er derefter)
- Prognose (nb: traditionelt opdeles lymfomerne i "høj maligne" og "lav maligne", men denne inddeling er suboptimal, og i stedet anvendes her "proliferation" som mål; Visse typer kan transformere til DLCL)

- Generelt:

- Lav proliferativ karakteristika: cleaved (cellen har en lille klip i sig); lille celle, mature, follikulær
- Høj proliferativ karakteristika: non-cleaved; stor celle; immature, diffus

- Specifikt

- Lav proliferative (CLL, Follikulært lymfom, Hairy Cell Leukemia (HCL); MALT-lymfom, Mb. Waldenströms
- Moderat proliferative (Mantle-cell-lymfom, MM, Follikulært lymfom – svær type)



© Birgitte Lerche-Bariach 2010

- Høj proliferative (DSBCL, Anaplastisk storcellet, Burkitts og burkitts like, ALL)

Lymfomer

- Skema: Alt kan efter WHO's nye definition kaldes for lymfomer, da der bare er tale om forskellige udviklingsstadier af B- eller T-cellerne der er muteret (se patofysiologi). Man kan dog fortsat grovopdele lymfomerne efter deres kliniske præsentation (m.m) – 1-3 har en incidens på 1400 pr år!!! (men enkeltvist er der mindre tal, som er nævnt i tabellen)
 - o 1) Akutte leukæmier (ALL)
 - o 2) Klassiske lymfomer (NHL (inkl. CLL), HL)
 - o 3) Paraproteinæmierne (MM, MGUS, Mb. Waldenströms)

Sygdom	Deff/Årsag	Symptomer	Blodbillede				Diagnostisk definition	Udredning	Patologi	Inddeling	Behandling	Differential diagnose
			Hgb	Leuko	T r o m b	Andet						
1) Akutte leukæmier (kann kaldes lymfomer)	ALL 100/år børn	-Akut hurtigvoksende malign lymfoproliferativ sygdom med forekomst af umodne lymfoblaster i blodet	↓	↓/↑	↓	evt P-urat↑	-Diagnose stilles på baggrund morfologiske fund i KM og blod -Morfologi: > 25% blaster i marven -Cytokemi, immunologi og kromosomanalyse for: underinddeling, behandlingsvalg, prognose	-KM-biopsi -Lumbalpunktur ved mistanke om CNS-involvering (lymfeceller) -Testes og CNS skal undersøges	KM: lymfoblaster >25%, markører: Tdt og CD34 Blod: umodne lymfoblaster >20%	L1: Ensartede lymfoblaster L2: Uregelmæssige lymfoblaster L3: Burkitts lymfom	-Initialt: transfusioner (rbc,trc.) -Induktionsbehandling: aggr. kemo (VAP) -CNS Prophylakse: RT mod CNS, evt. intrathecal kemo og højdosis methotrexat -Vedligeholdelse: p.o i 3 år -Allogen KM-transpl. Prognose: børn:70-80% helbredelse voksne:30% helbredelse	-Lymfoblastære lymfomer -Mononukleose, CMV -AML
2) Lymfomer	CLL 300/år 60-70år undertyp: HCL PLL	-Monoklonal ekspanderende sygdom deriveteret fra CD5 positive B-lymfocytter -kromosomfejl disponerer - Nb: Stor variation i prognose alt efter gen-subtype (som DLBCL)	(↓)	(↓)	(↓)	evt P-urat↑ LDH↑	baseres på blodbillede med lymfocytose (>5x10 ⁹ /L) + immunofænotypning der viser monoklonale B-celler som udtrykker CD20, CD5,CD23 med enten kappa eller lambda Ig-light chains	-KM-biopsi -Rtg af thorax -CT/UL af abdomen -Blodprøve med immunofænotypning af B-celler	KM: hyperplastisk med CD5+, CD19+, CD23+ lymfocytter+L9 Blod: CLL:modne små lymfocytter dominerer. HCL:hårrede celler. PML:højt lymfocytalt med nukleoleholdige kerner. -IgG kan være nedsat	Binets: Stadium A: ≤2 glanderegioner med lymfeknuder+ingen anæmi/trombopeni Stadium B: ≥3 glanderegioner med lymfeknuder +ingen anæmi/trombopeni Stadium C: lymfeknuder i en hvilken som helst region + anæmi(<6,2mM) og/eller trombopeni(<100*10 ⁹ /l). Marv med CLL celler	Tankegang: overvejelser omkring alder + aggressivitet/komplikationer (behandling >< non-behandling) -> NB: MAN BEHANDLER FØRST, NÅR DEN ER SYMPTOMGIVENDE (stadie C +/- nogle B'ere) Stadium A: Ingen behandling Stadium B: Behandling hvis symptomer Stadium C: Behandling med mild Kemoterapi -Fludarabinholdig regime -alternativ:cyclofosamid+prednisolon PLL:CHOP-R (R= anti-CD20) → evt i senstadiet ved yngre: Mini-KMT Prognose (god men variabel) Stadium A 14år/som normalbefolkning Stadium B 5 år Stadium C 2,5 år - Særlig vigtig prognostisk indikator IgVH (mærkeligt, men vildtype Ig, er dårlig prognose, men den muterede IgVH er god prognose!) = KLART bedre overlevelse med IgVH - God prognose ved trisomi 12 (20%), del 13q14 (50%) HCL: Særdeles god PLL: Dårlig	-Komplikationer /Tx - indikation for kemo 1) Transformation (ca 5%) til AML 2) Leukostase (ekstremt mange leukocytter i blod) 3) – pen'ier (alle cellelinjer) 4) Milt/lymfeknude hyperplasi (hvis store gener) = hypersplenisme 5) B-symptomer - Indikation for behandling med s.c. Ig'ere 6) recidiverende infektioner Hypigste komplikationer (autoimmune + dårlig Immune): - AIHA (20%); ITP - hypOgammaglobulinæmi (luftvejs inf) +neutropeni Forløb (Trods Tx): - stigende lymfelglandelsvulst - Stigende leukocytalt + anæmi + thrombocytopeni + neutropeni (= knoglemarvsfortrængning)-> Pancytopeni - Autoimmunitet (AIHA, ITP) + nedsat immunitet (infektion i luftveje) - Transformation af en glandelregion til lymvækst ("Richters

	<p>"Multiple myeloma" = Æder knoglemarven (Osteolytiske foci) → optager plads (immunosuppression / pancytopeni) 3) Lette kæder (kappa eller lamda) overproduceres og udskædes i urin og kaldes Bence Jones protein (nyreskade)</p>	<p>infektionstendens (pga KM suppression og monoklonal produktion af kun et antistof) → evt. pancytopeni (anæmi) - Hyperviskocitet (= CNS skader, og PV- symptomer)</p> <p>Hyppigste: CRAB-symptomer (hyperCa2+ + Renal Failure, + Anemia + Bone pain) + hyperviskocitet / øget infektionstendens</p>					<p>IgD/E/M 1%) i blod (serum) - B2) Bence Jones (BJ)-protein (letkæde-kappa eller lamda) i urin - B3) Osteolytiske knoglefoci</p> <p>Nb: - der kan foregå "light-chain-escape", således at MM ikke har M-komponent (20 %) - Der findes også typer af MM, der hverken har M- komponent eller BJ- protein (non-M-non- BJ-MM)</p>				<p>- Kontrol (M-komponent, BJ-protein) - Relaps (behandling afhænger af hvor lang tid siden behandling og alder ved relaps → gået lang tid, vil man anvende samme stamceller som man udtog sidst, da de er frosset ned)</p> <p>Symptomatisk / komplikationer: - Tværnitssyndrom 5 %, (Tx: lokal stråle, kr) - Malign HyperCa2+ 30 % (Tx: biphosphonater + væske) - Anæmi 65-70% (Tx: EPO/transfusion) - Osteolytiske knogleforandringer + knoglemerter 80 % (Tx: Morphin/smerteklinik; Stråle; Biphosphonater – nb: kæbenekrose) - Infektioner (Tx: IgG substitution og Antibiotika) - Hyperviskocitet (pga M-komponent) (Tx: Plasmafærese) - Amyloidosis 3-10% (lette kæder sætter sig i kar) (Tx: Palliation og CHF behandling)</p>	
<p>Mb. Walden- ström 300/år 60-70år (ældre end MM)</p>	<p>Klonal ekspansion af B-celler i KM (Danner IgM!!!)>< MM) ⇒ lymfocytter og Imfoplastocytoid celler. Lav-malign sygdom. (MGUS er et præmalignt forstadium)</p>	<p>- B-symptomer - Hyperviskocitet (Hjertesymptomer = CHF/IHS), - karvægsinfiltration (blødningstendens) - INGEN osteolyse!!</p>			↓	<p>IgM↑ SR↑, cryo-glo- bulin</p>	<p>MGUS = Monoklonal Gammopati af Ukendt Signifikans</p>		<p>KM:lymfoplasmacytoid e celler+prominerende mastceller</p>	<p>Ingen sympt: observation Sympt: Chlorambucil+prednisolon, evt.plasmafærese Progn: 5 år (median)</p>	<p>Median er 5 år</p>	<p>Myelomatose, MGUS</p>
<p>MGUS Epi: præmalign i 15 %; de fleste over 80 har MGUS i knoglemarven</p>	<p>Def: Asymptomatisk (ingen CRAB) og ingen tegn på Mb.Waldenströms eller MM</p> <p>- Man ved ikke om denne er præ-malign eller ej (deraf navnet) → 10 % af alle ældre over 70 har MGUS >< alle dem med MM har haft MGUS på et tidspunkt</p>	<p>Asymptomatisk</p>										

De specifikke NHL lymfomer

- B-celle (85-90% i vesten >> asien)
 - o Indolente
 - CLL (se skema) – indolent, men variabel (som DLBCL)
 - Follikulær lymfom (FL)
 - Epi: 300/år, ældre; 25 % af NHL
 - Patofys:
 - o Indolent
 - o Variabel, ofte god prognose, men kan ofte være dissemineret med infiltrater til lymfeknuder, KM og andre årgener
 - o **Kan transformere sig til B-celle lymfom (30 %)**
 - Markør: CD20+, bcl2+ etc
 - MALT-lymfom (Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue)
 - Epi: forholdsvis hyppig, Ældre, K>M
 - Patofys:
 - o Autoimmun derivet (hashimotos, h.pylori autoreaktion etc) → findes i organers lymfeknuder snarere end hals/lyske etc

- Godartet / indolent
 - Kan transformere sig til B-celle lymfom
- Aggressive
 - Diffust Storcellet B-celle Lymfom (DLBCL)
 - Epi: 400 / år (stigende incidens), hyppigste cancer i vestlige lande (40 % af NHL) ; dårlig overlevelse (5 års overlevelse 50 %)
 - RF: alder >60 år, Stadium III-IV; høj LDH, ECOG >2
 - Patofys
 - Mange morfologiske varianter (som CLL) = genotypning er essentiel → forskellige forløb fra pt til pt
 - Kan groft være af typerne GCB (CD10+) = god prognose >> non-GCB (CD10- , dårlig prognose) = Kan have dobbelt hit (bcl6- også)
 - Mantle-celle-lymfom
 - Epi: 40/år, ældre
 - Patofys: ofte dissemineret, aggressiv (Cyclin D1)
- T-celle (10-15 %. Men i Asien hyppigst)
 - Generelt:
 - Ofte aggressiv, hyppigt dissemineret, ofte behandlingsrefraktær
 - Udredning kræver PCR
 - Typer (de hyppigste): DLL, Sezoy syndrom (hudtumor), AILT, PTL

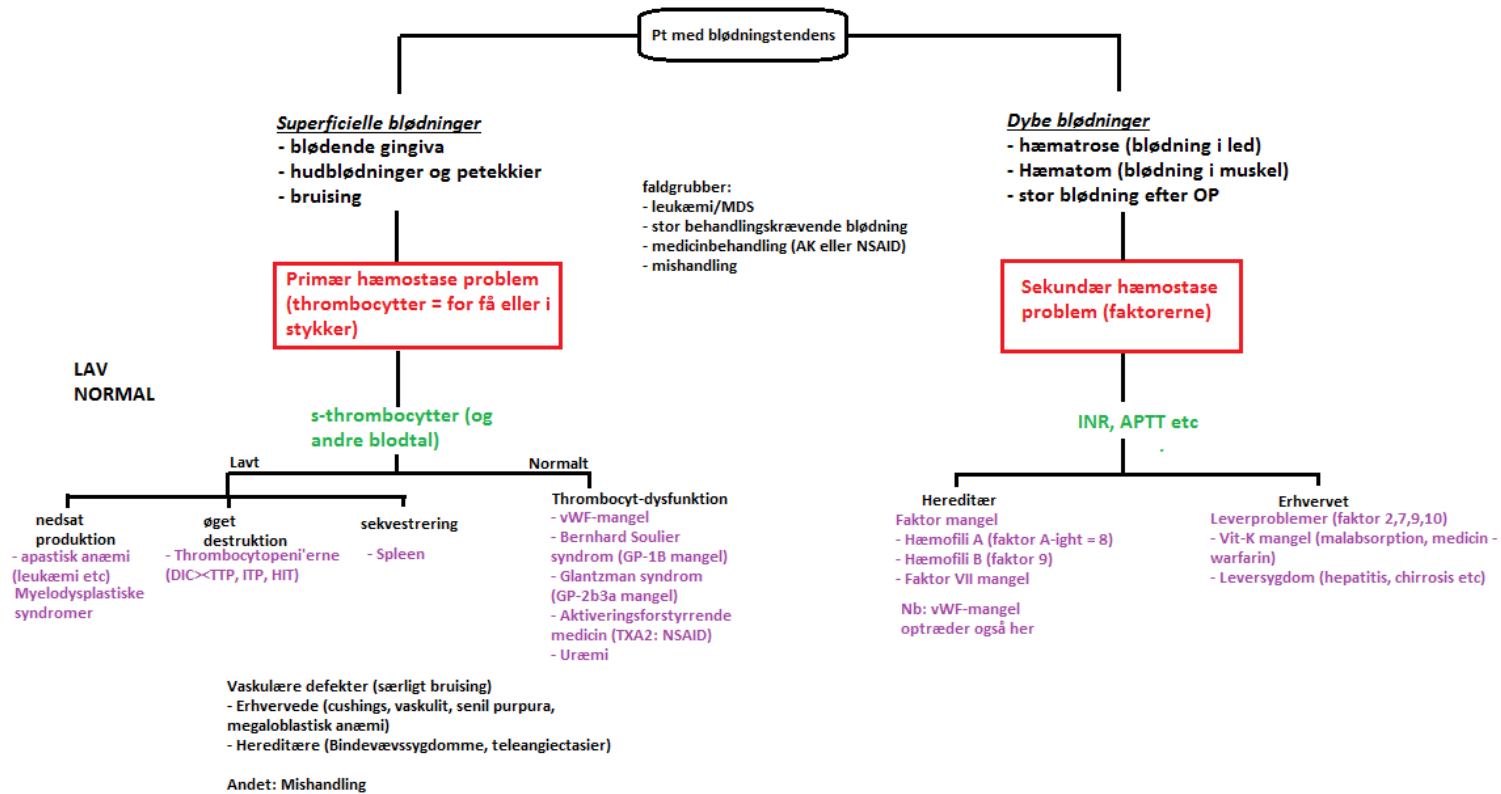
Blødningsforstyrrelser

- Generelt:
 - Pt kan enten være hyperkoagel (thrombofili) eller have blødningstendens (se tegning herunder)

Øget blødningstendens

- Blødningstendens
 - Thrombocytproblem (primær hæmostase)
 - Mangeltilstand (thrombocytopeni)

- Øget destruktion (alfabet thrombocytopeni'erne: DIC, HIT, TTP, HUS, ITP)
- Nedsat produktion (knoglemarv problemer etc)
- Dysfunktionel thrombocyt
- Faktor-problem/koagulationsproblemer (sekundær hæmostase)



- Oversigt (ift patent præsentationen)

Thrombocytforstyrrelser (Primær Hæmostase problem - venstre side af tegning)

- Overblik (problem med primær hæmostase; superficielle blødninger)
 - Kvantitative forstyrrelser (thrombocyt-mængden)
 - Thrombocytopeni
 - ↓Produktion
 - **Knoglemarvproblem (Aplastisk anæmi (leukæmi), MDS)**
 - ↑Destruktion
 - Immuno-medieret
 - SLE, HIT (type II), ITP
 - Non-immuno-medieret (thrombocytopeni'erne)
 - **DIC >> TTP**

- Dx (generel klinisk diagnose)
 - Blodtal (meget lave thrombocytter, ofte under 20 mia/L) – alt andet normalt
 - Blodsmear (diagnostisk) + knoglebiopsi (øget megakaryocytter)
- Tx
 - Akut: Ig'ere (opbruger splens kapacitet til at ødelægge de coatede thrombocytter, og tager i stedet Ig'erne)
 - Kronisk: steroid og splenectomi (80 % af de kroniske kureres) → ellers specifikke drugs

Koagulationsproblemer (Sekundær hæmostase problem)

- Generelt
 - o Dybe blødninger (vWD er undtagelsen! = mucosablødninger)
 - Hereditære
 - o Typer
 - vWD
 - Generelt:
 - o Platelet-dysfunktion, men optræder også som her, ved koagulationsproblemer
 - o AD (autosomal dominant) nedsat mængde (type I - hyppigst) / defekt (type II) / mangel (type III) af vWF (faktor VIII-related-antigen)
 - o Hyppigste blødnings-disorder (1-3 % af befolkning)
 - Dx
 - o Normale thrombocytter (og alt andet)
 - o Øget blødningstid + Ristocetin assay (diagnostisk)
 - Tx
 - o Desmopressin (inducerer endothelceller til at danne mere vWF)
 - Hæmofili ("bløder")
 - Generelt
 - o Typer
 - Hæmofili A (A-ight = 8), X-bundet recisiv (mænd), hyppig (1/10.000 mænd)
 - Hæmofili B (9; Christmas disease), X-bundet recisiv, sjælden
 - o Hæmofili A og B har samme præsentation (men anderledes Tx)
 - Pt:
 - o Hæmathrosis (ofte knæ) → progressiv led ødelæggelse ved gentagne hæmathrosis
 - o Evt
 - Intrakraniel blødning (anden hyppigste dødsårsag næstefter transfusions-induceret-HIV – før test af blod blev indført)
 - Hæmatomer (intramuskulære, retroperitoneale, hæmaturi, hæmo-sperm)
 - Dx
 - o Øget blødningstid
 - o Lavt faktor VIII eller IX (alt efter hæmofili), men normale vWF
 - Tx
 - o Akut hæmathrosis
 - Normaliser faktor VIII /IX (profylaktisk administrering af faktorerne)
 - Alvorlige tilfælde: synovetomi (hvis faktorer ikke virker)
 - o Faktor replacement
 - Primær: Administrer faktorer (VIII / IX) før indgreb
 - Evt.: FFP (kryoplasma), men ikke anbefalet grundet virus risiko
 - o Hæmofili A-specifik: Desmopressin
 - Komplikationer
 - o Tidligere (før blod blev undersøgt for vira): Alle døde af HIV, hepatitis etc
- Erhvervede (lever problemer)
 - o Generelt
 - Leveren producerer vha vit-K de essentielle koagulationsfaktorer 2,7,9,10 (INR) + protein S/C (hjælpeproteiner til faktor V) + alle andre faktorer (undtagen vWF)
 - Der findes derfor to typer erhvervede problemer
 - Ødelæggelse af lever (Drugs, chrirosis, hepatitis etc) → nedsat produktion af faktorer + cholestasis (nedsat vit K abs) + splenomegali (thrombocytopeni)

- Vit-K-mangel (iatrogen = warfarin / bredspektrum antibiotika ; mal-absorption)
- Dx
 - Vit K-problem: nedsat PT, PTT, INR
- Tx
 - Vit-K-problem: Vitamin K (kronisk) + FFP (akut)
 - Lever: FFP, Vit K (cholestasis), thrombocytter (splenomegali)

Øget thromboserendens (nedsat blødningstendens)

- Se thrombocytopili

Dx (udredningsmetoder)

Tx (behandlingsmetoder)

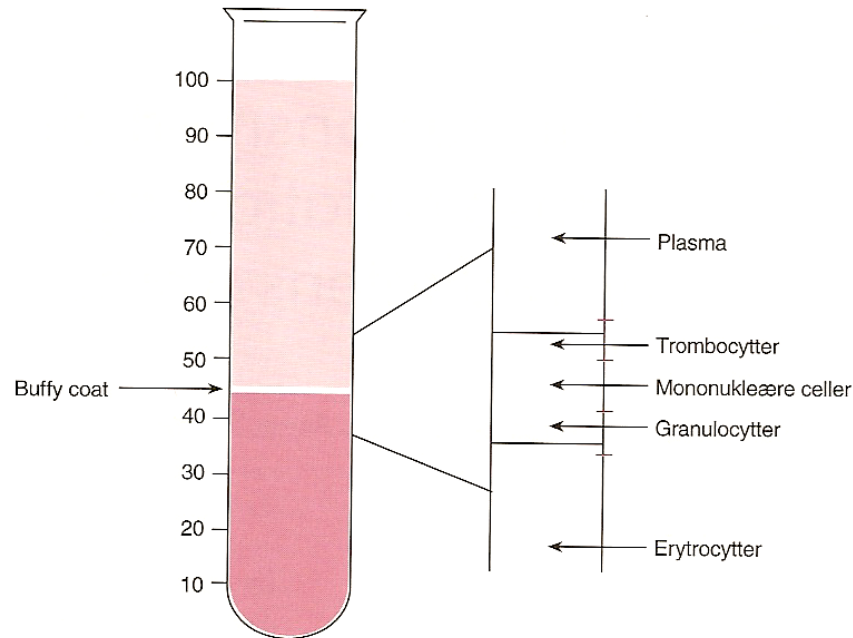
- Transplantation
 - Knoglemarvstransplantation
 - Typer
 - Allogen (donor-stamceller)
 - Typer
 - Standard KMT
 - Mini-KMT
 - Forløb:
 - Pt "conditioneres" med
 - Klassisk: kemo/stråle (al hans egen knoglemarv fjernes) for at undgå graft vs host) = midlertidig aplasi (3-4 uger) = høj dødelighed
 - Reduced intensity: mild immunosuppression af host, og man lader så donor cellerne lave stor engrafting og dræbe hosts svækkede immunoceller selv + dræber maligne celler (graft vs. Disease)
 - Donors celler injiceres og de "homer" pt's knoglemarv (tager 3-4 uger) → "entgrafter" (dræber evt resterende host-immunceller)
 - Immunopbygningsperiode (fuld immunitet kommer først tilbage efter år)
 - Komplikation
 - Infektionsrisiko:
 - Aplasi (stor risiko for infektioner i 3-4 uger)
 - Opportunistiske infektioner i perioden efter
 - Graft Vs host (sensibilisering af donor T-celler imod host)
 - Akut: indenfor 100 dage (meget alvorlig!)
 - Kronisk: kan være fordel (da det viser, at immunsystemet er effektivt imod leukæmien)
 - Andet
 - Autolog (stamceller høstet fra pt – helst blod, og vokser udenfor → sættes ind igen)
 - Fordele: ingen Graft Vs host, ingen aplasi

Blodtypeserologi og transfusion (akut og kronisk blødning)

Transfusioner (teori)

- Blodtyper
 - ABO (kulhydratantigen = antistof præformeret – dannes i løbet af 1. leveår)
 - Resten (Rh, duffy, kidd etc – antistof er IKKE præ-formeret ved disse "protein-antigener" – dannes ved møde med antigen, fx erythroblastosis fœtalis)

- Bloddonation



- Ved centrifugering af fuldblod fås
 - Erythrocytdel (45%)
 - Vigtigt: Ingen MHC I / II, ABO skal altid tjekkes (kan slækkes lidt på resten af antistofsystemerne i akutte situationer – se BAS-test)
 - Andet: Dannes i knoglemarv (mister kerne) – EPO hjælper → lever 120 dage → nedbrydes i milt (funktion: transportere O₂, CO₂, og syre/base buffer)
 - Behandling af erythrocytdelen (typer af "erythrocytoser at give")
 - Erythrocytsuspension → SAG-M (Saltvand Adenin Glukose Mannitol), leukocytdpleteret og Hgb >2,7mmol: 250-300 mL, holdbarhed 34 døgn (4 grader) → Pr SAG-M går hgb op 0,6 mmol (det, der gives oftest)
 - Erythrocytter, vasket (fjernelse af plasma)
 - Erythrocytter, gammabestrålet (anvendes ved neonatale med syndromer eller andre immunosupprimerede! (forhindre Graft Vs Host)
 - Buffy coat (1%) → x4 = Thrombocytter (TK)
 - Vigtigt: Har MHC I (risiko for HLA rejektion ved senere transplantation), ingen MHC II ; Har "human platelet antigen" (eget antigen/antistof system som ABO, der kan give problemer – fx transfusions purpura) ; SKAL beholdes ved stue temperatur → stor risiko for bakterier (sepsis!, da der ikke er en kulde, der dræber dem, som ved de andre blodkomponenter)
 - Andet: Dannes fra megakaryocytter → kerneløse, men kan MEGET – har bl.a. vWF, lever 12 dage (7 dage i blodbank)
 - Sammensætninger
 - Poollet TK
 - Enkelt TK
 - Afarese (direkte fra patienten) – ved mangel eller antistof problem
 - Plasma (koagulationsstoffer, proteiner, leukocytter etc) → Orthoplasma
 - Vigtigt: Indeholder koagulationsfaktorer (70% af oprindeligt niveau), kan indeholde leukocytter (men filtreres og bestråles ofte) – pas på TRALI
 - Sammensætninger
 - FFP (indeholder ikke irregulære RBC-antistoffer fra Rh, Kidd etc ; HLA antistoffer ; Granulocyt antistoffer og trombocyt-antistoffer) → for at undgå TRALI

- Kryo-plasma (opkoncentreret og frosset plasma, der indeholder "næsten" det samme som normale poser plasma, men lavere volumen på 30-40 mL = altså en større koncentration og pt får stofferne hurtigere) = anvendes til børn / andre pt'er der ikke tåler store volumina transfusion ifb livstruende blødning
 - Typer af tapning
 - Fuldblodtapning (normalt)
 - Afarese (maskinel tapning, der filtrerer den blod komponent, man specifikt behøver)
- Metoder til bestemmelse
 - Agglutinationsteknik (som "eldon kort")
 - Hvilken ABO antigen og antistof type er der i blodet ?
 - Er der andre "alternative antistoffer?"
 - Flowcytometri (anvendes til detaljeret sub-inddele ABO-systemet erythrocytter, thrombocytter etc – fx er type A subinddelt i A1 (meget lidt antigen), A2 (perfekt mængde antigen) , A3 (meget antigen)
 - DAT (direkte coombs) → er der IgG på blodlegemerne (RBC'er kan ikke agglutinere, hvis der er IgG'er, da de er for små = anvendes ved "autoimmun hæmolytisk anæmi") >< IgM kan sagtens agglutinere dem
 - IAT (indirekte coombs)
- Transfusionsforberedelse
 - Prøver
 - ABO (antigen, antistof og "irregulære antistoffer" (rettet imod andet end ABO-systemet = Rh, Kidd, duffy etc)
 - BAS-test (Blodtype, Antistof-screening, Systemkontrol → tjekker for irregulære antistoffer OG dobbelttjekker ABO-undersøgelsen ; gyldighed på 4 døgn)
 - Positiv (10 %) = FARLIG (dvs. der findes irregulære antistoffer i pt's blod → prøv agglutinationstest (hvor man direkte blander donor og recipients blod og se hvad der sker før man giver blodet) → ellers behøves andet blod
 - Negativ (90 %) = ABO-typen er korrekt + patienten har ikke irregulære antistoffer → TRANFUSION! ☺ (i 4 døgn, indtil der skal tages en ny, og se om der i mellemtiden er blevet dannet irregulære antistoffer grundet transfusionen)
 - Vigtigt at huske
 - Sørg for, at pt er rigtig (få denne til at sige CPR nummer) → 2 personer skal til
 - Skal indføres i journal, epikrise etc (som "medicin givet")
 - Vigtigt om opsætningen
 - Vend blod ofte før opsætning (10 gange)
 - Tilslut gennem transfusionssæt med filter og dråbekammer (infusionshastighed, hvis ikke akut 30-60 dr/min = 1,5-3,0 mL/min – hvis akut skal det trykkes! ; max 6 timer)
 - Transfusionssæt skiftes mellem forskellige blodkomponenter
 - Giv aldrig medicin eller andet i venflon til blod (dog NaCl er okay)
 - Overvåg pt i minutter efter for evt. hyperakut-reaktion (ABO-majør)

Transfusioner (praksis)

- Formål med transfusion
 - Opretholdelse af O₂/CO₂ transport (SAG-M / erythrocytter gives)
 - Korrigere hæmostase defekt (Thrombocytter gives)
 - Opretholde blodvolumen (plasma eller væske)
- Forliglighed
 - Erythrocytter: Pt's blod har antistoffer– det man skal huske er, at donors ANTIGENER (på RBC'erne der skal over i pt's blod) ikke må gå imod pt's ANTISTOFFER → Dvs
 - 0-blod er universiel donor (da der ingen antigener er på RBC'erne)
 - Rh negativt er universielt (da der tjekkes for, at der ikke er præformerede antistoffer). Til nød kan man til mænd og ikke-fertile-kvinder give Rh pos (da der ikke er risiko for akut afstødning OG ikke risiko for, at kvinden skal blive gravid med erythroblastosis fœtalis, ifald, at hun er Rh neg.)
 - Der er altid risiko for, at de irregulære antistoffer (Rh tjekkes der for, men resten som Kidd, Duffy etc) giver en forsinket reaktion efter nogle uger (BAS-test forhindrer dette når der er god tid!)
 - Lad altid pt selv sige sit CPR nummer (og lav blodtransfusions detaljerne VED patienten) OG bliv et par minutter for at se om der er hyperakut reaktion (imod ABO)
 - Thrombocytter: platelets/thrombocytter har samme overflade antigener som RBC (og derfor gælder de samme regler – dog ikke i samme grad, da der ikke kommer nær så kraftig en reaktion) + har sine egne antigen-system (human platelets antigens)
 - Gives i samme type som erythrocytterne (er pt A, skal han have A eller 0 – også i thrombocytter) – kan dog blive problem over længere tid med thrombocytantigene-systemet → ikke farligt, men kan give "refraktær transfusion", hvor thrombocyterne bare ikke virker! (= pt fortsætter med at dø) = giv andet eller lav afarese (specifik for antigenet) → ved særligt uheld vil der opstå molecular mimicry og purpura
 - HLA systemet kan give problemer ved organdonation senere
 - Kan have bakterier (tjek for sepsis!)
 - Plasma: Koagulationsfaktorer
 - Gives MODSAT af RBC'erne (trombocytter og SAG-M), idet det er plasma, der indeholder ANTISTOFFER, som angriber pt's RBC'ers antigener → derfor er AB negativ universalplasma
 - Risiko for TRALI

- **Transfusionsindikationer**

- Hgb-kriteriet for at give erythrocytter (nb: pr SAG-M går Hgb op 0,6 mmol/l – og man behandler BARE til man er lige over ”grænserne”; SAG-M må ikke blandes med andre væsker (end NaCl), infunderes med trykpose ved svær blødning!

- **Generelt**

- Patientens alder (ældre kan ikke kompensere med øget CO ved anæmi, som yngre = tåler det ikke så godt)



Ja

?

Nej

Anæmi symptomer

OBS Svær iskæmisk hjertesygdom
Akut alvorlig blødning



- Anæmi udviklingshastighed (akut tåles dårligere end kronisk)
- Pt's kliniske tilstand (co-morbiditeter som iskæmisk hjertesygdom eller CHF tåler anæmi dårligt)

- **”Grænserne”:**

- Under 4,5 (JA!)

- Kommer man for langt ned (under 3,0-4,5) er der stor risiko for high-output CHF (med AMI til følge – afhænger af: alder og hvor trænet man er (man kan kompensere bedre med øget puls)), men selv unge kan få AMI ved så lav hgb

- Over 6,0 (NEJ – Næsten aldrig)

- Undtagelser:
 - RBC ikke virker ordentligt (fx thallassæmia)
 - Akut voldsom blødning! (dog kan vente til mellem 4,5-6,0)

- Mellem 4,5-6,0 (grey area)

- Hvis man har disponerende faktorer for AMI (tidligere svær hjertesygdom) eller bløder akut, gives det! (i england, holland, tyskland, er grænserne meget lavere = man kan gå længere ned, men i Danmark er vi mere liberale med blod – dog mindre på det seneste)

- Plasma (frisk frosset) = koagulationsfaktorer (70 % - men også erythrocytter og leukocyter, hvis ikke filtreret); dosis-respons er 5mL giver 10 % stigning i koagulationsfaktorer

- **Indikation:**

- Koagulationsforstyrrelser (APTT, PT>1,5x normal; TEG)
- Massiv transfusionsbehandling (i kombi med SAG-M og TK)
- Plasmaudskiftning

- Thrombocytkriteriet for at give thrombocytter (1 pose thrombocytter op 250 mia → 30 mia/L øgning!)

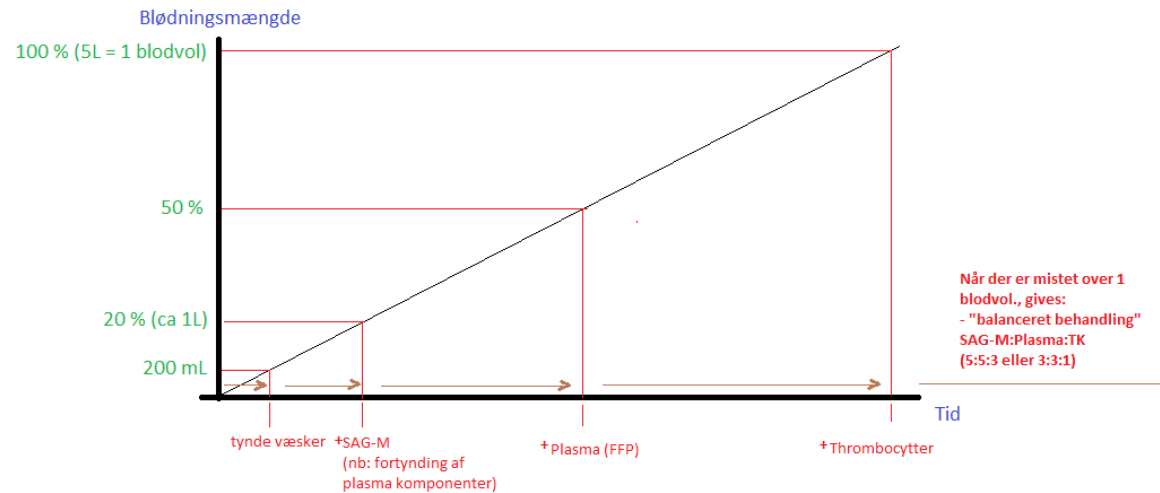
- **Generelt**

- Nb: human platelet antigens
- Dosis-responsen (1 pose = 30 mia/L) er sænket ved refraktær transfusion, sepsis, DIC, feber og blødning

- **”Grænserne”**



- Under 10 mia/L (JA!)
 - Frygt for blødning (særligt hjerneblødning, som man ikke kan dekompenere!)
 - Over 50 mia/L (NEJ! Næsten aldrig)
 - Undtagelser
 - Akut blødning
 - Syge thrombocytter (Trombocytopeni/trombasteni og hæmofili)
 - Mellem 10-50 mia/L (grey area)
 - Svær/akut blødning (x1 blodvolumen)
 - Profylaktisk ved operativt ingreb af trombocytopeniske patienter (under 50 mia/L)
- Transfusions tommelfingerregel (medmindre hyperakut – se da akut blødning)
- Spørg dig selv om to ting
 - Hvilke komponenter behøver pt'en? (hvilken type patient er det?)
 - Kriterier for hgb, thrombocytter og plasma (se disse herover)
 - Patient type
 - Elektiv (se denne)



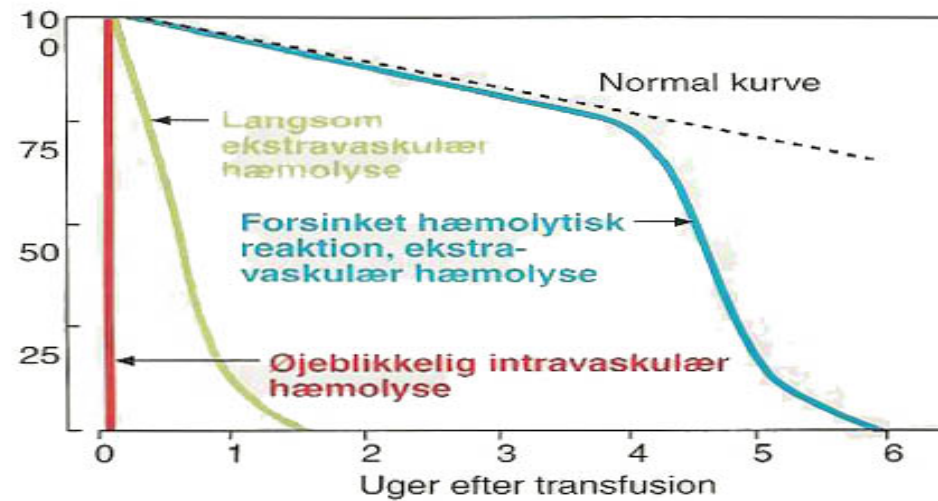
- Semi-akut (se graf herover) – efter 1L gives SAG-M x1, efter 50 % gives plasma (delvist pga fortyndingen), efter 1 blodvolumen gives TK, og herefter balanceret behandling (som akut patient) – husk TEG overvågning
- Akut (blod i balance 5:5:3; 3:3:1) eller med kryo (5:1:2) (se denne) – væske skal ikke gives, og fuldblod skal gives hurtigt
- Hvilken type blod/thrombocytter/plasma behøver pt'en? (se "forlignelighed")
 - ABO og BAS-test (hvis positiv, må man finde andet og lave forlignelighedstest)

Elektiv transfusion (80 % af patienterne) og komplikationer

- Generelt:
- De patienter, der klarer sig igennem et forløb UDEN transfusion, har lavere mortalitet (→ formentlig grundet de antistoffer, der dannes når man transfunderer (ikke ABO eller Rh, men mange af de andre systemer))
 - Frit hgb er ligeså giftigt som E.coli (betragtes af immunsystemet som DAMP – Damage Associated Molecular Patterns) → giver stor inflammation og nyreskade (toxisk)
 - Transfusionspatienter
 - Hyppigste
 - Ældre (har dårligere stamceller, lavere hgb – alt går langsommere)
 - Cancer relateret anæmi/blødning
 - Operation (blødning)

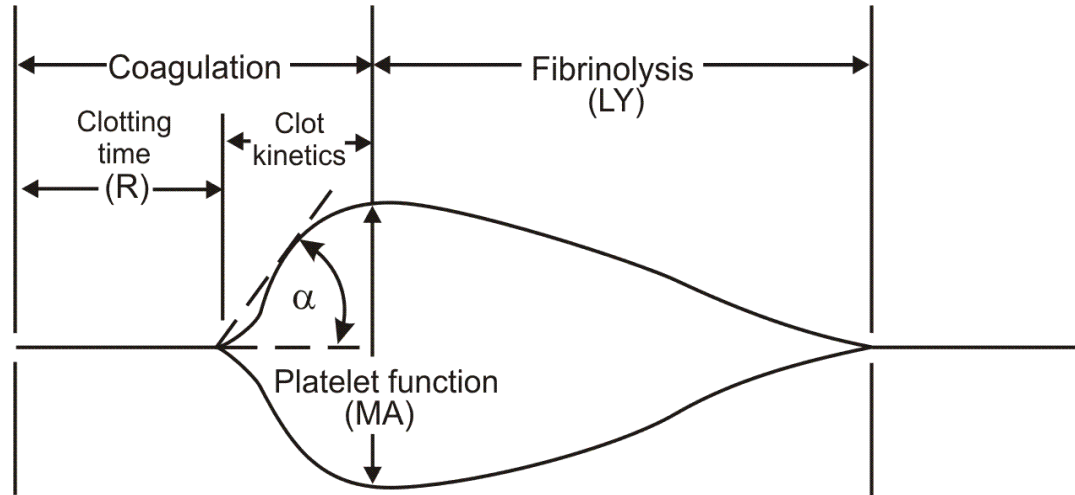
- Andre
 - Thallasæmi patienter, sickle cell patienter etc
- Komplikationer (generelt for transfusion)
 - Erythrocytter (SAG-M)
 - Disponerende faktorer
 - CHF (hjerterinsufficiens/morbus cordis) → overbelastning af hjertet ("TACO – Transfusion Associated Circulation Overload) → Lungeødem
 - Antistoffer (præ-dannet imod andet end ABO – grupper der er disponerede er dem, der tidligere har været eksponeret for blod)
 - Disponerede patientgrupper
 - Gravide/tidligere gravide (får blod fra føtus = danner antistoffer)
 - Tidligere blodtransfusioner
 - Stiknarkomaner (fælles fix'ere)
 - Almene tilstande (dårlig almen tilstand, giver dårligere udgangspunkt)
 - Hyppige komplikationer (generelt)
 - A) TACO (CHF – 1% af alle transfusioner)
 - B) Antistoffer (prædannede eller dannes over tid)
 - Forløb

Procent af transfunderede erythrocytter, der overlever



- Hyperakut (minutter) = ABO
 - Øjeblikkelig intravaskulær hæmolyse / Major uforlignlighed (ABO-uforlignlighed) → frigivelse af hgb og andre intracellulære toksiske og DAMP-stoffer.
 - Pt: smerte ved indstikssted og arm, nyreskade (anuri) → ekstrem alvorligt (sker oftest a) om natten b) 2 pt'er ens navn 3) meget akutte situationer)
 - Tx
 - Stop transfusion (men behold IV i, da det skal bruges til væske)
 - Monitorer og behandl (intensiv afdeling, diuretika, væske, haptoglobin?)
 - Komplikationer

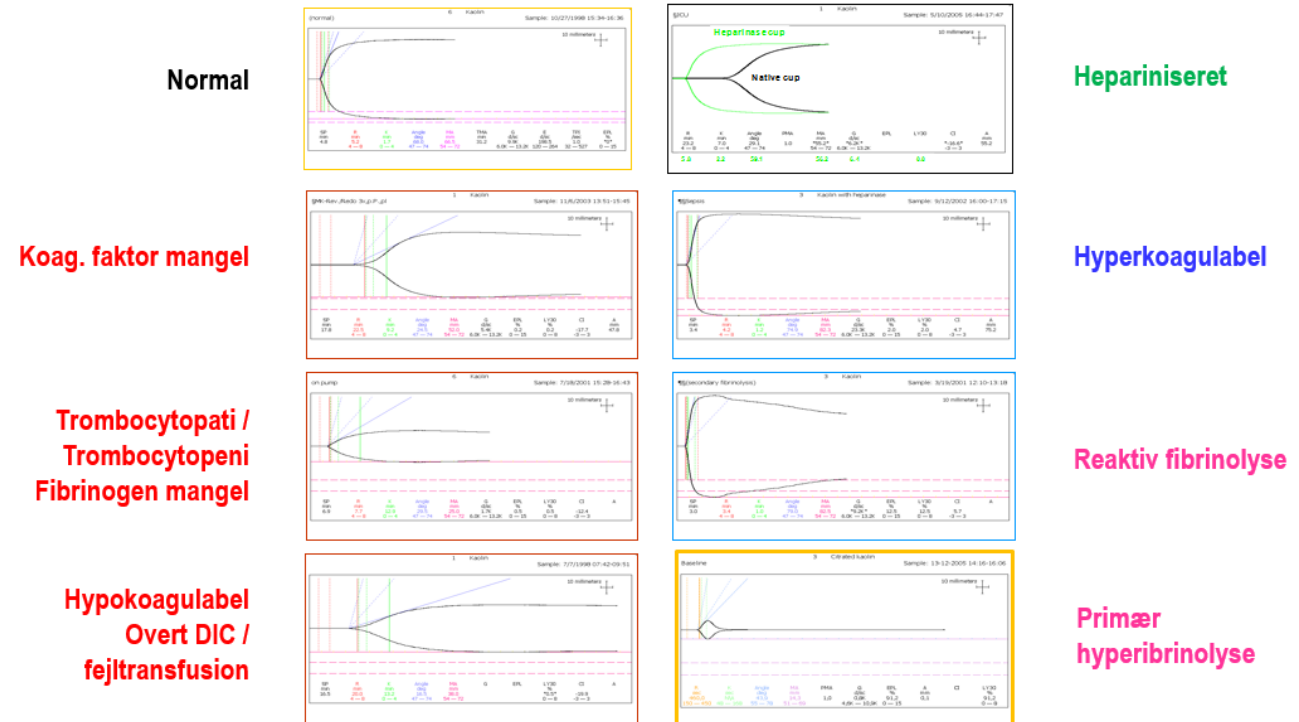
- Thrombocytallet (afspejler IKKE funktionaliteten)
- Duer / skal tages:
 - Hgb (jo højere hgb, des bedre klotting-egenskab – grunden er, at det laminære flow, som RBC'er danner i karene, skubber thrombocytterne ud i karvægsperiferien, hvor de kan begynde at arbejde)
 - TEG (thrombo-elastografi – se herover) ELLER lignende
 - Fakta



- Fuldblodsanalyse (tages fra pt – analyse tager 15 min)
- Måler elasticiteten (fysiske egenskaber af koagel) in vivo!
- Fremgangsmåde:
 - Fuldblod fra pt blandes i bære, med særlig pind → pinden vil efterhånden begynde at få blodet til at clotte ved at rotere i det (dette får pinden til at sidde fast → efterhånden vil clotten slippe (eller ikke) → giver en profil, der er "mønster" på særlig pt- clotting-type (fx normal, hyperkoagel, hypokoagel, sepsis, traume)
- Interessepunkter
 - R (Reaktionstiden) → hvor lang tid tager det, fra pinden begynder at røre, til blodet clotter
 - Angle (alfa) → Hvor stejl er hældningen på clotningen = hastighed hvormed clot dannes
 - MA (maximal amplitude) → styrken af clotten
 - LY (lysering) → lyseringen af clotten, hvor hurtigt det tager (hvor godt holder den)
- Fejlkilder (hvis TEG burde vise, at man kan give pt'en behandling, men behandlingen ikke virker - tænk på) → løsning: "multiplate"-undersøgelse
 - Adhæsionsdefekt (vWF-mangel)
 - Anæmi (blod for tyndt) /hypotermi (enzymdefekt ved nedsat optimumtemp)
 - Thrombocythæmmende middel (AK-behandling, NSAID etc)

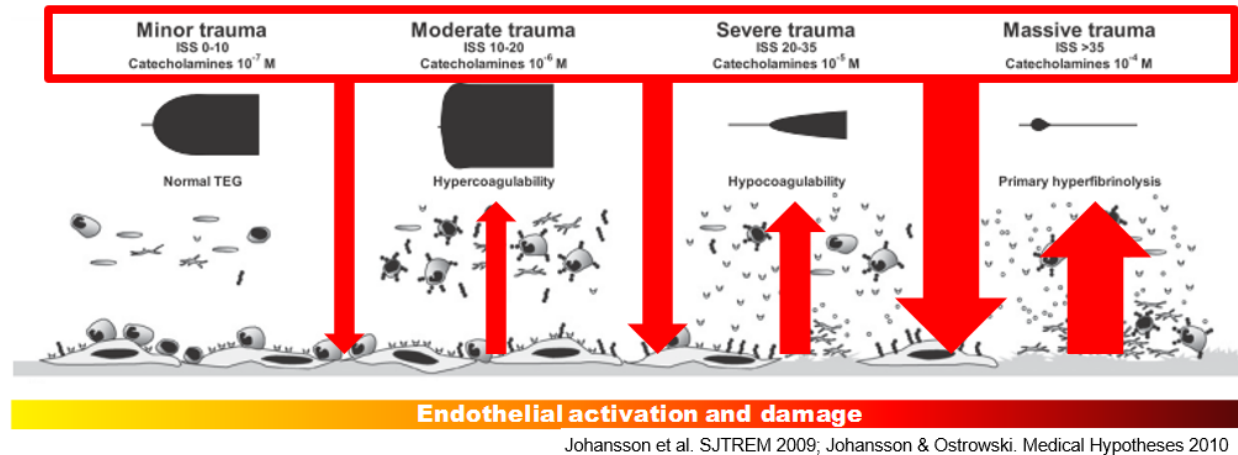
- Besværlige patienter (Tx)
- → hvis ikke de første 3, så tænk på massiv blødning (Vaskulær årsag = 97% i dette tilfælde)

TEG profiler og koagulopati



- Patienten i antithrombotika (AK-behandling og thrombocythæmmere) med blødning fra traume → Revertering (passiv eller aktiv)
 - Passiv (tager tid, stop med at tage medicin)
 - Aktiv (her og nu)
 - A) Antidot (Tx)
 - Vitamin-K-antagonist (Octaplex)
 - Heparin
 - Aktivt kul (hvis spist AK-medicin kun for kort tid siden)
 - Dialyse
 - B) Erstatning af den tabte hæmostatiske funktion
 - For AK-behandlingen: Tx Plasma eller kryoplasma (koncentreret plasma)
 - For Thrombocytbehandlingen: TxThrombocytter
 - C) Præ-hæmostase
 - Anti-fibrinolytika = bedret trombocytfunktion (Tranexansyre = Cyclocapron)
 - Endogen vWF frigivelse = bedret trombocytfunktion (Desmopression)

- Øget substrat til koageldannelse (koncentreret fibrinogen - Riastrap)
 - Øget thrombingenerering (Off-label rFVIIa)
 - Ved massiv transfusion (konkurrerende årsager til koagulopati → mikrovaskulær blødning!)
 - Generelle ting:
 - Gå i gang tidligt (de blodprodukter vi giver er "inferiore"/beskadiget, og derfor ikke helt så gode, som in-vivo af produkterne er → derfor må pt'en ikke komme for langt ud, før man begynder at give, da det ikke er optimale blodprodukter, der gives)
 - Traume giver pt'en "traume inducereret koagulopati –TIK"; se herover (endothelvæggen beskadiges, og denne her evolutionært favoriseret anti-koagulation >>> koagulation → Jo større



- traume, des grallere tilfælde af "TIK", og mere aggressiv behandling er krævet) → DIC risiko!
- Tjekliste
 - Krystalloid >< kolloid (krystalloid (saltvand), har vist sig at være meget bedre end kolloid (vdune), da kolloid reducerer vWF-mængden – dette vil give nyesvigt grundet blødning) → anvend krystalloid
 - Hold pt varm (enzym optimering)
 - Ca²⁺ (giv Ca²⁺)
 - Pas på acidose
 - Blødende fødende gravid
 - Giv tranexansyre TIDLIGT! (ved fx atoni)

- Giv hvis muligt, aldrig Rh negativt (og hvis det SKAL gives, så giv anti-D oveni – anti-D (som netop er antistoffet, man prøver at modvirke skal dannes i moderen), fjerner formentlig alle antigen-D'erne

Take home messages

- Blødningens dynamik?
 - **Livstruende:** Balanceret 1:1:1 blodkomponentterapi (akutpakker)
 - **Moderat:** TEG/Multitplate monitorering (goal-directed transfusionsterapi)
 - **Ingen:** Plan
- Kend patienten: Anamnese? Antitrombotisk behandling?
 - Monitorering
 - (Plan for) aktiv revertering
 - Monitorer effekten af revertering og intervention!
- Konkurrerende årsager til koagulopati: Tp, pH, Ca, Hct
- Endogen koagulopati?
- Find en god kirurg!
- Ring til en ven (i Blodbanken) 😊



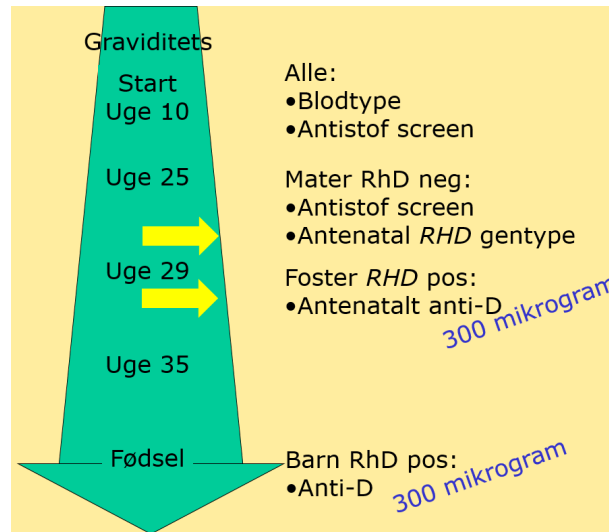
inden moderen selv kan nå at danne nogle egne memory plasma celler og dermed permanent anti-D (problem for næste barn → erythroblastosis fotalis)
OG TJEK www.regionh.dk (blodbanken har brochurer i hvordan man behandler blødninger bedst!)

Erythroblastosis fotalis

- Generelt

- Def: Rh neg. mor, der har Rh pos. barn → mor danner anti-D (problemet er særlig stort, hvis moderen har præ-formerede anti-D – fra en evt. tidligere fødsel, blodtransfusion eller stiknarkoman), der angriber barnets RBC'er, og barnets marv kan ikke følge med til produktionen af nye RBC = de der dannes smides derfor ud hurtigt som i "erythroblast"-stadiet → komplikationer:
 - Anæmi (mangel på RBC'er for barnet)
 - Bilirubin ophobning fra den store hæmolyse! (barnets lever kan ikke følge med → får "kern-ikterus" og CNS skade)

- Mor giver antistoffer (IgG – særligt IgG1 og 3 er aggressive) til barn via placenta >< Alt fra barnet kan findes i moderen grundet apoptose af cyncytiotrophoblastlaget i villi (der udskiftet og laver små huller – i sjældne tilfælde kan hullerne bliver så store, at man får ”føto-maternel blødning”, hvor barnet konstant bløder over i moderen – særligt senest på graviditeten er moders IgG’er høje (stiger i løbet af fødslen)



- Profylakse

- Overstående tjek skal moder igennem
 - uge 10
 - Indirekte coombs test = IAT eller direkte coombs test = DAT
 - → hvis mater er neg og foster er pos, vil man fortsætte med at lave tjek imellem uge 25/29
 - Man giver Anti-D (300 mikro gram x 2 i løbet af graviditeten = antenatalt og postnatalt – vist sig at være meget bedre end bare postnatalt!)
 - PSV (Max systolisk hastighed i barnet – hvis høj, tyder det jo på, at barnet har anæmi og kompenserer ved at have høj CO)
 - Hvis barnet har positiv PSV er behandlingen (Tx):
 - Ante-natalt
 - Transfusion til fosteret (ikke Føtalt Hgb, men normalt – desværre, da det er svært at skaffe – kan måske laves i fremtiden) – Nb: blodet SKAL være gammastrålet og filtreret = ingen leukocytter → ingen graft Vs host)
 - Post-natalt
 - navlesnorskateter (skyder alt gammelt blod ud, og ind med det nye)
- Svære tilfælde af erythroblastosis
 - Føto-maternel blødning (barn bløder over i moder via placenta) = stopper først når barnet er ”tomt”
 - Epi (incidens) – ikke super sjældent
 - >30 mL blødning (3 per 1000 gravide)
 - > 150 mL blødning (1 per 2800 gravide)
 - Dx:
 - Flow-cytometri (man ser, at moderen har stor mængde Hgb-F (føtalt hgb)
 - PSV (man ser, at barnet har lav PSV)
 - Tx
 - Føtus: transfusioner intrauterint + tidlig kejsersnit
 - Moder: giv anti-D, hvis barnet er rhesus pos og mor rhesus neg (kan selvfølgelig også ske hvor der ikke sker erythroblastosis) → STOR mængde anti-D 3000 mikrogram!

