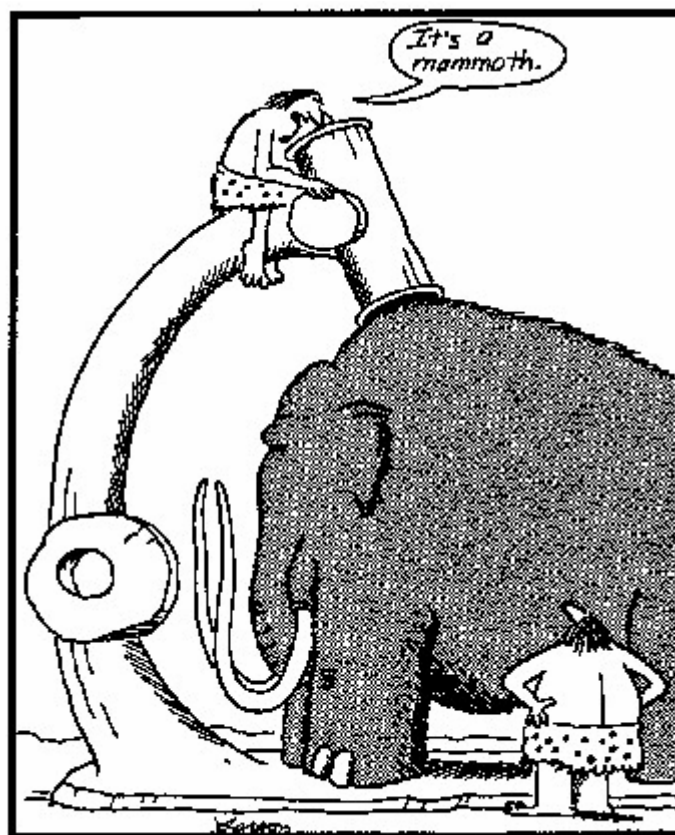


Hyaluronan i blod og beinmargsplasma ved hematologiske lidelser.

Sammenheng med ulike pasientparametre.



Early microscope

5. års oppgave i Stadium IV
medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø
Jonas Lian og Erling Setså, kull 2002

Veileder: I.M.S Dahl.

Tromsø den 15.10.2007

INNHALDSFORTEGNELSE

1. SAMMENDRAG	3
2. INNLEDNING.....	5
3. MATERIALE OG METODE	6
3.1 Ajourføre lister over undersøkte pasienter med angivelse av HA-verdier.....	6
3.2 Bestemmelse av HA på et utvalg nye pasienter ved hjelp av et radio-immuno-assay fra Pharmacia, og to HA immuno-absorbent kit fra henholdsvis Corgenix og Echelon.....	6
3.2.1 Pharmacia.....	8
3.2.2 Corgenix.....	8
3.2.3 Echelon	12
3.3 Utforme og fyller ut registreringsskjemaer med relevante pasientkarakteristika på hver enkelt pasient.....	13
3.3.1 MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance)	14
3.3.2 Myelomatose	15
3.3.3 Morbus Waldenström.....	17
3.3.4 Akutt lymfatisk leukemi (ALL)	18
3.3.5 Akutt myelogen leukemi(AML).....	20
3.3.6 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	22
3.3.7 Hårcelleleukemi (HCL).....	23
3.3.8 Non Hodgkins lymfom (NHL).....	24
3.3.9 Kronisk myelogen leukemi (KML)	26
3.3.10 Polycytemia vera (PV)	27
3.3.11 Essensiell/ primær trombocytemi (ET).....	28
3.3.12 Myelofibrose (MF)	29
3.3.13 Myelodysplastisk syndrom (MDS)	30
3.3.14 Ikke hematologisk cancer.....	32
3.3.15 Aplastisk anemi (AA).....	32
3.3.16 Jernmangelanemi.....	33
3.3.17 Megaloblastanemi	35
3.3.18 Hemolytisk anemi	36
3.3.19 Øvrige sykdommer	37
3.3.20 Kontroller	37
3.4 Punching av data i en database	37
3.5 Statistisk analyse i et SPSS dataprogram	38
4. RESULTATER.....	38
5. DISKUSJON	43
6. KILDER.....	50
7. VEDLEGG.....	52

1. SAMMENDRAG

Bakgrunn

Siden 1996 og fram til høsten 2007 er det blitt målt konsentrasjon av hyaluronan (HA) i benmargsplasma (BM) og i plasma fra perifert blod (PB) fra til sammen 481 individer. Det dreier seg om pasienter med hematologiske lidelser, enkelte andre sykdommer og kontroller. Resultatene har vi samlet i en ekstensiv database, der vi også har registrert ulike andre relevante data på pasientene. Disse innbefatter diagnose, sykdomsstatus, levealder, behandling og ulike laboratorieparametre. Vi har i tillegg til dette analysert plasma på nye pasienter og fortløpende ajourført HA verdier og andre relevante data i databasen.

Materiale og metode

Det er anvendt tre ulike kit (Pharmacia, Echelon og Corgenix) for å bestemme HA verdier. Disse er kvalitetssikret for å sikre at det ikke foreligger inter-assay variasjoner.

Videre har vi utformet registreringsskjemaer og valgt ut relevante pasientparametere. Et skjema for hver analyse ble fylt ut for hånd og kontrollert, før alla data ble videreført til databasen. På forhånd hadde vi satt oss grundig inn i sykdommene som pasientgruppene tilhørte. Den kunnskapen vi tilegnet oss gjorde oss bedre rustet til å utforme registreringsskjemaene for hver enkelt sykdom, samt sikre kvaliteten på de data vi innhentet fra pasientjournalene. For statistisk analyse ble programmet SPSS anvendt.

Resultater

Vi innhentet data fra 481 ulike individer, og fikk totalt 773 par prøver.

Ved statistisk analyse fant vi et signifikant høyere nivå av HA i BM sammenlignet med PB når hele materialet ble analysert samlet. Når vi så på sykdommene hver for seg, hadde jernmangelanemi og aplastisk anemi de høyeste nivåene HA i BM, mens HA ved akutte leukemi lå på et mye lavere nivå. En sammenligning av Performance Status P.S. W.H.O. med HA i BM viste uten unntak at det var en stigning i HA nivå som samsvarte med økt sykkelighet. Kun i enkelte tilfeller fant vi korrelasjoner mellom HA, utvalgte sykdommer og hematologiske

laboratorieparametere. Hb, CRP og kreatinin korrelerte med HA konsentrasjone i plasma.

Diskusjon

Det at HA er høyere i BM enn i PB, tyder på en aktiv prosess når det gjelder opptak og/ eller produksjon av HA i BM. I tillegg fant vi en mye høyere HA verdi i BM og PB ved jernmangelanemi sammenlignet med akutt leukemi, noe som kan bety at friske celler har en større evne til å produsere HA enn aberrante celler. Funnene ved jernmangelanemi var overraskende, så vel de høye nivåer av HA i BM som den negative korrelasjonen mellom HA i BM og hvite. Forklaringen kan være at jern har betydning for endotelfunksjonen og at resptoren for HA sannsynligvis finnes i benmargens sinusoider. Også høy konsentrasjon av HA ved aplastisk anemi er et interresant funn og tyder på at andre enn hematopoietiske celler er involverte i produksjon og opptak av HA i benmargen. Videre studier er nødvendige for å komme nærmere et svar, da vi hadde et begrenset utvalg av pasienter med jernmangelanemi og aplastisk anemi tilgjengelig.

2. INNLEDNING

Hyaluronan (hyaluronic acid: HA) er et stort polysakkarid med enkel kjemisk struktur som er påvist i alle studerte organer og kroppsvæsker hos virveldyr (1). HA består av repeterende disakkaridenheter av N-acetyl-D-glucosamin og D-glucuronsyre, festet med $\beta(1-4)$ og $\beta(1-3)$ glycosidbindinger (se vedlegg 2). Tidligere ble HA sett på som et inert biologisk materiale. De siste 20 årene er det imidlertid blitt klart at HA er essensielt for føtal utvikling, det bindes til spesifikke reseptorer og andre ekstracellulære matriks (ECM) komponenter. Det er også kjent at nivået av HA i plasma er korrelert til sykdomsaktivitet ved godartede (2), som ved maligne sykdommer (3). Akkumulasjon av HA i ECM, skjer tidlig i vevsreparasjonsprosessen. Biosyntesen av HA er regulert av ulike faktorer som inflammatoriske mediatorer, hormoner og vekstfaktorer. ECM i beinmarg (BM) er avgjørende for hvilke retning de hematopoietiske progenitorcellene skal utvikle seg i. HA sin betydning i denne prosessen er uavklart.

Muligheten maligne celler har til å overvinne kroppens forsvar og spre seg er avhengig av deres evne til å binde seg til vevets matriks, deres proliferasjonsevne, migrasjonsevne, evnen til å invadere vev og evnen til å danne metastaser. HA kan spille en rolle i alle disse trinnene (3).

Fjerningen av HA hos friske personer skjer for det meste ved katabolisme på tre nivåer. Det er lokal degradering i vevet, katabolisme i lymfeknuter og opptak i blod. Mesteparten av HA i blod tas opp av leveren og elimineres der. Det resterende tas opp i milt, nyrer og beinmarg. Opptak av HA fra blodet er viktig for å opprettholde blodviskositeten (4)

Konsentrasjon av HA i plasma fra beinmarg er konstant høyere enn i plasma fra blod hos en og samme person (C.P. Dahl, valgfri oppgave UiT 1997). Differansen syntes å være størst ved B-celle lideleser. Det er i tillegg vist at HA nivåene korrelerer til

overlevelse ved sepsis og myelomatose (5,6). Når det gjelder myelomatose er det også funnet at overlevelse korrelerer til alder, kalsium og CRP (7).

Ved hematologisk avdeling i Tromsø er det nå samlet et stort materiale med blod og beinmargsprøver fra flere hundre individer. Flere av dem er fulgt med repeterende prøver i ulike sykdomsstadier over flere år. I denne oppgaven har vi systematisert pasientdata og undersøkt om det er en sammenheng mellom HA og ulike sykdommer og deres respektive laboratorieparametre.

3. MATERIALE OG METODE

3.1 Ajourføre lister over undersøkte pasienter med angivelse av HA-verdier

Da vi startet oppgaven viste det seg å være registrert rundt 500 pasienter, der det var bestemt hylaronanverdier i perifert blod og benmarg. Vi jobbet litt med å finne hvor mange pasienter som viste seg å ha oppfølgingsprøver, og der fant vi at rundt 300 pasienter hadde registrert fra en til ti oppfølgingsprøver på senere tidspunkt enn diagnosetidspunktet. Vi registrerte og ajourførte listene fortløpende etter hvert som det ble tatt nye hyaluronanprøver fra nye pasienter, eventuelt oppfølgingsprøver.

Når dette var gjort, sorterte vi laboratorieprøver i en fryser for lagring til potensielt senere bruk.

3.2 Bestemmelse av HA på et utvalg nye pasienter ved hjelp av et radio-immuno-assay fra Pharmacia, og to HA immuno-absorbent kit fra henholdsvis Corgenix og Echelon.

Vi registrerte hyaluronanverdier på et utvalg av nye pasienter, og da konsentrerte vi oss om diagnosetidspunkt-prøver. De ulike kitt anført nedenfor ble brukt til hyabestemmelser. Vi har selv jobbet med kittet fra Corgenix, og vil derfor redegjøre for bruk av dette noe nøyaktigere enn for de andre.

3.2.1 Pharmacia

Prinsipper:

Serumprøver fra perifert blod og fra benmargaspirat ble analysert med en radiometrisk assay basert på bruk av spesifikt HA bindende proteiner (HABP) isolert fra bovin bruske. HA i prøven reagerer med tilsatt ^{125}J -merket HABP. Ubundet ^{125}J -merket protein kvantiteres så ved å inkubere med HA kovalent bundet til Sefarosepartikler av liten størrelse og tetthet. Partiklene separeres deretter fra væsken som dekanteres, og radioaktiviteten bundet til sefarosepartiklene måles i en gammateller. Radioaktiviteten er inverst relatert til HA konsentrasjonen i serumprøven.

Reagenser:

- HA standarder 25; 75; 200; 500; 1000 $\mu\text{g/l}$ – 5 glass (0,5ml), til standardkurve.
- HA standard 0 – brukes også til å fortynne prøver med en kons. > 1000 $\mu\text{g/l}$ – 1 glass (6ml)
- HABP- ^{125}J , ca 180 kBq – 1 glass (0,5ml)
- HA-Sepharose – 1 glass (6ml)
- Tracer løsning – 1 glass (15ml)
- Dekanteringsbeholder - 1 flaske (220ml)

3.2.2 Corgenix

Prinsipper:

Også her brukes HABP men man bruker ikke ^{125}J -merking. Som markør brukes i stedet en enzym-konjugert versjon av HABP som gir farge ved binding til HA. Prøven pipetteres til brønner dekket med HABP. Etter fjerning av ubundet serum-HA-molekyler ved hjelp av vasking, tilsettes en løsning der HABP er konjugert med horseradish (reddik) peroxidase (HRP) til mikrobrønnene for å danne komplekser med bundet HA. Etter et nytt steg med vasking, tilsettes et kromogenisk substrat som inneholder tetrametylbenzidin og hydrogen peroksid for å danne en fargereaksjon.

Fargeintensiteten måles i optisk tetthet (O. D.). HA nivåer i pasient og kontroll-løsninger bestemmes mot en referansekurve som er dannet på bakgrunn av destillert vann (0 ng/mL) og HA referanseløsningene som følger med kittet (50, 100, 200, 500, 800 ng/mL).

Reagenser:

Hver HA-96-mikrobrønn test kit inneholder følgende reagenser:

- 12 stabiliserte HAP dekkete 8-brønn mikrobrønn striper med ramme
- 1 flaske (57ml) reaksjons buffer
- 1 beholder (0.5ml) 50 ng/ml HA referanseløsning
- 1 beholder (0.5ml) 100 ng/ml HA referanseløsning
- 1 beholder (0.5ml) 200 ng/ml HA referanseløsning
- 1 beholder (0.5ml) 500 ng/ml HA referanseløsning
- 1 beholder (0.5ml) 800 ng/ml HA referanseløsning
- 1 flaske (13 ml) HRP konjugert HAP-løsning
- 1 flaske (15 ml) En komponent substratløsning
- 1 flaske (30 ml) stopperløsning

Prosedyre

- 1) Pasientprøver og kitreagenser varmes til romtemperatur (18-26 °C). Blandes godt før bruk; unngå skum. Sett alle ubrukte prøver og reagenser i kjøleskap snarest.
- 2) Alle prøver, inkludert referanseløsninger, analyseres som dobbeltprøve.
- 3) Sett opp to brønner som reagens "blanker". Reaksjonbuffer (uten serum) brukes som reagens blank og tjener som 0ng/mL HA referanseløsning.
- 4) En singel vann blank brønn burde settes opp på hver plate ved hver runde. Ingen prøve eller kit reagens skal tilsettes til denne brønnen. I stedet tilsett 200 µl destillert vann til brønnen umiddelbart før du leser platen i spektrometeret. Leseren skal være programmert til å nullstille eller blanke mot denne vannbrønnen.
- 5) God vasketeknikk er kritisk for optimal utførelse av assayen. Et automatisk platevaske system kan brukes.

- 6) VIKTIG: Mislykkes du i å fjerne gjenværende vaskeløsning, kan det forårsake ufullstendig fargeutvikling i substratløsningen.
- 7) Bruk en multikanalpipette som er i stand til å levere til 8 brønner simultant når det er mulig. Dette gjør prosessen raskere og gir en mer lik inkubasjon og reaksjons tid for alle brønner.
- 8) Nøye kontroll av tidsbruk på hvert av stegene er viktig. For alle inkuberingene starter inkubasjonsperioden med fullføring av prøve- eller reagens- tilsetning.
- 9) Tilsetning av alle prøver og reagenser burde gjøres i samme hastighet og i samme rekkefølge.
- 10) Inkubasjon i noe annet enn tom temperatur kan føre til unøyaktige resultater.
- 11) Unngå å forurense reagenser når du åpner og fjerner "aliquots" fra hovedbeholderne.
- 12) Bruk ikke Tween 20 eller andre rensemidler i dette assayen.
- 13) Ikke bruk kit-komponenter som er gått ut på dato.
- 14) Ikke bruk kit-komponenter fra forskjellige kit.

Reagenspreparering:

Vaskeløsning (PBS): Bland ut 30 ml av 33x PBS vaskekonsentrat til 1 liter med destillert vann. pH i den endelige løsningen bør være 7.35 +/- 0,1. Ta vare på ubrukt PBS løsning ved 2-8 °C. Kast løsningen om den viser tegn på mikrobiologisk eller annen form for forurensing.

Assay prosedyre:

- 1) Assay HA referanseløsning og reagensblank i duplikater. Dobbeltprøver er også anbefalt for pasientprøver. Reaksjonsbuffer uten serum brukes som reagensblank, som representerer 0 ng/ml HA referanseløsning.
Reagensblanken vil behandles som referanseløsning eller pasientprøver i kommende assaytrinn. En vannblank brønn bør være inkludert i hver plate; den skal være tom helt til 200µl destillert vann er blitt tilsatt ved fullføringen av assayen, umiddelbart før du leser platen. Vannblank brønnen skal brukes for å nullstille plateleseren.
- 2) Fjern eventuelle mikrobrønn striper som ikke skal brukes i kjøringen fra rammen, og re-segle den i folielommen.

- 3) Forbered HA referanseløsninger og pasientprøver ved å tilsette en del av løsningen eller prøven, til 10 deler reaksjonsbuffer. For eksempel, 30 µl av prøven tilsatt 270 µl reaksjonsbuffer vil gi tilstrekkelig volum for å teste i duplikater.
- 4) Tilsett 100 µl av utblandet HA referanseløsning, pasientprøver, og reaksjonsbuffer (for reagensblanken) til tilhørende mikrobrønner. La vannblanken stå tom.
- 5) Innkuber i 60 minutter i rom temperatur.
- 6) Vend mikrobrønnene for å tømme dem, og vask brønnene fire ganger med PBS, bruk automatisk vasker og fyll brønnene fullstendig. PBS i vannblank brønnen vil ikke ødelegge prosedyren. Tøm mikrobrønnene mellom hver vask for å tømme ut all væsken. Ikke la brønnene tørke inn.
- 7) Tilsett 100 µl enkomponent HRP-conjugate NABP løsning til hver brønn (unntatt vannblanken).
- 8) Innkuber i 30 minutter i romtemperatur.
- 9) Når inkubasjonen er ferdig, vask 4 ganger med PBS, som i steg 6. Ikke la brønnen tørke ut.
- 10) Tilsett 100 µl en-komponent substrat løsning til hver brønn (unntatt vannblank løsningen) og la innkubere i 30 minutter. Tilsett substratløsningen i en jevn hastighet. Blå farge vil dannes i brønner med positive prøver.
- 11) Tilsett 100 µl stopperløsning til hver brønn (unntatt vannblanken) for å stoppe enzymreaksjonen. Vær sikker på at du tilsetter stopperløsningen i samme rekkefølge og hastighet som du tilsatte substratløsningen. Ikke tilsett denne løsningen til vannblank brønnen. I stedet, tilsett 200 µl av destillert vann til denne brønnen.
- 12) Blank eller nullstill leseren mot vannblank brønnen. Les av O.D. for hver brønn ved 450 nm (650 nm referanse). O.D. i brønnene bør måles innen en time etter tilsettingen av stopperløsningen.

Resultater:

- 1) Kalkuler de gjennomsnittlige O.D. verdiene for dupliserte brønner med HA referanseløsninger, reagensblanker, og pasientprøver.
- 2) Ved å bruke tredjegrads polynomial regresjon (vi brukte her pc og regnet det ut automatisk), kalkuleres den best passende kurven ved å bruke den

gjennomsnittlige O.D. av 0 ng/mL (reagens blank), 50, 100, 200, 500 og 800 ng/ml referanseløsninger. En ny kurve må plottes for hver kjørte assay. Fra denne sekspunkts kurven, kalkuleres HA konsentrasjonene (i ng/ml) i pasientprøvene.

- 3) Prøver med HA konsentrasjoner over 800 ng/ml kan rapporteres som "over 800 ng/ml", eller bli ytterligere fortynnet og kjørt i en ny assay for å få mer nøyaktige resultater. Resultater fra denne andre assayen må bli multiplisert med dilusjonsfaktoren for å finne den endelige HA konsentrasjonen.
- 4) Vær sikker på at alle kvalitetskontrollparametere er blitt møtt før du rapporterer testresultatene.

Kvalitetskontroll

- 1) Den gjennomsnittlige O.D. verdien til reagensblanken burde være under 0,100. Målinger over denne verdien kan indikere mulig forurensning av en-komponent substratet eller andre reagenser.
- 2) Den gjennomsnittlige O.D. verdien for 500 ng/mL HA referanseløsningen bør være 0,800 eller mer.
- 3) Det bør ikke være mer enn 20 % avvik i O.D. på to avlesninger av samme prøve, hvis gjennomsnittlig O.D. er over 0,300.
- 4) Hvert laboratorium burde periodisk verifisere hva som er cut-off verdier, og prevalensverdier for deres pasientpopulasjon.

3.2.3 Echelon

Kittet inneholder:

- Inkubasjonsplate
- HA ELISA plate
- HA standard (3,2 µg/ml)
- Detektor
- Substratbuffer
- Substratpellets
- Stoppløsning

- Vaskekonsentrat 10x
- Enzym
- Fortynner

I tillegg trengs det;

- Mikroplateleser som absorberer
- 37° C inkubator
- Pipetter
- Platedeksel

Reagens forberedelser:

- HA standarder: Lage 1:2 seriefortynninger av HA standard ved hjelp av fortynner for å få standarder med 1600, 800, 400, 200, 100, 50 ng/ml
- Detektor: Fortynne detektor med 5 ml fortynner
- Enzym: Fortynne enzym med 10 ml fortynner
- Vaskebuffer: Lage en 1:10 løsning av vaskebuffer og destillert vann
- Substrat løsning: Oppløse substrat pellet i 10,5 ml substrat buffer

Bakgrunn:

HA ELISA er en kompetitiv ELISA assay der det spektrofotomertriske signalet er inverst proporsjonalt til mengden av HA i prøven. Prøver som skal beregnes blandes først med Detektoren, for så og settes til HA ELISA platen for kompetitiv binding.

Et enzytbundet antistoff og fotometrisk måling brukes for finne HA Detektor bundet til platen. Konsentrasjonen av HA i prøven bestemmes ved hjelp av en standard kurve med kjente mengder av HA.

3.3 Utforme og fyll ut registreringsskjemaer med relevante pasientkarakteristika på hver enkelt pasient.

Bestemmelse av HA konsentrasjon ble undersøkt i perifert blod (PB) og benmarg (BM) på selekterte grupper av hematologiske pasienter, pasienter med ikke-

hematologisk malignitet samt kontroller. Utvelgelse av pasienter ble foretatt av vår veileder, Inger Marie S. Dahl, og de første prøvene ble tatt allerede i 1996.

De parametrene som anføres på samtlige registreringsskjemaer er dato for prøvetaking, dato for diagnose, HA verdier i PB og BM, performance status WHO, samt 14 generelle laboratorieprøver. I tillegg inneholder registreringsskjemaene parametre som er spesifikke for den aktuelle sykdommen. Før vi utformet registreringsskjemaene var det derfor nødvendig å sette seg grundig inn i de forskjellige sykdommene. Vi har valgt å fokusere på definisjon, etiologi/ patogenese, insidens/ prevalens, klinikk, diagnostikk og stadieinndeling der dette er aktuelt. Å redegjøre for behandling var ikke relevant for denne oppgaven. Den kunnskapen vi herved tilegnet oss gjorde oss bedre rustet til å utforme registreringsskjemaene for hver enkelt sykdom, samt sikre at vi innhentet relevante data fra pasientjournalene. En liste over samtlige lidelser og registreringsskjemaene for hver enkelt av disse finnes som vedlegg.

3.3.1 MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance)

Definisjon

MGUS skyldes en klonal proliferasjon av plasmaceller og derved en økning av monoklonale immunglobuliner.

Etiologi/patogenese

Er ukjent. Av MGUS pasientene vil ca. 1% årlig utvikle myelomatose (7).

Prevalens

1 %, økende til 3 % hos personer > 70 år.

Diagnostiske kriterier

- M-komponent mindre enn 30g/l
- Mindre enn 10 % plasmaceller i beinmargen
- Mangel på symptomer

- Normale blodverdier og nyrefunksjon
- Totalt fravær av lytiske beindestruksjoner og tegn på at andre organer er affisert

Registreringsskjema følger som vedlegg 1A

3.3.2 Myelomatose

Definisjon

Ved myelomatose finnes en klonal proliferasjon og opphopning av patologiske plasmaceller i beinmargen.

Etiologi/patogenese

Årsaksmekanismen er ukjent, men man antar at cytokiner, spesielt interleukin 6, spiller en viktig rolle i utviklingen av sykdommen (8). Kromosomale forandringer har også betydning. Hos afrokaribiske etniske grupper er insidensen litt høyere enn hos kaukasier (9). Stråling og herpesvirus 8 har vært mistenkt som medvirkende etiologiske faktorer, men dokumentasjon på dette mangler.

Insidens

Myelomatose er en av de vanligste maligne blodsykdommer i Norden. Insidensen er fem til seks per 100 000 per år. Flere menn enn kvinner får myelomatose (1,3:1) (10). Sykdommen rammer i hovedsak eldre, med median alder ved diagnosetidspunkt på ca. 70 år. 15 % er < 60 år og kun 2 % < 40 år på diagnosetidspunktet(11).

Klinikk

De vanligste debutsymptomene er smerter fra skjelett (60%), oftest lokalisert til rygg og bryst. Deretter kommer svakhet og fatigue, ofte assosiert med normokrom, normocytær anemi. Hos 25 % av pasientene foreligger nyresvikt, mens hyperkalsemi finnes hos 20 %. Immunsuppresjon fører til residiverende infeksjoner, osteoklastaktiverende faktorer til osteolytiske destruksjoner.

Diagnostikk

1. Laboratorieprøver: Som oftest normokrom, normocytær eller makrocytær anemi. Nøytropeni og trombocytopeni kommer som regel sent i forløpet. SR er forhøyet. Alkalisk fosfatase, s-kalsium, urea, kreatinin og urinsyre kan være forhøyet. Ved langtkommen sykdom er s-albumin redusert.
2. Blodutstryk viser pengerulldannelse av erytrocytter. Leukocytter og trombocytter er normale. Plasmaceller skal være fraværende.
3. Røntgen: Hos de fleste pasienter vil røntgen skjelett vise lytiske forandringer, hyppigst lokalisert til skallen, columna, ribbein og proksimalt i lange rørknokler.
4. Elektroforese av serum og urin er nødvendig for å stille diagnosen.
5. I Norden anvendes følgende kriterier for myelomatose:
 - A.** Monoklonalt immunoglobulin (M-komponent) I serum av en følgende typer:
 - Type IgG > 30g/l
 - Type IgA > 20g/l
 - Type IgD eller IgE uansett konsentrasjon
 - og/eller urinutskillelse > 1 g/24 timer av M-komponent type κ - eller λ -lette kjeder
 - B.** M-komponent i serum og/eller urin i lavere konsentrasjoner enn nevnt i ovenstående punkt.
 - C.** 10 % plasmaceller eller mer i aspirat fra beinmarg, og/eller plasmacytose i biopsi fra skjelett- eller bløtvevstumor.
 - D.** Osteolytiske skjelettdestruksjoner.

For å stille diagnosen kreves **A+C, A+D eller B+C+D** (10).

Stadieinndeling

Inndelingen følger Durie-Salmon systemet, der pasienter i stadium en har minst utbredt og pasienter i stadium tre mest utbredt sykdom. Stadiet bestemmes på diagnosetidspunktet før behandling starter, og en vellykket behandling vil ikke bedre stadiet. Stadiet endres bare om sykdommen progredierer.

Stadium 1

- Alle kriteriene må være oppfylt

- Hb over 10g/dl
- S-Ca (korrelert) under 2,60 mmol/l
- Skjelett: Normalt eller en osteolytisk destruksjon
- M-komponent: S-IgG < 50 g/l
 S-IgA <30 g/l
 U-lette kjeder < 4 g/24 timer

Stadium 2

- Verken stadie 1 eller 3

Stadium 3

- En eller flere av følgende kriterier er oppfylt
- Hb under 8,5g/dl
- S-Ca (korrelert) over 2,60 mmol/l
- Utbredte osteolytiske skjelettdestruksjoner
- M-komponent: S-IgG over 70 g/l
 S-IgA over 50 g/l
 U-lette kjeder over g/24 timer

Registreringsskjema følger som vedlegg 1B

3.3.3 Morbus Waldenström

Definisjon/patogenese

Lavgradig malign lymfoproliferativ sykdom med produksjon av monoklonalt IgM (7).

Innsidens/ prevalens

Sykdommen er sjelden og opptrer vanligvis hos menn over 50 år.

Klinikk

Vanligvis er sykdomsutviklingen snikende med tretthet og vekttap. Det opptrer hyppig symptomer på hyperviskositet, avhengig av M-komponentens størrelse, med

synsforstyrrelse, forvirring, nevrologiske symptomer, muskelsvakhet og hjertesvikt. Anemi, delvis forårsaket av økt blodvolum, er ofte et problem, det samme er blødningstendens sekundært til trombocytopeni/ pati og makroglobulinets interaksjon med koagulasjonsfaktorer. Moderat lymfeknutesvulst samt hepato- og/ eller splenomegali forekommer.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1C

3.3.4 Akutt lymfatisk leukemi (ALL)

Definisjon

ALL defineres som tilstedeværelse av mer enn 30 % lymfoblaster i beinmargen (12). Som regel er dette en aggressiv sykdom hvor malign transformasjon fører til akkumulasjon av tidlige hematopoetiske celler i den lymfatiske cellerekke.

ALL er inndelt etter French- American- British (FAB) klassifiseringen og består av tre undergrupper.

- L1 Cytoplasmafattige små blaster
- L2 Varierende cellestørrelse og mer cytoplasma
- L3 Basofilt cytoplasma med vakuoler

Etiologi/patogenese

Årsaken er ukjent, men insidensen øker etter eksposisjon av ioniserende stråling, visse kjemikalier og alkyerende stoffer (13).

Insidens

Ca. en per 100 000 (14). ALL er vanligst i barnealderen. Insidensen er høyest i alderen tre til sju år. Som oftest rammes barn av B-celle tumor, og insidensen er lik mellom kjønnene. Etter ti års alder faller insidensen for deretter å øke etter fylte førti år. T-celle tumor er vanligst hos menn (8).

Klinikk

Symptomene skyldes som regel beinmargssvikt og kan være subakutte. Pasienten er blek, trett og dyspneisk pga anemi. Trombocytopeni gir purpura, blødende tannkjøtt, spontane hematomer og menoragi. Feber og infeksjon skyldes nøytropeni. Det kan oppstå symptomer på organinfiltrasjon, og da oftere hos barn kontra voksne (14). Ved klinisk undersøkelse finnes lymfoadenopati og hepatosplenomegali. Hodepine, kvalme, uskarpt syn, dobbeltsyn, og utslett kan også være tilstede hos enkelte av pasientene.

Diagnostikk

1. Laboratorieprøver: Oftest foreligger normokrom, normocytær anemi og trombocytopeni. Antall leukocytter kan være redusert, normal eller økt. Differensialtelling, CRP, lysosym, elektrolytter, urinsyre, kreatinin, kalsium, albumin, LDH, ALAT, ALP, gamma GT bør rekvireres (13).
2. Perifert blodutstryk: Antall blastceller varierer og 2/3 av pasientene har ikke blaster i blodet.
3. Beinmargsundersøkelse: Undersøkelse av beinmargsbiopsi og beinmargsutstryk er obligatorisk for å kunne stille diagnosen ALL. Beinmargen er hypercellulær med over 30 % lymfoblaster. Undergruppe bestemmes morfologisk og immunofenotypisk.
4. Immunfenotyping og cytogenetisk undersøkelse vil si noe om prognosen.
5. Spinalpunksjon: Spinalvæsken skal undersøkes med celledtelling og morfologisk undersøkelse av cellene. Økt intracerebralt trykk og leukemiceller i spinalvæsken kan forekomme (8).
6. Billeddiagnostikk: CT-thorax skal utføres ved T-cellessykdom (12).

Registreringsskjema følger som vedlegg 1D

3.3.5 Akutt myelogen leukemi(AML)

Definisjon

I henhold til FAB-klassifikasjonen foreligger AML når det påvises mer enn 30 % myeloblaster i beinmargen. Til tross for at den neoplastiske proliferasjonen sitter i den myeloide cellerekke, er det ikke uvanlig å se forandringer i andre cellerækker. Dette er grunnlaget for den morfologiske inndelingen i åtte undergrupper (M0-M7) (15).

- | | |
|----|------------------------------------|
| M0 | Udifferensiert |
| M1 | Uten modningstegn |
| M2 | Med modningstegn |
| M3 | Hypergranulær promyelocytteleukemi |

- M4 Akutt myelomonocytteukemi
- M5 Akutt monocytteukemi
- M6 Akutt erytroleukemi
- M7 Akutt megakaryocytteukemi

I henhold til WHO klassifikasjonen foreligger AML når antall blaster i benmargen overstiger 20%. Denne nyere inndelingen tar hensyn til cytogenetiske avvik, multiliniær dysplasi og tidligere kjemoterapi og består av fire undergrupper:

- AML med bestemte kromosomavvik
- AML med multiliniær dysplasi
- AML-relatert til kjemoterapi
- AML- alle øvrige.

Etiologi/patogenese

Etiologien er ukjent.

Insidens/prevalens

Det diagnostiseres årlig ca 100 nye tilfeller av AML i Norge. Av disse er 80 % voksne og 20 % barn (15).

Klinikk

Symptomene varierer betydelig. Sykdommen kan utvikle seg raskt og gi symptomer i form av tretthet grunnet anemi. Blødningstendens opptrer som følge av trombocytopeni/pati og feber på grunn av selve sykdommen eller infeksjoner sekundære til granulocytopeni/pati. Alvorlige infeksjoner med sepsis er hyppige (16). Spesifikke symptomer er karakteristiske for de ulike subtypene, som DIC ved M3 og gingivitt ved M5. Vanligvis foreligger ikke forstørrede lymfeknuter eller splenomegali.

Diagnostikk

Morfologisk undersøkelse av blod og beinmargutstryk er obligatorisk.

Molekylærgenetiske undersøkelser utføres regelmesig for å kunne følge sykdomsutviklingen. Også øvrige undersøkelser nevnt i avsnittet om ALL er obligatoriske, bortsett fra spinalpunksjon hos pasienter uten symptomer fra CNS (15).

Registreringsskjema følger som vedlegg 1E

3.3.6 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Definisjon

KLL skyldes monoklonal ekspansjon av modne B-lymfocytter (i 95% av tilfellene) slik at beinmargens lymfocytter utgjør mer enn 30 % av de kjerneholdige cellene. Ved KLL inneholder blodet $> 5 \times 10^9$ /l lymfocytter og/eller majoriteten av de sirkulerende kjerneholdige celler er lymfocytter (14). I 5% av tilfellene er det T-cellene som ekspanderer.

Etiologi/patogenese

Er ukjent . Det er ikke høyere insidens av KLL etter eksposisjon av stråling eller kjemoterapi. Geografiske variasjoner er påvist. KLL er mer vanlig i Vesten enn i Østen (8).

Insidens/prevalens

Insidensen er fire til fem per 100 000. Median debut alderen er 60 år. Sykdommen rammer sjelden før 40 års alder. Dobbelt så mange menn som kvinner får sykdommen, som er den vanligst forekommende leukemiform i Vesten.

Klinikk

Den prediagnostiske fasen kan være lang, og sykdommen oppdages ofte ved en tilfeldig blodprøve uten at pasienten har symptomer. Symmetrisk forstørrelse av overfladiske lymfeknuter er den hyppigste debut manifestasjonen. Slapphet og vekttap er også blant de vanligste symptomene. Tegn på anemi og trombocytopeni kan være til stede. Hepatosplenomegali opptrer vanligvis ikke før sent i forløpet. Residiverende infeksjoner er også mest vanlig senere i forløpet (8).

Diagnostikk

1. Laboratorieprøver: Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, retikulocytter, LD, haptoglobin, direkte antiglobulintest, kreatinin, urinsyre,

protein, albumin, elektroforese med kvantitering av immunglobulinklasser. Vurdering av blodutstryk (15).

2. Beinmargsundersøkelse med bedømmelse av cellularitet og angivelse av prosentandel lymfocytter. Ved KLL utgjør lymfocytter 25-95% av alle cellene i beinmargen.
3. Immunfenotyping viser at lymfocyttene oftest er B-celler med IgM eller IgD på overflaten. Lymfocyttene er som regel CD5 og CD23 positive (8).
4. Lymfeknutebiopsi gjøres dersom det er tvil om det dreier seg om KLL, leukemisert non Hodgkins lymfom eller andre kronisk B- og T- celle lymfoproliferative sykdommer.
5. Billeddiagnostikk: Røntgen thorax og ultralyd abdomen bør gjøres rutinemessig. CT thorax kan være aktuelt for å vurdere mediastinale glandler.
6. Kromosomavvik og andre prognostiske markører kan være nyttige å undersøke da disse er assosiert med prognose og kan ha betydning for valg av behandling.

Stadieinndeling etter Binet

Stadium	A	B	C
Antall lymfeknuteregioner	0-2	3-5	>5
Hb	>10	>10	<10
Trombocytter	>100	>100	<100

Registreringsskjema følger som vedlegg 1F

3.3.7 Hårceleleukemi (HCL)

Definisjon

HCL er en kronisk B-celle leukemi.

Etiologi/patogenese:

Etiologien er ukjent.

Insidens/prevalens

Tilstanden er sjelden. Den opptrer hyppigst i aldersgruppen 40- 60 år og er fire ganger vanligere hos menn enn hos kvinner.

Klinikk

Symptomene er ofte uspesifikke med fatigue og vekttap. Infeksjoner er hyppigste årsak til morbiditet og mortalitet. Også anemi er vanlig. Splenomegali finnes hos 80% og hepatomegali hos 50% av pasientene. Lymfadenopati er imidlertid veldig sjelden.

Diagnostikk

Hos de fleste pasienter foreligger pancytopeni, spesielt leukopeni. Morfologisk undersøkelse viser karakteristiske store lymfocytter med cytoplasmatiske utløpere kalt villi (hårceller) i perifert blod og beinmarg. Immunfenotyping skal alltid utføres for å skille HCL fra andre lymfoproliferative tilstander. Cellenes immunfenotype er typisk.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1G

3.3.8 Non Hodgkins lymfom (NHL)

Definisjon

NHL skyldes klonal proliferasjon av B- eller T-celler på et bestemt stadium av differensieringen til modne lymfocytter. 80 % av tilfellene er av B-celle opprinnelse (17).

Etiologi/patogenese

Årsaken til de fleste typer NHL er uklar. Spesifikke kromosomale translokasjoner er imidlertid korrelert til spesielle histologiske undergrupper, som t(8;14) ved Burkitt's lymfom.

Den klonal proliferasjon oppstår i differensieringen til modne B og T lymfocytter.

Infeksiøse agens kan medvirke til utviklingen av ulike former for B-celle lymfomer. Epstein- Barr virus, hepatitt C og herpesvirus 8 er assosiert med B-celle lymfom. Den viktigste risikofaktoren er imidlertid forandringer i immunsystemet, enten ved

suppresjon eller autoimmunitet. Hos pasienter med HIV og reumatoid artritt er det økt insidens av NHL. Videre er sykdommen assosiert med helicobakter pylori- infeksjon, immunsuppresjon, EBV- infeksjon, cøliaki, dermatitts herpetiformis og autoimmune sykdommer.

Innsidens/prevalens

Det diagnostiseres ca 600 nye tilfeller i Norge hvert år. Insidensen har vært økende over tid. Omtrent halvparten av tilfellene oppstår før 60 års alderen. Før 20 års alderen er NHL sjelden. Flere menn enn kvinner rammes (18).

Klinikk

Et tidlig funn er uøsm, asymmetrisk lymfeknutesvulst, vanligst i aksille, nakke, lyske eller abdomen. Ekstranodal manifestasjon forekommer sjeldnere. B-symptomer, som vekttap, uforklarlig feber og nattesvette er mer vanlig hos pasienter med NHL enn ved Hodgkins lymfom. Anemi, infeksjoner og blødning kan også forekomme. Hepatosplenomegali og forstørrede retroperitoneale lymfeknuter opptrer relativt ofte, og pasienten kan presentere seg med akutte symptomer fra gastrointestinale traktus. Andre organer som hud, testis, hjerne eller thyroidea kan også affiseres.

Diagnostikk

- 1) Laboratorieprøver: Normorkom, normocytær anemi er det vanligste. 1/3 av pasientene har leukocytose. Eosinofili er vanlig. I begynnelsen er trombocytverdiene normale eller lett økt, i senere fase redusert. SR og CRP er vanligvis forhøyet (8). I tillegg tas kreatinin, urinstoff, urinsyre, elektrolytter, leverfunksjonsprøver, albumin, totalprotein, serumproteinelektroforese, serumjern, TIBC, β -2 mikroglobulin og serologiske undersøkelser for CMV, HIV, HBV, HCV, og EBV (19).
- 2) Lymfeknutebiopsi er nødvendig for å stille diagnosen og fastslå stadie.
- 3) Billediagnostiske undersøkelser: CT thorax, abdomen og pelvis gjøres for å oppdage mediastinale, intrathorakale, intraabdominale, eller pelviske lymfeknutesvulster.

Stadieinndeling

NHL kan enklest inndeles i lavgradige- og høygradige typer.

WHO har laget en annen enkel klassifisering:

- B-celle neoplasmer, bestående av precursor B-celle og modne neoplasmer.
- B-celle proliferasjon med ukjent malignt potensiale.
- T-celle og putative NK-celle neoplasmer.
- Hodgkin`s lymfom.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1H

3.3.9 Kronisk myelogen leukemi (KML)

Definisjon/ patogenese

KML er en neoplastisk stamcellesykdom karakterisert ved abnorm nydannelse og opphopning av granulocytter og myeloide forstadier i blod, beinmarg og andre organer. I tillegg finner man hos ca 90 % en kromosomanomali (Philadelphiakromosomet, Ph), som oppstår ved en translokasjon mellom kromosom 9 og 22 (16).

KML inndeles i faser:

- Kronisk fase: <10% blaster i PB eller BM
- Aksellert fase: Vanskelig kontrollerbare blodverdier. >10% blaster eller > 20% blaster & promyelocytter og/eller >20% basofile & eosinofile i PB eller BM
- Blastkrise: >30% blaster i PB / BM

Insidens/prevalens

Insidensen er 1-1,5 pr. 100 000, d.v.s at det årlig diagnostiseres ca 50 nye tilfeller av KML i Norge. Sykdommen opptrer hyppigst i aldersgruppen 40-60 år, men også barn rammes (20). Dobbelt så mange menn som kvinner får KML (21).

Klinikk

Hos mange av pasientene oppdages sykdommen tilfeldig ved rutinemessig blodprøvetaking, mens andre har mer uttalte symptomer med slapphet, feber, blødningstendens, hyperviskositetssymptomer og skjelettsmerter. Vanligvis utvikler sykdommen seg snikende i løpet av måneder, med anemisymptomer, nattesvette og vekttap. Hepatomegali er vanlig, lymfeknutesvulst er sjelden. Ved diagnose er de aller fleste pasienter i kronisk fase (20).

Diagnostikk

Blodprøver viser uttalt leukocytose, oftest 50- 200 000 x 10⁹ pr.l. I 95% av tilfellene vil det foreligge Philadelphia-kromosom t(9;22), i de leukemiske celler.

Ved morfologisk undersøkelse av blod finnes neutrofil venstreforskyvning, eosinofili, basofili og monocytose. Beinmargen er hypercellulær med venstreforskjøvet myelopoiese. Antall umodne celler varierer og gir grunnlag for den fase-inndeling av KML som foretas.

Registreringsskjema følger som vedlegg 11

3.3.10 Polycytemia vera (PV)

Definisjon

PV er en myeloproliferativ tilstand der hemopoiesen foregår ukontrollert på grunn av en klonal stamcelledefekt. Dette fører til økt erytrocyttmasse og forhøyet hematokrit og er ofte ledsaget av leukocytose og trombocytose (14).

Etiologi/ patogenese

Er ukjent, men PV kan være assosiert med en rekke genetiske forandringer, spesielt JAK2..

Insidens/ prevalens

Ca en per 100 000, d.v.s. ca 25-100 nye PV-tilfeller i Norge pr. år (22). Tilstanden debuterer oftest i 50-60 års alderen, noe hyppigere hos menn enn kvinner (14).

Klinikk

De vanligste symptomene er tretthet, hodepine og konsentrasjonsvansker. I tillegg sees dyspnoe, nattesvette, hudkløe, spesielt etter varme bad, samt konjunktival bloduttredelse.

Diagnostikk

Hovedkriterier

1. Rødt cellevolum ≥ 36 ml/kg for menn og ≥ 32 ml/kg for kvinner
2. Normal arteriell oksygenmetning
3. Splenomegali

Bikriterier

1. Trombocytter $\geq 400 \cdot 10^9/L$
2. Leukocytter $\geq 12 \cdot 10^9/L$
3. S-kobalamin ≥ 900 pmol/L

For å stille diagnosen kreves alle tre hovedkriterier eller to hoved og to bikriterier (22).

Erythropoietin er lavt eller normalt. Det finnes typiske forandringer i benmargen, som er hypercellulær.

Andre årsaker til høy Hb må utelukkes før diagnosen stilles.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1J

3.3.11 Essensiell/ primær trombocytemi (ET)

Definisjon/ patogenese

ET er en kronisk myeloproliferativ sykdom karakterisert av vedvarende trombocytose og abnorm proliferasjon av megakaryocytter. Med tilstanden følger økt risiko for både trombotiske og hemorragiske komplikasjoner (23).

Etiologi

Etiologien er ukjent.

Insidens/ prevalens

Insidensen er ca en per 100000 per år i Skandinavia (23). Tilstanden debuterer som oftest i 60-70 års alderen (24).

Klinikk

De fleste tilfeller oppdages ved rutinemessig blodprøvetaking, før symptomer opptrer. Diagnosen stilles ofte i forbindelse med trombose, lungeemboli eller blødning (21). Et karakteristisk symptom er erytromegali, en brennende følelse i hender og føtter. Ca 40 % har splenomegali, mens noen pasienter har atrofisk milt på grunn av infarkter (8).

Diagnostikk

Ved ET er trombocytter over 600×10^9 , Hb er normal eller lav og det foreligger ingen jernmangel. Hos ca. halvparten av pasientene påvises en ervervet JAK2-mutasjon.

Ph kromosom påvises ikke og det er ingen eller sparsom fibrose i beinmarg. Andre årsaker til økt platetall må utelukkes før diagnosen stilles.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1K

3.3.12 Myelofibrose (MF)

Definisjon

MF er en myeloproliferativ tilstand karakterisert ved fibrose i benmarg og splenomegali. Abnorm ekstramedullær hematopoietisk proliferasjon og forekomst av røde og hvite forstadier i blod er vanlig.

Etiologi/patogenese

Etiologien er ukjent. Defekten er lokalisert i den myeloide stamcellen. Andre myeloproliferative sykdommer disponerer for sekundær myelofibrose.

Innsidens/prevalens

Ca en per 100 000 per år. De fleste som rammes er over 60 år.

Klinikk

MF kan utvikle seg langsomt eller akutt og debuterer oftest med anemi. Vekttap, anoreksi, feber og nattesvette er vanlig. I tillegg kommer symptomer som følge av splenomegali. Noen pasienter kan ha blødningsforstyrrelser og beinsmerter.

Diagnostikk

- 1) Laboratorieprøver: Normokrom, normocytær anemi er vanlig, men noen pasienter har normal eller forhøyet Hb. Ved diagnosetidspunkt er leukocytter og trombocytter vanligvis forhøyet. Senere i forløpet oppstår leukopeni og trombocytopeni.
- 2) Blodutstryk er leukoerytroblastisk med karakteristisk poikilocytose. Det vil si dråpeformede erytrocytter.
- 3) Beinmargen er fibrotisk og hypercellulær. Det kan være vanskelig å aspirere beinmarg.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1L

3.3.13 Myelodysplastisk syndrom (MDS)

Definisjon

MDS omfatter en heterogen gruppe med maligne beinmargssykdommer som er karakterisert med ineffektiv, dysplastisk hematopoiese med påfølgende pancytopeni

samt økt risiko for utvikling av AML. Det er store variasjoner i symptomer og prognoser mellom undergruppene. På bakgrunn av andel blaster i blod og beinmarg samt forekomst av monocytose, inndeles MDS i fem undergrupper i FAB-systemet. WHO har en annen inndeling (25).

Etiologi/patogenese

I de fleste tilfellene oppstår sykdommen de Novo, men en betydelig andel av pasientene har tidligere blitt behandlet med kjemoterapi og/ eller stråleterapi for annen hematologisk sykdom, lymfom eller annen malignitet (8).

Innsidens/prevalens

Innsidens er tre til fem pr 100 000 per år (11). Ca halvparten av pasientene er over 70 år, og færre enn 25 % er under 50 år. Flest menn rammes av MDS.

Klinikk

Sykdommen utvikles vanligvis langsomt og oppdages gjerne tilfeldig ved rutinemessig blodprøve. Anemi, infeksjonstendens og abnorm blødningstendens er symptomer som fører pasienten til lege. Milten er vanligvis ikke forstørret.

Diagnostikk

Diagnosen baseres hovedsakelig på morfologiske funn av beinmargsdysplasi hos pasienter som har fått påvist redusert hematopoiese med ulike kombinasjoner av anemi, neutropeni og trombocytopeni. Cytogenetiske undersøkelser utføres for å avdekke eventuelle kromosomfeil, som oftest sees ved sekundær MDS (8, 25). Det foretas også immunfenotyping, men denne undersøkelse er mest til nytte ved MDS i transformasjon.

Da diagnostikken kan være vanskelig er det viktig å utelukke andre tilstander som kan gi et lignende bilde, for eksempel B12- og folatmangel, HIV- infeksjon og autoimmun cytopeni.

Klassifikasjon av MDS i henhold til FAB

Refraktær anemi (RA)	<5% blaster
Refraktær anemi med ringsideroblaster (RARS)	>5% blaster
Refraktær anemi med eksess av blaster (RAEB)	5-10% blaster

Kronisk myelomonocytteleukemi (CMML)	5-20% blaster
RAEB med eksess av blaster i transformasjon (RAEB-t)	21-30% blaster

Registreringsskjema følger som vedlegg 1M

3.3.14 Ikke hematologisk cancer

Det ble laget et eget registrerings skjema for alle ikke hematologiske maligne lidelser. Dette er en svært heterogen gruppe og vi har utarbeidet et skjema der type cancer registreres samt felles prøvesett for alle tilstander.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1N

3.3.15 Aplastisk anemi (AA)

Definisjon

Pancytopeni som følge av hel eller delvis atrofi av beinmargen (8). Sykdommen deles inn i primær og sekundær type og inndeles i alvorlig (SAA) og meget alvorlig (VSAA) aplastisk anemi.

Etiologi/patogenese

Reduksjon av hemopoietisk pluripotente stamceller og defekt i resterende stamceller fører til at disse ikke deler og differensierer seg til ulike beinmargceller.

Primær AA skyldes sannsynligvis defekt DNA- reparasjon, og har en autosomal recessiv arvegang. Idiopatisk aplastisk anemi er den vanligste typen. Etiologien er ukjent, men autoimmun genese er sannsynlig. Sekundær aplastisk anemi kan skyldes direkte skade på beinmargen ved ioniserende stråling eller overdosering cytostatika. Noen utvikler aplastisk anemi etter virusinfeksjon og idiosynkratiske reaksjoner på medikamenter, som sulfa og ikke steroide antiinflammatoriske legemidler. Kloramfenikol er også margtoksisk.

Innsidens/prevalens

To til fem tilfeller per million per år. Høyere insidens i Sørøst-Asia. Tilstanden kan forekomme i alle aldre, men er hyppigst rundt 30 års alder og hos eldre over 60 år. Flere menn enn kvinner rammes (8).

Klinikk

AA kan utvikle seg raskt med symptomer på anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Pasienten kan være høyfebril og svært preget av systemiske infeksjoner, anemisymptomer og blødninger. Infeksjoner i munn og svelg er vanligst, men livstruende systemiske infeksjoner oppstår ofte. Trombocytopeni manifesterer seg som blødende tannkjøtt, neseblødning og menorrhagi. Lymfeknuter, lever og milt er ofte forstørret.

Diagnostikk

1. Laboratorieprøver

Blodprøver viser normokrom, normocytær anemi. Videre sees granulocytopeni, ofte under $1,5 \times 10^9 /L$, og trombocytopeni, i alvorlige tilfeller under $10 \times 10^9/L$

I perifert blodutstryk sees ikke abnorme celler.

2. Beinmargsutstryk/ biopsi

Hypoplastisk marg der hemopoietisk vev er erstattet med fettceller som utgjør 75 % av margen. Det sees spredte lymfocytter og plasmaceller (8)

Registreringsskjema følger som vedlegg 10

3.3.16 Jernmangelanemi

Definisjon

Jernmangel er definert som mangel på hemosiderin i makrofager.

Hemoglobinkonsentrasjonen (Hb) er mer enn to standardavvik under gjennomsnittet

for vedkommendes kjønn og alder. I WHO's definisjon er Hb <13 g/dl for menn og <12 g/dl for kvinner.

Etiologi/patogenese

Den vanligste årsaken til jernmangel er blodtap, for eksempel ved menstruasjon eller gastrointestinal blødning. Jernmangel kan også skyldes redusert opptak i mage-tarm på grunn av sykdom eller operasjoner, eller at gravide og små barns raske vekst gir større jernbehov enn det som dekkes gjennom kosten. Når jernlagrene er tømt kan ikke makrofagene lenger frigjøre jern til blodet, og følgen blir at fallet i serumjern hemmer hemoglobinsyntesen, Etter hvert som Hb faller blir erytrocyttene mindre og blekere. Det foreligger da en mikrocytær hypokrom anemi (26).

Insidens/prevalens

Tilstanden er svært vanlig. I WHO's estimat fra 2002 anslår at ca 2 milliarder mennesker rammes årlig (26).

Klinikk

Varierer med alvorlighetsgraden, utviklingshastigheten og pasientens kardiovaskulære status. Yngre friske personer får ingen symptomer med mindre anemien er svært uttalt. Hos eldre hjertesyke pasienter er symptomene tydeligere. Generelle symptomer på anemi er blekhet i hud og slimhinner, takykardi, hodepine, økt tretthet, svimmelhet med synkopetendens, og eventuell vekstretardasjon hos barn. I tillegg kan man i uttalte tilfeller se bisarre spisevaner (pica), glatt tunge, sårdannelser i munnvikene og skjøre negler (16).

Diagnostikk

Foruten Hb under referansegrensen er også serumjern, serumferritin, MCV og MCH lave. TIBC er høy og erytrocyttene er små og bleke morfologisk (26).

Registreringsskjema følger som vedlegg 1P

3.3.17 Megaloblastanemi

Definisjon

Denne typen anemi skyldes mangel på vitamin B12 eller folat. Beinmargen er preget av hyperplasi med økt forekomst av abnorme erytrocyttforstadier (megaloblaster). Erytrocyttene er unormalt store (MCV > 95 fl).

Etiologi/patogenese

Vitamin B12 og folat er viktige byggesteiner i DNA syntesen. Mangel på en eller begge fører til usynkron modning av erytroblastenes kjerne og cytoplasma, der kjernen modnes langsommere enn normalt. I vesten skyldes vitamin B12 mangel oftest pernisiøs anemi, en autoimmun sykdom som fører til atrofi av ventrikkelen og nedsatt sekresjon av intrinsic faktor. Feilernæring kan også føre til mangel på vitamin B12. Det er vegetarianere som er mest utsatt. Andre årsaker til vitamin B12 mangel er atrofisk gastritt, ventrikkelseksjon, ileumreseksjon, Crohns sykdom, cøliaki, stråleskadet tarm og kronisk pankreatitt (11).

Folatmangel skyldes vanligvis nedsatt opptak i tarm på grunn av malabsorpsjon som følge av Crohns sykdom, cøliaki eller gastrektomi. Årsaken kan også være et økt behov for folsyre, for eksempel under graviditet, hos premature barn, ved neoplasme og tilstander med hemolyse. Feil- eller underernæring kan også føre til folatmangel.

Insidens/prevalens

Prevalens av B12 mangel varierer mellom 0,1 % og 14 % i ulike studier. Tilstanden er vanligst hos eldre og svært sjelden hos barn. Forekomsten av pernisiøs anemi er ca. 1 % i befolkningen over 60 år (27).

Folatmangel er en sjelden årsak til anemi i Norge. Utsatte grupper er alkoholikere, eldre og anorektikere.

Klinikk

I tillegg til typiske anemisyntomer, nevnt i avsnittet om jernmangelanemi, med blant annet glositt og stomatitt grunnet generaliserte epitheliale forandringer. I tillegg

forekommer neurologiske symptomer grunnet demyelinisering i spinalkanalens bakre og laterale streng. B12 mangel kan gi irreversibel CNS-skade.

Diagnostikk

I uttalte tilfeller foreligger pancytopeni. Hematologiske indekser (MCV og MCH) har høye verdier. I perifert blodutstryk finnes hypersegmenterte granulocytter og ovale makrocytter.

I benmargsutstryk finnes typiske megaloblaster, d.v.s. modningshemmede erythroblaster.

B12, ev. folsyre, er lavt. I tillegg rekvireres antistoffer mot parietalceller og instrinsic faktor der immunologisk årsak mistenkes (anemia pernicioosa).

Registreringsskjema følger som vedlegg 1Q

3.3.18 Hemolytisk anemi

Definisjon

Anemi som skyldes økt destruksjon av erythrocytter slik at beinmargen ikke klarer å kompensere for tapet.

Etiologi/patogenese

Etiologien er multifaktoriell. Blant de arvelige tilstandene finnes ulike former for membrandefekter (hereditær sphærocytose, hereditær elliptocytose), ulike metabolismeforstyrrelser (G6PD-mangel, pyruvate kinase mangel) og forskjellige hemoglobin abnormaliteter. Blant de ervervede formene finns blant annet hemolyse på grunn av infeksjoner (malaria) medikamentreaksjoner, autoimmunitet, samt sekundært til visse systemiske sykdommer. Videre sees hemolyse ved tilsander som disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), pre- eklampsi og meningokokksepsis.

Innsidens/prevalens

Hemolytisk anemi er en relativt sjelden tilstand i Vesten. De arvelige formene er imidlertid vanlige hos en del innvandrergrupper (11).

Klinikk

Symptombildet avhenger av årsaken. Anemitegn som økt tretthet, svimmelhet, blekhet, øresus og hjertebank sees hos de fleste pasientene. Gult hudfarge, økt temperatur, rask puls og ikterus sees også. I tillegg kan milten være forstørret. Noen pasienter får gallesten (bilirubinsteiner) (24). Feber, frysninger, hodepine, hemoglobinuri og rygg- og magesmerter kan tyde på akutt, alvorlig hemolyse.

Diagnostikk

Blodprøver viser tegn til økt nedbrytning av erythrocytter med økt serum bilirubin, lav haptoglobin og høy LD. Man finner også reticulocytose og erytroid hyperplasi i beinmargen, samt eventuelle morfologiske forandringer som elliptocytose og fragmenterte erythrocytter.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1R

3.3.19 Øvrige sykdommer

Det ble laget et felles registrerings skjema for øvrige sykdommer. Der registres hva slags type sykdom det dreier seg, i hvilket stadium av sykdommen prøven er tatt samt et sett felles laboratorieprøver for alle tilstander.

Registreringsskjema følger som vedlegg 1S

3.3.20 Kontroller

Et eget skjema er laget for friske kontroller. Registreringsskjema følger som vedlegg 1T.

3.4 Punching av data i en database

Vi valgte å først føre alle data over på registreringsskjemaene for hånd, for så å føre det inn i en database, i regneark på microsoft excel. Av praktiske hensyn var det

enkler med tanke på oversikt. I tillegg er det to uavhengige har gått igjennom alle data, der i blant en spesialist i hematologi, for å dobbeltsjekke og kvalitetssikre.

3.5 Statistisk analyse i et SPSS dataprogram

For statistisk analyse brukte vi statistikkprogrammet SPSS

- Vi brukte av Explore funksjonen i SPSS til å bestemme det totale antall individer og prøver, samt antall prøver tatt ved diagnosetidspunkt, i stabil fase, og ved akselerert sykdomsfase
- Likeledes brukte vi Explore funksjonen i SPSS samt parvis T-test for å finne forholdet mellom HA i PB og BM for alle individer ved diagnosetidspunkt og uansett sykdomsstadium.
- For å påvise evt. korrelasjon mellom PB og BM ved alle sykdomsstadier for samtlige diagnoser brukte vi Pearsons korrelasjonsanalyse.
- Explore funksjonen i SPSS ble brukt for bestemmelse av HA-verdiene (median, gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall) for enkeltsykdomer ved diagnosetidspunkt.
- For å sammenligne verdiene av HA i PB og BM med Performance Status W.H.O. for et utvalg av diagnoser ved bruk av Explore funksjonen.
- For å korrelere HA-verdiene til Hb, hvite, trombocytter, CRP og kreatinin for utvalgte diagnoser ved diagnosetidspunkt brukte vi lineær regresjonsanalyse og Pearsons korrelasjonsanalyse.

4. RESULTATER

Det totale antall individer i databasen var 481, og det totale antall par av blod- og beinmargsprøver var 773.

HA ble analysert i PB og BM fra til sammen 263 pasienter ved diagnosetidspunkt, derav var det sju friske kontrollpersoner, 369 ved stabil fase, og 141 ved akselerert sykdom. Ved diagnosetidspunktet var gjennomsnittlig HA verdi i perifert blod 98 µg/l, og i beinmarg 150 µg/l, med en medianverdi på henholdsvis 44 µg/l og 150 µg/l (se tabell 1).

Tabell 1: HA verdiene (µg/l), hos alle sykdommer ved diagnosetidspunktet

	<i>HA i PB middelverdi</i>	<i>HA i PB median</i>	<i>HA i PB 95% KI</i>	<i>HA i BM middelverdi</i>	<i>HA i BM median</i>	<i>HA i BM 95% KI</i>	<i>N=</i>
Alle sykdommer; diagnosetidspunkt	98	44	76-120	242	150	210-273	263

Ved bruk av Pearsons analyse fant vi en korrelasjon på 0,6 med $P < 0.01$.

Tabell 2: HA verdiene ($\mu\text{g/l}$), uavhengig av sykdomsstadium, for hele databasen

	<i>HA i PB middelverdi</i>	<i>HA i PB median</i>	<i>HA i PB 95% KI</i>	<i>HA i BM middelverdi</i>	<i>HA i BM median</i>	<i>HA i BM 95% KI</i>	<i>N=</i>
Alle sykdommer; alle stadier	92	49	82-102	240	155	221-259	773

Ved bruk av Pearsons analyse fant vi en korrelasjon på 0,6, med en p-verdi <0.01 i tabell 2.

Tabell 3: Middelverdi og median ($\mu\text{g/l}$), samt konfidensintervall, for hver enkelt sykdom ved diagnosetidspunkt

<i>Sykdommer</i>	<i>HA i PB middelverdi</i>	<i>HA i PB median</i>	<i>HA i PB 95% KI</i>	<i>HA i BM middelverdi</i>	<i>HA i BM median</i>	<i>HA i BM 95% KI</i>	<i>N=</i>
MGUS	82	51	65-98	223	170	187-260	101
Myelomatose	95	43	60-130	255	155	196-314	84
ALL	93	45	-23-209	281	275	89-473	7
AML	69	33	10-128	173	94	85-260	34
KLL	91	38	-28-210	216	117	82-349	12
HCL	93	71	34-152	311	214	136-486	10
NHL	157	78	-36-349	181	107	-2-363	7
KML	103	70	0-207	178	160	101-254	7
ET	33	36	0-66	57	55	-24-137	3
MDS	156	99	-10-322	208	158	49-367	10
Ikke hem. Ca	64	40	-1-129	319	240	-6-645	5
AA	39	40	-31-108	437	200	-78-1654	3
Jernmangel anemi	251	190	-68-569	363	294	55-672	7
Makrocyttær anemi	37	38	9-65	120	105	55-185	6
Øvrige	138	49	52-223	294	190	197-391	40
Kontroll	20	18	1-38	90	92	7-172	7

De diagnosene som manglet representative data er ekskludert.

Tabell 4: Sammenhengen mellom Performance Status W.H.O. (P.S.W.H.O.) og HA ($\mu\text{g/l}$) i PB og BM for hver enkelt sykdom.

<i>Diagnose</i>	<i>P.S W.H.O.</i>	<i>N=</i>	<i>HA i PB</i>	<i>HA i BM</i>
<u>MGUS</u>	0	32	44	152
	1	52	103	249
	2	12	98	213
	3	5	52	439
	4	0		
<u>Myelomatose</u>	0	20	63	146
	1	107	87	224
	2	94	89	269
	3	30	94	285
	4	6	334	575
<u>ALL</u>	0	16	69	265
	1	15	127	232
	2	12	196	398
	3	1	28	556
	4	0		
<u>AML</u>	0	27	44	165
	1	60	50	158
	2	29	57	164
	3	8	157	236
	4	2	150	471
<u>Jernmangel anemi</u>	0	2	60	103
	1	4	97	262
	2	7	249	420
	3	0		
	4	0		
<u>Alle sykdommer</u>	0	128	52	161
	1	335	84	222
	2	221	95	252
	3	72	151	340
	4	10	360	849

Vi ser at det i alle undersøkte diagnosegrupper er en økning av HA i BM ved økende P.S.W.H.O., og tilsvarende for HA i PB når vi ser alle diagnosene under ett.

Tabell 5: Korrelasjon av HA i PB med verdier for Hb, Trc, hvite, CRP og kreatinin for sykdommene MGUS, myelomatose, ALL, AML og jernmangelanemi, samt de samlede verdiene for alle HA registreringer.

<i>Diagnose ved diagnosetidspunkt</i>	<i>Variabel*</i>	<i>Forklart varians (R²)</i>	<i>Korrelasjonskoeffisient**</i>
AML	CRP	0,20	0,44
	Kreatinin	0,32	0,57
ALL	CRP	0,93	0,96
Jernmangel anemi	Kreatinin	0,95	0,98
Alle diagnoser inkludert kontroller	Hvite	0,02	0,13

* Korrelert mot HA i PB

** P < 0,05

Tabell 6: Sammenheng mellom HA i BM og verdier for Hb, Trc, hvite, CRP og kreatinin for sykdommene MGUS, myelomatose, ALL, AML og jernmangelanemi.

<i>Diagnose ved diagnosetidspunkt</i>	<i>Variabel*</i>	<i>Forklart varians (R²)</i>	<i>Korrelasjonskoeffisient**</i>
AML	Kreatinin	0,12	0,35
ALL	Hb	0,73	-0,85
Jernmangel anemi	Hvite	0,58	-0,76

* Korrelert mot HA i PB

** P < 0,05

Ved analyse av HA konsentrasjoner, fikk vi ved bruk av kittene fra Corgenix og Pharmacia resultater som stemte bra overens. Ved bruk av kit fra Echelon virket derimot verdiene høyere, og ved nærmere undersøkelse av enkelt-kit fant vi at Echelon resultatene var markant høyere enn resultatene funnet med kit fra Corgenix (se vedlegg 3).

5. DISKUSJON

Våre resultater viser i et stort materiale at HA-konsentrasjonen er signifikant høyere i BM enn i PB (tabell 1 og 2), noe som tidligere er vist i et mindre materiale (C.P. Dahl, valgfri oppgave UiT 1997). Videre viser vi at denne forskjellen er uavhengig av når i sykdomsforløpet HA er analysert, enten det er ved diagnose, i stabil sykdomsfase eller ved aktiv sykdom / residiv etter behandling. Den økte mengde HA i BM sammenlignet med PB kan skyldes at beinmargen fungerer som en scavenger for HA (4), og at HA derfor akkumuleres i beinmargsplasma. Det kan også skyldes at produksjonen av HA i større grad foregår i beinmarg enn i andre vev. En tredje mulighet kan være en kombinasjon av HA-syntese og opptak i beinmargen. Det er tidligere vist at en reseptor med assosiasjon til HA, Stabilin 2, kan påvises i beinmargens sinusoider (L.Bjerke, valgfri oppgave UiT 2004).

Det var også liten forskjell mellom gjennomsnittsverdiene for HA tatt ved diagnosetidspunktet, sammenlignet med gjennomsnittsverdier uansett sykdomsstadier. Dette kan skyldes at vårt materiale hovedsakelig består av en heterogen gruppe pasienter med hematologiske lidelser. Hvor utviklet sykdommen er og i hvilken grad pasientene er påvirket av denne når diagnosen stilles, vil variere betydelig. Akutte leukemier har stort sett et dramatisk forløp og oppdages relativt tidlig, mens for eksempel myelomatose har et mer kronisk forløp og oppdages ofte ved rutineundersøkelser.

Da det ble anvendt tre ulike assay for bestemmelse av HA i PB og BM, var det viktig å undersøke om det forelå inter-assay samsvar mellom resultatene. Vi avdekket at det ikke var samsvar mellom prøveresultatene oppnådd med kit fra Echelon sammenliknet med kit fra Corgenix og Pharmacia. Veileder tok på dette tidspunkt kontakt med ansvarlig produsent av HA-ELISA kittet fra Echelon, noe som førte til at dette kitt ble trukket fra markedet.

Når vi så på enkeltdiagnoser ved diagnosetidspunkt, hadde pasienter med aplastisk anemi (AA) en mye høyere konsentrasjon av HA i BM enn i PB. Ved AA foreligger en delvis eller total atrofi av beinmargen, der pluripotente stamceller er gått til grunne eller ikke fungerer. Det var derfor overraskende å finne den høye konsentrasjonen av HA i beinmargen ved AA. I tillegg hadde disse pasientene et lavt nivå av HA i PB. Om denne økningen av HA i beinmarg skyldes at de få gjenværende cellene øker sin produksjon, eller at det skjer et økt opptak av HA i BM, produsert i andre vev av ikke hematopoietiske celler er usikkert, og krever videre undersøkelse.

Ser vi på samtlige sykdommer finner vi de høyeste HA verdiene i PB ved jernmangelanemi (tabell 3). I tillegg er det en kraftig HA-økning i BM. Vår hypotese er at det ved jernmangelanemi foreligger en frisk BM, mens det ved for eksempel AML, der BM domineres av umodne celler, foregår en lav produksjon av HA. Ved begge tilstander er det stor mitose-aktivitet i beinmargen, som ved jernmangelanemi skyldes kontrollert proliferasjon mens celledelingen ved AML er ute av normal kontroll (klonal). Dette kan tyde på at det i hovedsak er friske celler som produserer HA. I tillegg er det kjent at mangel på jern spesielt affiserer endotel (28). L. Bjerke's funn av HA-reseptoren Stabilin i benmargsendotel kan indikere at benmargens scavengerfunksjon er nedsatt ved jernmangelanemi.

Det viser seg også at HA-konsentrasjonen i PB og BM er økt ved alle sykdommer, sammenlignet med kontroll, men pga små pasientmaterialer er dette ikke signifikant hos andre enn pasienter med MGUS, myelomatose og hos pasienter i kategorien "øvrige sykdommer".

Når vi sammenligner HA-konsentrasjonen i PB og BM med P.S.W.H.O. for sykdommene MGUS, myelomatose, ALL, AML og jernmangelanemi, samt alle øvrige individer inkludert kontroller, får vi et interessant funn. Dess sykere pasienten er, dess høyere er HA verdien. Dette kan skyldes at økt sykdomsaktivitet generelt gir økt HA. Det er tidligere vist at HA øker ved infeksjon og sepsis og at HA er korrelert til overlevelse (5). I enkelte av de sykdommene vi har valgt å se på er infeksjon en vanlig komorbiditet. Antall pasienter som har pågående infeksjon i tillegg til sin grunnsykdom er imidlertid for lavt til at dette alene kan forklare denne økningen av HA relatert til P.S. Ved myelomatose samsvarer økningen av HA både i BM og PB

med økt sykkelighet. Dette er i overensstemmelse med tidligere funn, nemlig at økte HA verdier gir økt morbiditet og mortalitet hos myelomatosepasienter (6). Denne parallelle økningen av HA verdier i PB og BM er tilstedet også ved jernmangelanemi, men i vårt materiale har ingen av disse pasientene P.S.W.H.O. dårligere enn nivå 2. Jernmangelanemi er ikke en tilstand som medfører høy morbiditet og behandlingen er kortvarig og effektiv. Her må det finnes en annen genese, som påvirket opptak av HA i endotel.

Ved å sammenligne HA i PB og BM fra utvalgte diagnosegrupper mot fem forskjellige blodprøver (tabell 5 og 6), fant vi sammenheng mellom HA og Hb, hvite, CRP og kreatinin. Det var ingen sammenheng mellom HA konsentrasjon og trombocytverdi. Ser vi på Hb viser det seg hos ALL pasientene at Hb har en negativ korrelasjon med HA i BM, noe som betyr at Hb synker ved økende HA verdier. Korrelasjonen er relativt sterk, R^2 lik 0,73. Dette resultatet kan forklares av at når HA øker vil sykkeligheten øke (se tabell 4) og en forverring av ALL innebærer ofte normokrom, normocytær anemi.

Nivået av hvite hos gruppen "alle diagnoser inkludert kontroller" hadde en svak sammenheng med HA i PB (tabell 5). Siden R^2 er lik 0,02 er det stor grunn til å tro at denne sammenhengen kun er tilfeldig, og skyldes utenforliggende forhold.

Det var også en sammenheng mellom nivået av hvite og HA nivået i BM hos de med jernmangelanemi (tabell 6). R^2 er lik 0,58 og korrelasjonskoeffisienten er -0,76. Det betyr at hvite er invers bundet til HA, så når HA stiger vil hvite synke. Vi har tidligere vist at HA verdiene ser ut til å stige ved jernmangelanemi, og fordi det vanlige er at hvite stiger ved denne tilstanden, er denne negative korrelasjonen et overraskende funn. En mulig forklaring er at hos de jernmangelanemi pasientene som vi har data på, er de fleste undersøkt med mistanke om mer alvorlig hematologisk sykdom. De er derfor kanskje ikke den typiske jernmangelanemi pasient, og det kan påvirke antall hvite. Dessuten har vi et lite materiale på denne gruppen, kun syv pasienter.

Når det gjelder CRP påvises en korrelasjon mellom HA i PB hos pasienter med akutte leukemier. CRP er et akutfase protein som øker ved infeksjon, inflammasjon og annen vevsskade. Derfor ville vi forvente at når disse pasientene får økende CRP ville også HA stige. Imidlertid har vi vist at HA konsentrasjonen ikke er spesielt høy

ved AML og ALL. Noen slik sammenheng har vi altså ikke funnet, dog har vi begrensede data for disse sykdommene.

Kreatininverdiene synes å følge HA verdiene i PB ved AML samt ved jernmangelanemi og HA i BM ved AML. Økte kreatininverdier er tegn på langtkommen nyreskade. Hos AML pasientene virker det som at de sykeste pasientene har en økning i HA, og da særlig i BM (tabell 4). Selv om AML ikke er en systemsykdom er det ikke utenkelig at sykdomsprosesser i beinmargen vil kunne påvirke andre organer, som nyrer. I tillegg er noen av disse pasientene blitt behandlet for infeksjoner ved diagnosetidspunkt. Det er kjent at flere typer antibiotika, spesielt Gentamycin, kan påvirke nyrefunksjonen.

Når det gjelder jernmangelanemi har vi som nevnt et lite representativt materiale, og det er mulig at dette påvirker kreatininresultatet. I tillegg vet man at jern inngår i mange av kroppens enzymreaksjoner (28), og det kan tenkes at mangel på jern vil påvirke nyrefunksjonen. Man kan heller ikke se bort i fra at høye nivåer av HA i blod kan virke inn på nyrene. Dette er hypotesedannende funn som kan danne grunnlag for nye studier.

Våre resultater viser at HA-konsentrasjonen er signifikant høyere i BM enn i PB (tabell 1 og 2), noe som tidligere er vist i et mindre materiale (C.P. Dahl, valgfri oppgave UiT 1997). Videre viser vi at denne forskjellen er uavhengig av når i sykdomsforløpet HA er analysert, enten det er ved diagnose, i stabil sykdomsfase eller ved aktiv sykdom / residiv etter behandling. Den økte mengde HA i BM sammenlignet med PB kan skyldes at beinmargen fungerer som en scavenger for HA (4), og at HA derfor akkumuleres i beinmargsplasma. Det kan også skyldes at produksjonen av HA i større grad foregår i beinmarg enn i andre vev. En tredje mulighet kan være en kombinasjon av HA-syntese og opptak i beinmargen. Det er tidligere vist at en reseptor med assosiasjon til HA, Stabilin 2, kan påvises i beinmargens sinusoider (L.Bjerke, valgfri oppgave UiT 2004).

Det var også liten forskjell mellom gjennomsnittsverdiene for HA tatt ved diagnosetidspunktet, sammenlignet med gjennomsnittsverdier uansett sykdomsstadier. Dette kan skyldes at vårt materiale hovedsakelig består av en

heterogen gruppe pasienter med hematologiske lidelser. Hvor utviklet sykdommen er og i hvilken grad pasientene er påvirket av denne når diagnosen stilles, vil variere betydelig. Akutte leukemier har stort sett et dramatisk forløp og oppdages relativt tidlig, mens for eksempel myelomatose har et mer kronisk forløp og oppdages ofte ved rutineundersøkelser.

Når vi så på enkeltdiagnoser ved diagnosetidspunkt, hadde pasienter med aplastisk anemi (AA) en mye høyere konsentrasjon av HA i BM enn i PB. Ved AA foreligger en delvis eller total atrofi av beinmargen, der pluripotente stamceller er gått til grunne eller ikke fungerer. Det var derfor overraskende å finne den høye konsentrasjonen av HA i beinmargen ved AA. I tillegg hadde disse pasientene et lavt nivå av HA i PB. Om denne økningen av HA i beinmarg skyldes at de få gjenværende cellene øker sin produksjon, eller at det skjer et økt opptak av HA i BM, produsert i andre vev av ikke hematopoietiske celler, er usikkert.

Ser vi på samtlige sykdommer finner vi de høyeste HA verdiene i PB ved jernmangelanemi (tabell 3). I tillegg er det en kraftig HA-økning i BM. Vår hypotese er at det ved jernmangelanemi foreligger en frisk BM, mens det ved for eksempel AML, der BM domineres av umodne celler, foregår en lav produksjon av HA. Ved begge tilstander er det stor mitose-aktivitet i beinmargen, som ved jernmangelanemi skyldes kontrollert proliferasjon mens celledelingen ved AML er ute av normal kontroll (klonal). Dette kan tyde på at det i hovedsak er friske celler som produserer HA. I tillegg er det kjent at mangel på jern spesielt affiserer endotel. L. Bjerke`s funn av HA-reseptoren Stabilin i benmargsendotel kan indikere at benmargens scavengerfunksjon er nedsatt ved jernmangelanemi.

Det viser seg også at HA-konsentrasjonen i PB og BM er økt ved alle sykdommer, sammenlignet med kontroll, men pga små pasientmaterialer er dette ikke signifikant hos andre enn pasienter med MGUS, myelomatose og hos pasienter i kategorien "øvrige sykdommer".

Når vi sammenligner HA- konsentrasjonen i PB og BM med P.S.W.H.O. for sykdommene MGUS, myelomatose, ALL, AML og jernmangelanemi, samt alle øvrige individer inkludert kontroller, får vi et interessant funn. Dess sykere pasienten er,

dess høyere er HA verdien. Dette kan skyldes at økt sykdomsaktivitet generelt gir økt HA. Det er tidligere vist at HA øker ved infeksjon og sepsis og at HA er korrelert til overlevelse (5). I enkelte av de sykdommene vi har valgt å se på er infeksjon en vanlig komorbiditet. Antall pasienter som har pågående infeksjon i tillegg til sin grunnsykdom er imidlertid for lavt til at dette alene kan forklare denne økningen av HA relatert til P.S. Ved myelomatose samsvarer økningen av HA både i BM og PB med økt sykkelighet. Dette er i overensstemmelse med tidligere funn, nemlig at økte HA verdier gir økt morbiditet og mortalitet hos myelomatosepasienter (6). Denne parallelle økningen av HA verdier i PB og BM er tilstedet også ved jernmangelanemi, men i vårt materiale har ingen av disse pasientene P.S.W.H.O. dårligere enn nivå 2. Jernmangelanemi er ikke en tilstand som medfører høy morbiditet og behandlingen er kortvarig og effektiv. Her må det finnes en annen genese, som påvirket opptak av HA i endotel.

Ved å sammenligne HA i PB og BM fra utvalgte diagnosegrupper mot fem forskjellige blodprøver (tabell 5 og 6), fant vi sammenheng mellom HA og Hb, hvite, CRP og kreatinin. Det var ingen sammenheng mellom HA konsentrasjon og trombocytverdi. Ser vi på Hb viser det seg hos ALL pasientene at Hb har en negativ korrelasjon med HA i BM, noe som betyr at Hb synker ved økende HA verdier. Korrelasjonen er relativt sterk, R^2 lik 0,73. Dette resultatet kan forklares av at når HA øker vil sykkeligheten øke (se tabell 4) og en forverring av ALL innebærer ofte normokrom, normocytær anemi.

Nivået av hvite hos gruppen "alle diagnoser inkludert kontroller" hadde en svak sammenheng med HA i PB (tabell 5). Siden R^2 er lik 0,02 er det stor grunn til å tro at denne sammenhengen kun er tilfeldig, og skyldes utenforliggende forhold.

Det var også en sammenheng mellom nivået av hvite og HA nivået i BM hos de med jernmangelanemi (tabell 6). R^2 er lik 0,58 og korrelasjonskoeffisienten er -0,76. Det betyr at hvite er invers bundet til HA, så når HA stiger vil hvite synke. Vi har tidligere vist at HA verdiene ser ut til å stige ved jernmangelanemi, og fordi det vanlige er at hvite stiger ved denne tilstanden, er denne negative korrelasjonen et overraskende funn. En mulig forklaring er at hos de jernmangelanemi pasientene som vi har data på, er de fleste undersøkt med mistanke om mer alvorlig hematologisk sykdom. De er derfor kanskje ikke den typiske jernmangelanemi pasient, og det kan påvirke antall hvite. Dessuten har vi et lite materiale på denne gruppen, kun syv pasienter.

Når det gjelder CRP påvises en korrelasjon mellom HA i PB hos pasienter med akutte leukemier. CRP er et akutfase protein som øker ved infeksjon, inflammasjon og annen vevsskade. Derfor ville vi forvente at når disse pasientene får økende CRP ville også HA stige. Imidlertid har vi vist at HA konsentrasjonen ikke er spesielt høy ved AML og ALL. Noen slik sammenheng har vi altså ikke funnet, dog har vi begrensede data for disse sykdommene.

Kreatininverdiene synes å følge HA verdiene i PB ved AML samt ved jernmangelanemi og HA i BM ved AML. Økte kreatininverdier er tegn på langtkommen nyreskade. Hos AML pasientene virker det som at de sykeste pasientene har en økning i HA, og da særlig i BM (tabell 4). Selv om AML ikke er en systemsykdom er det ikke utenkelig at sykdomsprosesser i beinmargen vil kunne påvirke andre organer, som nyrer. I tillegg behandles disse pasientene regelmessig med nefrotoksiske medikamenter, så vel cellegift som antibiotika.

Når det gjelder jernmangelanemi har vi som nevnt et lite representativt materiale, og det er mulig at dette påvirker kreatininresultatet. I tillegg vet man at jern inngår i mange av kroppens enzymreaksjoner (28), og det kan tenkes at mangel på jern vil påvirke nyrefunksjonen. Man kan heller ikke se bort i fra at høye nivåer av HA i blod kan virke inn på nyrene.

Så vel høy konsentrasjon av HA i BM ved aplastisk anemi og generelt ved jernmangelanemi tyder på at andre enn hematopoietiske celler er involverte i produksjon og opptak av HA i benmargen. Videre studier er nødvendige for å komme nærmere et svar, da vi hadde et begrenset utvalg av pasienter med jernmangelanemi og aplastisk anemi tilgjengelig.

6. KILDER

- 1) Fraser, J.R.E., Laurent, T.C. and Laurent, U.B.G. (1997) Hyaluronan: Its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 242, 27-33
- 2) Laurent, T.C., Laurent U.B.G. and Fraser, J.R.E. (1996) Serum hyalarunonan as a disease marker. *Ann Med* 28:241
- 3) Delpech, B., Girard, N., Bertrand, P., Courel, M.N., Chauzy, C. and Delpech, A. (1997) Hyaluronan: fundamental principals and application in cancer. *J Intern Med* 242, 41-48
- 4) McCourt, P.A., Smedsrød, B.H., Melkko, J. and Johansson, S. (1999) Characterization of a hyaluronan receptor on rat sinusoidal liver endothelial cells and its functional relationship to scavenger receptors. *Hepatology* 30, 1276-1286
- 5) Berg, S. (1997) Hyaluronan turnover in relation to infection and sepsis. *J Intern Med* 242:57
- 6) Dahl, I.M.S., Turesson, I., Homberg, E., Lilja, K. (1999) Serum hyaluronan in patients with multiple myeloma: Correlation with survival and Ig Concentration. *Blood*, vol 93, no 12, 4144-4148
- 7) Dahl, I. Forelesningsnotat. Dyproteinemi/monoklonal gammopati, 170204.
- 8) Hoffbrandt, A.V., Petite, J.E., and Moss.P.A.H.: *Essential hematology*, Blacwell Sciense, 4th edition, 2003
- 9) Smith, A., Wisloff F, Samnson, D. Guidelines on the diagnosis and managment of multiple myeloma 2005. UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Group and British Commitee for standards in hematology, 2005. (http://www.nordic-myeloma.org/pdf/uk_nmsg_guidelines_2005.pdf (08.10.07))
- 10) Nilson, J, Hjorth, M. Wisløff F.: *Myelomatose, diagnostikk og utredning*. Nordisk myelomatose Studie Gruppe, 2001
- 11) Norsk elektronisk legehåndbok: <http://www.legehandboka.no> (08.10.07)
- 12) Norsk Selskap for Hematologi og Norsk Lymfomgruppe. Handlingsprogram for diagnostikk og behandling av akutt lymfoblastisk leukemi/lymfoblastisk lymfom og Burkitt lymfom/ leukemi hos voksne, versjon 06.03.02 (http://www.legeforeningen.no/asset/30692/1/30692_1.doc (08.10.07))
- 13) Dahl, I. Forelesningsnotat. Leukemier hos voksne. 02.02.04
- 14) Scroeder T., Schulze S., Hilsted, J., et.al. *Basisbok i medisin & kirurgi*, København, Munkgaard Danmark, 2.udgave 2003

- 15) Brinch L., Kahrs J., Trømsheim J. et. al. Handlingsprogram for akutt myelogen leukemi, Norsk Selskap for hematologi, 2003
(http://www.legeforeningen.no/asset/15380/1/15380_1.doc) (08.10.07))
- 16) Karle H., Birgens H. : Hæmatologi, København, Munkgaard Danmark, 5 utgave, 2002.
- 17) Cytostatikaboken:
(<http://www.med.uio.no/rh/farmakoterapi/cytostatika/kap23.html#Non>) (08.10.07))
- 18) Roche A/S hjemmeside om non- hodgkins lymfom: (<http://www.lymfom.dk>
(08.10.07))
- 19) Radiumhospitalet:
(http://www.radiumhospitalet.no/Norsk/Pasienter_og_parorende/Krefttyper/Lymfekref t/) 08.10.07))
- 20) Hjorth- Hansen, H., Gruber, F., Gedde- Dahl, T. Nasjonalt handlingsprogram for myelogen leukemi. Norsk Selskap for hematologi, 2004.
(<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=12759&subid=0>) (27.03.06))
- 21) Dahl, I. Forelesningsnotat. Myeloproliferative sykdommer 09.02.04)
- 22) Pasienthåndboka:
(<http://www.pasienthandboka.no/default.asp?mode=document&documentid=1084>
(08.10.07))
- 23) Rodgers, G. Young, N.: Handbook of clinical hematology, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 24) Nordic MDS GROUP. Nordic Care Programme for myelodysplastic syndromes 2005
(http://www.nordicmds.org/files/CP/ncpmds_051208%20_1stupdate.pdf (08.10.07))
- 25) Archie, A., Mackinney Jr. : Hematology for students, Taylor & Francis, 2002
- 26) Skjelbakken, T., Forelesningsnotat: anemiklassifisering, 21.01.04
- 27) Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2004,
(<http://www.legemiddelhandboka.no> (08.10.07))
- 28) Boron, W.F., Boulpaep, E.L.: Medical Physiology, W.B. Saunders Company; 1st edition, 2002

7. VEDLEGG

Vedlegg 1A: MGUS

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

S-M-Komponent | _____ | g/l Type Ig | _____ |

Bare lette kjeder | _____ | Type | _____ |

U-M-Komponent | _____ | g/l Type | _____ |

S-β2 Mikroglobulin | _____ | mg/l

PC i BM-utsryk | _____ | %

Skjelettdestruksjon (rtg)

Ingen	Noen	Mange
_____	_____	_____

Perf.status WHO

0	1	2	3	4
_____	_____	_____	_____	_____

Annen sykdom?

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | μmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | μmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1B: Mylemotase

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

S-M-Komponent | _____ | g/l Type Ig | _____ |

Bare lette kjeder | _____ | Type | _____ |

U-M-Komponent | _____ | g/l Type | _____ |

S-β2 Mikroglobulin | _____ | mg/l

PC i BM-utsryk | _____ | %

Skjelettdestruksjon (rtg) | _____ | | _____ | | _____ |
Ingen Noen Mange

Stadium (D-S) | _____ | | _____ | | _____ |

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |
0 1 2 3 4

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

Tertiær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | μmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | μmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

Vedlegg 1C: Mb. Waldenström

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

S-M-Komponent | _____ | g/l Type Ig | _____ |

Bare lette kjeder | _____ | Type | _____ |

U-M-Komponent | _____ | g/l Type | _____ |

S-β2 Mikroglobulin | _____ | mg/l

PC i BM-utsryk | _____ | %

Skjelettdestruksjon (rtg) | _____ | | _____ | | _____ |
Ingen Noen Mange

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |
0 1 2 3 4

Annen sykdom?

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | μmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | μmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1D: ALL

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Type ALL | _____ | | _____ | | _____ |

Blaster i BM-utstryk | _____ | %

Blaster i PB-utstryk | _____ | %

Ph-status | _____ |

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

Tertiær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | µmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | µmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1E: AML

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Type AML | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Blaster i BM-utstryk | _____ | %

Blaster i PB-utstryk | _____ | %

Lysosym | _____ | U/l

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

Tertiær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | µmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | µmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1F: KLL

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

S-M-Komponent | _____ | g/l Type Ig | _____ |

Bare lette kjeder | _____ | Type | _____ |

U-M-Komponent | _____ | g/l Type | _____ |

S-β2 Mikroglobulin | _____ | mg/l

Lymfoc. i BM-utstryk | _____ | %

Staium (BINET) | I | | II | | III | | Perf.status WHO | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 |

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | μmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | μmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1G: HCL

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Hårceller i BM-utstryk | _____ | %

Hårceller i PB-utstryk | _____ | %

Perf.status WHO | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Immunphenotype

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | µmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | µmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1H: NHL

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Type NHL | _____ | | _____ | | _____ |

Blaster i BM-utstryk | _____ | % Blaster i PB-utstryk | _____ | %

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | µmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | µmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1I: KML

Dato for diagnose |_____|

Dato for prøvetaking |_____|

HYA i PB |_____|

HYA i BM |_____|

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus |_____||_____||_____|

Spesielle pasientdata

Type KML |_____| stabil fase |_____| aksellerert fase |_____| blastkrise

Blaster i BM-utstryk |_____| % Blaster i PB-utstryk |_____| % Ph-status |_____|

Perf.status WHO |_____| |_____| |_____| |_____| |_____|
0 1 2 3 4

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær |_____| Respons* |_____|

 Sekundær |_____| Respons |_____|

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb |_____| g/100ml LD |_____| U/l Urinsyre |_____| µmol/l

Hv |_____| $10^9/l$ Alb |_____| g/l ALAT |_____| U/l

Gr.cytter |_____| $10^9/l$ Ca |_____| mmol/l ALP |_____| U/l

Tr.cytter |_____| $10^9/l$ Kreat |_____| µmol/l δ-GT |_____| U/l

CRP |_____| mg/l SR |_____| mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1J: PV

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Blaster i BM-utstryk | _____ | %

Blaster i PB-utstryk | _____ | %

Ph-status | _____ |

0 1 2 3 4

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | µmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | µmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1K: ET

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Blaster i BM-utstryk | _____ | %

Blaster i PB-utstryk | _____ | %

Ph-status | _____ |

0 1 2 3 4

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | µmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | µmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1L: MF

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Primær | _____ | Sekundær | _____ |

Blaster i BM-utstryk | _____ | % Blaster i PB-utstryk | _____ | % Ph-status | _____ |

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

0 1 2 3 4

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | μ mol/l

Hv | _____ | $10^9/l$

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | $10^9/l$

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | $10^9/l$

Kreat | _____ | μ mol/l

δ -GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1M: MDS

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Type MDS | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Blaster i BM-utstryk | _____ | % Blaster i PB-utstryk | _____ | % Erythropoietin | _____ | U/l

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Immunphenotype

Cytogenetikk

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | µmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | µmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1N: Ikke hem. Cancer

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Diagnose (type cancer)

Perf.status WHO | 0 | 1 | 2 | 3 | 4
| _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | $\mu\text{mol/l}$

Hv | _____ | $10^9/l$

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | $10^9/l$

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | $10^9/l$

Kreat | _____ | $\mu\text{mol/l}$

δ -GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 10: AA

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | $\mu\text{mol/l}$

Hv | _____ | $10^9/l$

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | $10^9/l$

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | $10^9/l$

Kreat | _____ | $\mu\text{mol/l}$

δ -GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1P: Jernmangel anemi

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

S-Fe | _____ | $\mu\text{mol/l}$ TIBC | _____ | $\mu\text{mol/l}$ Ferritin | _____ | $\mu\text{g/l}$

MCV | _____ | fl MCH | _____ | pg

Perf.status WHO | 0 | 1 | 2 | 3 | 4
| _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | $\mu\text{mol/l}$

Hv | _____ | $10^9/l$

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | $10^9/l$

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | $10^9/l$

Kreat | _____ | $\mu\text{mol/l}$

δ -GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1Q: Megaloblast anemi

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

S-Bil | _____ | $\mu\text{mol/l}$ Reticulocytter | _____ | % Haptoglobin | _____ | g/l

B12 | _____ | pmol/l Folat | _____ | nmol/l MCV | _____ | fl MCH | _____ | pg

Perf.status WHO | _____ |⁰ | _____ |¹ | _____ |² | _____ |³ | _____ |⁴

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | $\mu\text{mol/l}$

Hv | _____ | $10^9/l$

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | $10^9/l$

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | $10^9/l$

Kreat | _____ | $\mu\text{mol/l}$

δ -GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1R: Hemolytisk anemi

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

S-Bil | _____ | $\mu\text{mol/l}$ Reticulocytter | _____ | % Haptoglobin | _____ | g/l

MCV | _____ | fl MCH | _____ | pg

Perf.status WHO | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 |
| _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | $\mu\text{mol/l}$

Hv | _____ | $10^9/l$

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | $10^9/l$

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | $10^9/l$

Kreat | _____ | $\mu\text{mol/l}$

δ -GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1S: Øvrige

Dato for diagnose | _____ |

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

ved diagnose

stabil fase

aktiv sykdom/residiv

Sykdomsstatus | _____ | | _____ | | _____ |

Spesielle pasientdata

Diagnose(r)

Perf.status WHO | _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Behandling: Primær | _____ |

Respons* | _____ |

Sekundær | _____ |

Respons | _____ |

*(CR, PR, MR, NR, PD)

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | µmol/l

Hv | _____ | 10⁹/l

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | 10⁹/l

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | 10⁹/l

Kreat | _____ | µmol/l

δ-GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

VEDLEGG 1T: Kontroller

Dato for prøvetaking | _____ |

HYA i PB | _____ |

HYA i BM | _____ |

Spesielle pasientdata

Perf.status WHO | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| _____ | | _____ | | _____ | | _____ | | _____ |

Generelle laboratorieprøver

Hb | _____ | g/100ml

LD | _____ | U/l

Urinsyre | _____ | $\mu\text{mol/l}$

Hv | _____ | $10^9/l$

Alb | _____ | g/l

ALAT | _____ | U/l

Gr.cytter | _____ | $10^9/l$

Ca | _____ | mmol/l

ALP | _____ | U/l

Tr.cytter | _____ | $10^9/l$

Kreat | _____ | $\mu\text{mol/l}$

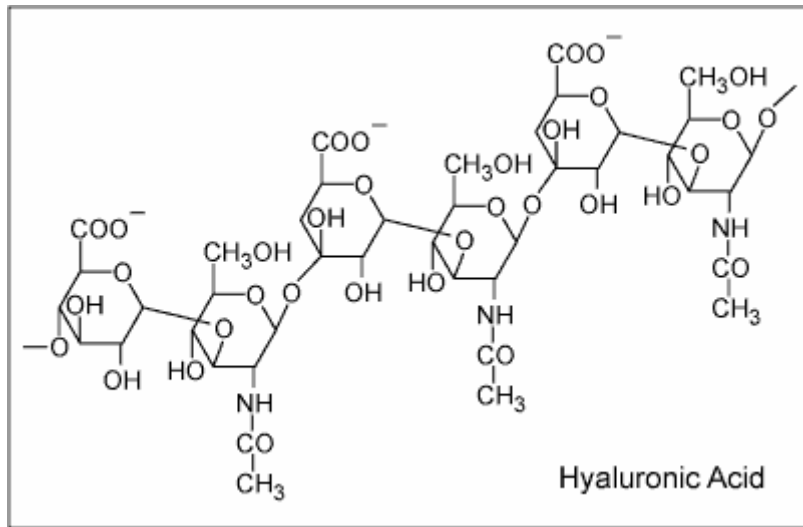
δ -GT | _____ | U/l

CRP | _____ | mg/l

SR | _____ | mm/t

Spesielle kommentarer

Vedlegg 2.



Vedlegg 3

Same sample analyzed with two different kits.	
Echelon	Corgenix
1167	448
134	15
700	115
272	41
533	145
209	33
1501	556
108	28
830	276
280	51
247	62
191	36
1282	325
259	95
2443	1390
3118	1558
388	69
190	21
892	181
416	86
460	71
302	75
457	98
220	27
489	106
258	41
2689	840
313	66
456	82
321	39
1164	124
247	44
1206	198
1149	246
3702	806
766	144
1228	479
330	51
161	23
420	20
498	174
354	108
6163	1165
1050	252
663	192
800	97
306	25
255	18
871	132
206	21
981	126
169	21

1356	274
273	48
10771	512
377	71
Same sample analyzed with two different kits.	
Pharmacia	Corgenix
240	269
84	114
84	130
75	60
420	412
37	17
19	35
10	10