

## Kasuistikk:

## To pasienter innlagt med nøytropeni, men med ulike diagnoser



Av **INGER BERIT HERSLETH** bioingeniør med spesialistgodkjenning i hematologisk metode, Avdeling for medisinsk biokjemi, og **ANNE MØRCH LARSEN**, hematolog, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus AS

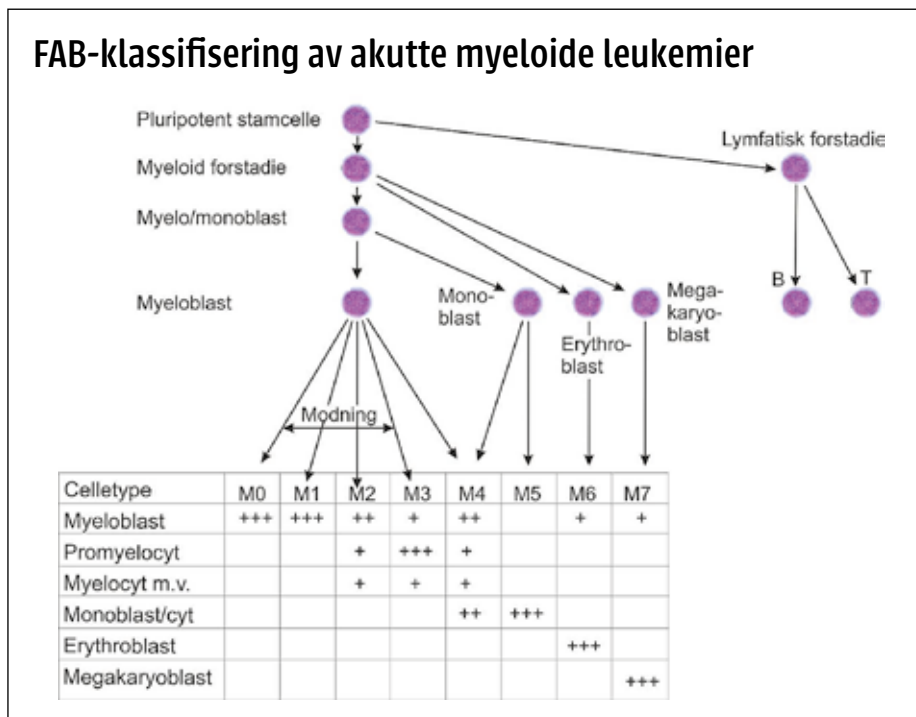
E-post: inger.b.hersleth@diakonsyk.no

Ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Diakonhjemmet Sykehus, analyseres daglig prøver fra pasienter som kommer inn i akuttmottaket. Det legges utredningsplaner, og bioingeniører bidrar med å analysere ulike parametere og videresende prøver til spesialanalyser. Bioingeniører får imidlertid sjelden vite noe om gangen i utredningen og hvilke funn og tanker som igjen fører til diagnose og dermed også riktig behandling av pasienten. Her presenterer vi to kasuistikker hvor bioingeniørene har fulgt pasientene fra innleggelse til diagnose og behandling.

Begge pasientene er kvinner på cirka 30 år som kommer inn i akuttmottaket med tiltagende slapphet og samtidig markert nøytropeni. Etter vurdering av celletellinger, blodutstryk og benmarg er det hos begge pasientene mistanke om akutt promyelocytteleukemi (AML M3).

## Pasient 1

Pasienten er en kvinne på litt over 70 år. Hun hadde influensalignende symptomer for ni måneder siden og har de siste seks



**FIGUR 1.** Inndeling av AML. Figuren viser hematopoiesen og hvilke celletyper som dominerer ved de forskjellige typer AML. M0; udifferensiert leukemi. M1; uten modningstegn. M2; med modningstegn. M3; hypergranulær promyelocytteleukemi. M4; myelomonocytteleukemi. M5; monoblastleukemi. M6; erytroleukemi. M7; megakaryoblastleukemi. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Jens Petter Philipsen, Hillerød hospital.

månedene følt seg tiltagende slapp og hatt redusert overskudd. Hun har siste døgnet hatt spontane hudblødninger og legges derfor inn for utredning.

Maskinell celletelling viser moderat nøytropeni:  $0,9 \cdot 10^9/L$  (referanseområde:  $1,5 - 7,5 \cdot 10^9/L$ ). Samtidig viser blodutstryk

at de fleste leukocytene er umodne med mange store granula og påfallende mange Auerstav-liknende strukturer i cytoplasma. Utstryket viser også enkelte kjerneholdige røde blodceller. Analysesvarene viser dessuten monocytose:  $2,2 \cdot 10^9/L$  (referanseområde:  $0,2 - 0,8$ ), lav trombo-

**TABELL 1.** Analysesvar pasient 1

Tidspunkt	SR mm/time	Hb g/100mL	MCV fL	Hvite $10^9/L$	Nøytr- $10^9/L$	Mono $10^9/L$	Lymf $10^9/L$	TRC $10^9/L$	LDH U/L	D-dimer mg/L	Fibrinogen g/L
Innkomst	3	11,9	88	4,4	0,9	2,2	1,3	41	433	>4,0	0,9
Dag 18	-	9,7	88	0,8	0,2	0,2	0,4	111	-	-	-
Ca. 4 uker	-	11,1	-	4,4	4,1	-	-	127	288	1,3	1,9
Ca. 6 uker	-	7,6	91	0,3	0,0	0,0	0,2	48	-	-	-
Ca. 3 mnd.	-	12,2	94	6,0	3,0	0,7	2,2	212	-	-	-

cyttverdi:  $41 \cdot 10^9/L$  (referanseområde:  $145-390 \cdot 10^9/L$ ), forhøyet D-dimer:  $> 4,0 \text{ mg/L}$  (referanseområde:  $0,0-0,4 \text{ mg/L}$ ) og lav fibrinogenkonsentrasjon:  $0,9 \text{ g/L}$  (referanseområde:  $1,7 - 4,0 \text{ g/L}$ ).

Innkostverdiene og visuelt vurdering av blod- og benmargutstryk gir betydelig mistanke om AML M3, ledsaget av en ukompensert disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC).

**Støtteverdier:** Benmarg viser modningsstopp, ingen økning i blaster, 40-50 % promyelocytter og 10-15 celler med Auerstaver. Funn i benmarg er forenlig med AML M3. Dette ble bekreftet ved flowcytometri av benmarg.

**Diagnose pasient 1:** Akutt promyelocyttemi med DIC.

**Behandling:** Pasienten gis behandling etter modifisert standardprosedyre for pasienter over 70 år; vitaminderivatet all-trans retinsyre (ATRA) og cytostatika. Pasienten utvikler retinsyre syndrom (RAS) og starter derfor også med Dexamethasonbehandling (kortison). Dette for å kunne gjennomføre livsnødvendig behandling med ATRA.

Dag 18: Pasienten behandles for nøytrophen feber.

Etter cirka tre måneder er benmargen på god vei til å regenerere, men har fortsatt økt antall promyelocytter.

Etter hovedbehandlingen følger vedlikeholdsbehandling over to år. Den består av repeterende sykler med ATRA og cellegift (Purinethol og Metotrexat) og krever hyppig oppfølging med blodprøver (hvite/nøytrofile, ALAT og bilirubin).

**Generelt om AML M3:** Ved AML M3 er de fleste umodne celler promyelocytter med tung granulering, og det sees mange Auerstaver i hver celle. Det kritiske med AML M3 er at den regelmessig ledsages av en ukompensert DIC og uttalt blødnings-

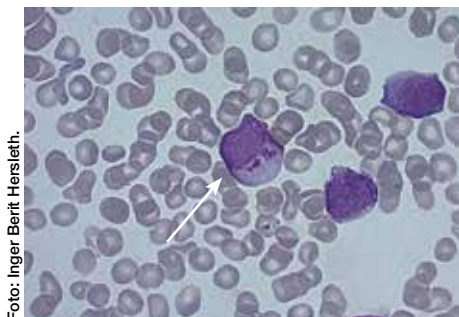


Foto: Inger Berit Hørsleth.

**FIGUR 2.** Benmargutstryk fra pasient med AML M3 med DIC. Pilen viser promyelocytter/myelocyt med Auerstaver.

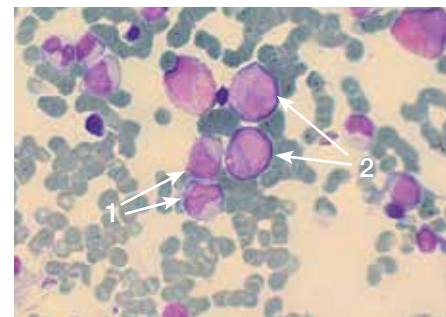


Foto: Inger Berit Hørsleth.

**FIGUR 3.** Benmargutstryk fra pasient med medikamentindusert modningsstopp. Vi ser ingen modne nøytrofile granulocytter i bildet, men en opphopning av myelocytter og promyelocytter. Pilene viser 1) metamyelocyt, 2) promyelocyt.

tendens. Sykdommen diagnostiseres ofte direkte med benmargsmorfologi.

Det er viktig å identifisere og påvise leukemien umiddelbart, da tidlig behandling med ATRA gir god sjanse for komplett hematologisk remisjon (KHR). ATRA kompletteres alltid med cytostatika.

ATRA er en normal bestanddel i plasma. Under behandlingen med ATRA forsvinner ledsagende ukompensert DIC ofte i løpet av en uke, og i løpet av noen uker eller to - tre måneder skjer en gradvis utmodning av promyelocytterne til modne granulocytter i benmargen. Etterhvert normaliseres perifert blod og benmarg, og nesten alle pasientene oppnår KHR.

### Pasient 2

Pasienten er en kvinne på cirka 70 år som innlegges med nøytrophen feber. De siste to månedene har hun vært plaget av slapphet, vekttap, munnsår og tørrhoste. Hun bruker ulike medisiner. De siste tre dagene har hun vært plaget med feber og natesvette. På innleggelsesdagen har hun frostanfall.

Maskinell celledelling viser nøytrofile:  $0,01 \cdot 10^9/L$  (referanseområde:  $1,5 - 7,5 \cdot 10^9/L$ ) og monocytose:  $1,3 \cdot 10^9/L$  (referanseområde:  $0,2 - 0,8 \cdot 10^9/L$ ). Innkost-

verdiene kan gi mistanke om AML M3 fordi benmargsundersøkelse viser opphopning av promyelocytter med modningsstopp, nesten ingen modne granulocytter, men mange eosinofile granulocytter.

Benmargsbildet er likevel ikke så monotont som en ville forvente ved AML M3. Erythropoiesen er normal, og det er ingen påvirkning av andre cellelinjer.

Normalt antall trombocytter og normal fibrinogenkonsentrasjon utelukker DIC.

Bildet kan være forenlig med AML M3 eller medikamentindusert margpåvirkning med modningsstopp. Prøver sendes til flowcytometri for videre undersøkelser.

Det lyktes ikke å sikre vanlig benmargsbiopti fra hoftekammen på grunn av fedme. Det ble derfor utført sternalpunksjon (brystben).

Det ble også målt CRP:  $84 \text{ mg/L}$  (referanseområde:  $< 4 \text{ mg/L}$ ). Influensa hurtigtest og monotest var begge negative.

**Støtteverdier:** Flowcytometri av benmarg viser avvikende fordeling av cellene med nedsatt granulopoiesis som er venstreforskjøvet med 27 prosent promyelocytter, samt modningsstopp på metamyelocytstadiet. Den viser også reaktiv eosinofili

**TABELL 2.** Analysesvar pasient 2

Tidspunkt	SR mm/time	Hb g/100mL	MCV fL	Hvite $10^9/L$	Nøytr- $10^9/L$	Mono $10^9/L$	Lymf $10^9/L$	TRC $10^9/L$	LDH U/L	Fibr. g/L	CRP mg/L
Innkost	49	13,7	93	2,2	0,0	1,3	0,9	310	173	4,8	84
Dag 7	-	13,4	92	2,4	0,2	0,4	1,6	263	-	-	10
Dag 14	-	14,2	93	5,9	2,3	0,6	2,7	289	-	-	3

## FAKTA

## Diverse ord og uttrykk

**DIC** (disseminert intravaskulær koagulasjon) er en alvorlig tilstand hvor koagulasjonssystemet plutselig aktiveres. Det kan skyldes sirkulerende virus, bakterier eller toksiner. Det dannes masse små og store plateaggregater i sirkulasjonen (blodpropper). Dette fører til lavt trombocytall, nedsatt fibrinogen og forhøyet D-dimer. Det akutte sykdomsforløpet kan starte brått hos en person som allerede er alvorlig syk, og sees ofte ved AML M3.

**AML** (Akutt myelogen leukemi) preges av aggressiv proliferasjon av umodne maligne celler som fortrenger de friske cellene i benmargen. Cellene er umodne fordi det skjer en modningsstopp, det vil si at cellene modner opp til et visst nivå og kommer så ikke lengre. AML skyldes oftest en mutasjon i den pluripotente stamcellen eller på et senere trinn. De fleste pasientene med AML har anemi, nøytropeni og nedsatt antall trombocytter.

**AML M3**. Hypergranulær promyelocytteleukemi er en underkategori av AML, som ofte er forbundet med store grupper av Auerstaver. Det forekommer nesten alltid t(15;17)(q22;q12) translokasjon, som omfatter reseptorgenet for vitaminderivatet all-trans retinsyre på kromosom 17. Siden det er stor risiko for DIC, er det viktig at pasienten kommer raskt til behandling. AML M3 utgjør 5 – 10 prosent av alle AML.

**Auerstaver** er klumper av primært granula og ses som stavliknende formasjoner i cytoplasma. Funnet er karakteristisk for akutt myelogen leukemi, men finnes hos bare 30 prosent av pasientene. Auerstaver er det mest klagende morfologiske enkeltfunn ved mikroskopi av nyoppdaget akutt leukemi. Fenomenet er oppkalt etter John Auer.

**ATRA** (all-trans retinsyre) brukes som behandling ved AML M3. ATRA induserer modning av promyelocytterne og differensiering av leukemicellene.

**RAS** (retinsyre syndrom). Ved behandling med ATRA utvikler enkelte pasienter RAS. Syndromet kan skyldes inflammatoriske cytokiner som lekker fra kapillærene. Det kan også skyldes utmodning av promyelocytterne. Pasientene får blant annet uventet feber, vekttap, pustebesvær og påvirkning av nyrene.

(6 - 7 prosent av totale celler), monocytose (15,5 prosent), lymfocytose (52 prosent) og høy normalandel av erytroide celler (12 - 15 prosent).

Flowcytometri av perifert blod viser 58,7 prosent lymfocytter, 33,7 prosent monocytter og 5,0 prosent granulocytter. Disse funnene er forenlig med toksisk granulocytopeni.

Dette tyder på en sekundær nøytropeni som er immunmediert, sannsynligvis på grunn av medikamenter eller infeksjon. Pasienten har ved flere anledninger vært behandlet med ulike typer antibiotika og

naturmedisinen «Heilerde» (en spesiell type jord som røres ut i vann og inntas). Man kan ikke med sikkerhet si hvilket preparat som er årsak til nøytropenien. Hun har brukt andre medikamenter over flere år.

**Diagnose pasient 2:** Medikamentindusert margpåvirkning med modningsstopp på metamyelocytstadiet.

**Behandling:** Dagen etter innleggelsen behandles pasienten med intravenøs penicillin og gentamycin, som er standard

behandling ved febril nøytropeni.

Dag 4: Pasienten er i god allmenntilstand og er feberfri. Penicillindosen reduseres, men pasienten beholdes i beskyttende isolat fordi hun fortsatt har markert nøytropeni.

Dag 6: Pasienten er klinisk kjekkere. Medikamentet Esomeprazol (Nexium) seponeres fordi nøytropeni er en kjent bivirkning. Pasienten er snart utskrivningsklar.

Dag 7: Pasienten skrives ut, fortsatt med kun  $0,2 \cdot 10^9/L$  i nøytrofile, men tendensen er stigende.

**Generelt om medikamentindusert nøytropeni:** Ved alvorlig kronisk nøytropeni er antall sirkulerende nøytrofile granulocytter redusert til mindre enn  $0,5 \cdot 10^9/L$  i mer enn tre måneder. Infeksjon er hovedfaren ved akutt medikamentindusert nøytropeni, og feber er ofte det eneste kliniske tegnet. Av og til sees også nøytropen gingivitt/stomatitt (tannkjøtt sykdom).

Behandlingen er å seponere medikamenter som kan mistenkes å forårsake nøytropenien. Ved feber skal pasienten isoleres i beskyttende hensikt og behandles med intravenøs antibiotika.

## Konklusjon

To pasienter med nøytropeni med modningsstopp viser seg å ha to ulike diagnoser, henholdsvis AML M3 og medikamentindusert benmargspåvirkning. Avgjørende for diagnostikken var maskinell celletelling, mikroskopi av blod og benmarg og evaluering av blodprøver forøvrig, spesielt koagulasjonsstatus. Utover dette har en grundig medikamentanamnese hatt betydning.

I ettertid har begge pasientene normale blodbilder. ■

## Utfyllende litteratur

Evensen SA, Brinch L, Tjønnfjord GE, Wisløff F. Blodsykdommer. Oslo: Universitetsforlaget; 1999.

Hoffbrand AV, Moss PAH, Petit LE. Essential Haematology. Fifth edition. Malden: Blackwell Publishing; 2006. s. 12-27.

Philipsen JP. Maligne blodsykdommer, laboratoriediagnostikk. Hillerød; 2010.

www.legemiddelhandboka.no.