

Iäkkään miehen hemolyysi ja levinnyt syöpä

Joskus diagnoosit täsmentyvät monien vuosien ja jopa vuosikymmenten jälkeen. Tämä vanhan miehen tapaus osoittaa, että ”parempi myöhään kuin ei milloinkaan” voi potilaan kannalta olla arvokas asia. Hän oli vuosikymmeniä sairastanut hemolyyttistä tautia, jonka ohien lähes 90-vuotiaana näytti ilmaantuneen elämää uhkaava levinnyt syöpä.

Meilahden klinis-patologinen kokous 24.10.2013

Junailija: Kari Remes

Puheenjohtaja: Matti J. Välimäki

Radiologi: Merja Raade

Isotooppi lääkäri: Lauri Karhumäki

Patologi: Tuomo Timonen

Potilastapaus

Potilas on 88-vuotias mies, jonka seerumin bilirubiinipitoisuus oli ollut suurentunut, kun häneltä oli aikanaan 1970-luvulla leikattu sappirakko. Sairauksetomusmerkinnöistä löytyvät diagnoosit hemolyyttinen ikterus, hemolyyttinen anemia, osteoporoosi ja ärtyvän paksusuolen oireyhtymä. Autoimmuunihemolyyttisen anemiansa (AIHA) hoidoksi potilaalla oli ollut vuosikymmenet käytössään prednisoni, viime vuodet 5–10 mg:n vuorokausiannoksella. Verenpainetaudin ja polvien nivelrikon lisäksi hänellä oli Barrettin limakalvomuutos ruokatorvessa. Vuonna 2006 aloitettiin hyvin erilaistuneen eturauhassyövän hoidoksi testosteronituotannon estävä LHRH-agonistihoido. Seuraavana vuonna luuston tiheysmittaus osoitti selkärangassa ja lonkassa osteopenian, jota hoidettiin kalsiumin ja D-vitamiinin yhdistelmällä. Myös puhjennut umpilisäke poistettiin.

Endokrinologin vastaanotolla vuonna 2007 tarkistettu Coombsin koe oli negatiivinen, mikä ei sopinut AIHA-diagnosiin. Potilaan käyttämä kortikosteroidiannos ja hemoglobiini- tai bilirubiiniarvot eivät olleet

myöskään selkeässä suhteessa toisiinsa. Kaksi vuotta myöhemmin polven nivelrikkoleikkausta valmisteltaessa tutkittiin veren sivelyvalmiste. Siinä näkyi punasolujen agglutinaatiota ja mikro-makrosytoosia, sferosyyttejä, stomatosyyttejä ja lisääntynyt polykromasian aste, mutta ei vakuuttavasti erythroblasteja. Löydös oli epäspesifinen mutta sopi hemolyysiin. Tämän vuoksi prednisoni lopetettiin ja tilalle aloitettiin lisämunaislaman vuoksi hydrokortisoni annoksella 15 mg aamuisin ja 5 mg iltaisin. Keskeisten laboratoriotutkimusten tulokset on koottu **TAULUKKON 1**.

Kotisairaalaan tiedot uudesta lääkityksestä ja AIHA-diagnoosin kumoamisesta eivät ensin kantautuneet. Seuraavana vuonna eteisvärinään aloitettiin varfariini. Potilasta tutkittiin muun muassa anemian vuoksi, koska hänen hemoglobiinipitoisuutensa oli 87 g/l. Sairauksetomuksista löytyy hieman ristiriitaisia kirjauksia anemiasta:

- Potilaalla AIHA, johon hydrokortisonilääkitys
- AIHA:n luonteesta ei tietoa ja laboratorio kiinni, pidättyäytään verensiirrosta
- Potilaalla toistuvat hemolyyttiset kriisit, johon AIHA-anamneesi huomioiden uudestaan aloitettu kortisonihoito. Kuitenkin Coombsin koe negatiivinen
- Aiemmin veritautipuolella varmistunut, että potilaalla on AIHA. Aiemmin kortisoni tauotettu, osastohoidossa

TAULUKKO 1. Yhteenveto laboratoriotutkimusten tuloksista vuosilta 2007–2011 (suluisa viitealueet).

Coombsin koe negatiivinen

B-Hb 73–140

MCV ja MCH keskim. normaalit

E-MCHC 376 g/l (320–355 g/l)

B-retikulosyytit 7,2–11,9 % (viitealue: 0,8–2,5 %)

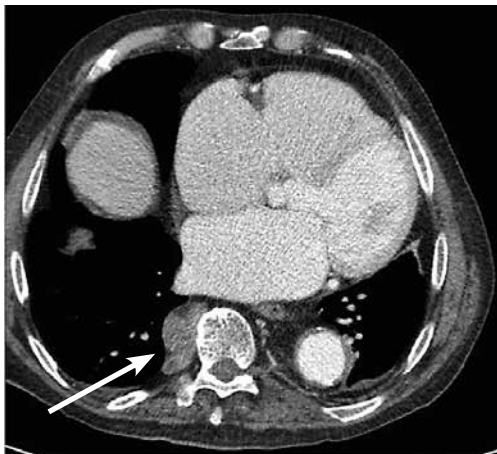
S-TfR 7,5 mg/l (2,3–5,4 mg/l)

S-kokonaisbilirubiini 37–69 µmol/l (5–25 µmol/l)

S-haptoglobiini 0,34–0,78 g/l (0,29–2,00 g/l)

P-LD normaali

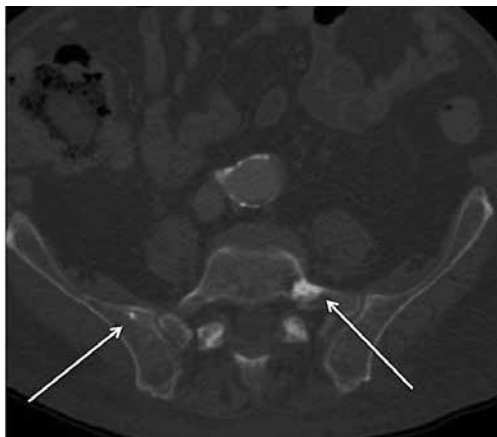
P-AFOS 1: 123–197 U/l (35–105 U/l)



KUVA 1. TT-kuva. Kasvain välikarsinan takaosassa oikealla (nuoli) pysyi muuttumattomana noin 16 kuukauden seurannassa. Lymfooma kasvaisi seurannassa, eikä sijainti sovi keuhkosityöpään. Ekstramedullaarinen hematopoieesi on erotusdiagnostinen vaihtoehto, johon liittyvä massa voi välikarsinan takaosassa olla molemminpuolinen mutta myös toispuolinen.



KUVA 2. TT-kuva. Toinen maksapesäkkeistä ja normaalit lisämunaiset (nuolet).



KUVA 3. TT-kuva. Kompaktaluusaarekkeiksi sopivia skleroottisia muutoksia luustossa.

nyt aloitettu kortisonihoito uudelleen. Sen mukaan hemoglobiini nousut jatkuvasti

- Hematologinen perussairaus on AIHA, joka vuosien ajan ollut täysin rauhallinen pienellä hydrokortisonikorvaushoidolla
- Hydrokortisonin tilalle aloitettiin taas prednisoloni 20 mg:n vuorokausiannoksella hemolyyysin hillitsemiseksi

Kaatumisen jälkeisen selkävaurion vuoksi kuvatus lannerangasta löytyi L1-nikaman vaikea kompressiomurtuma. Luustolääkkeeksi aloitettiin klodronaatti. Kolmen viikon kuluttua potilas palasi keskussairaalaan yleistilan laskun, kuumeilun, ripulin ja hengenahdistuksen vuoksi. Hänellä todettiin ESBL:n aiheuttama septinen pyelonefriitti. Luuston tiheysmittaus osoitti nyt osteoporoosia, johon endokrinologi suositteli denosumabia, koska potilas sai eturauhassyöpänsä LHRH-agonistihoidon.

Ylävatsan kaikukuvaus tehtiin syöpäepäilyyn vuoksi. Siinä todettiin aortan alaosassa 3,4 cm:n läpimittainen aneurysma sekä maksassa yksi kysta ja toinen epäselvä 1 cm:n läpimittainen pesäkemutuos. Pernan pituus oli 14 cm.

Tietokonetomografiassa (TT) oikean keuhkon alaosassa oli keuhkopussiin kiinnittynyt 4 cm:n kasvain. Maksassa oli kysta sekä 3 cm:n pesäke, joka sopi etäpesäkkeeksi. Luustossa oli useita skleroottisia, etäpesäkkeeksi sopivia muutoksia. Myös vasemmassa lisämunaaisessa oli 1,4 cm:n pesäke. Pernassa ei nähty pesäkemutoksia. TT-löydökset sopivat levinneeseen syöpään, jonka lähtökohdaksi epäiltiin keuhkoa. Seerumin tai plasman kasvainmerkkiaineista PSA, CA-19-9, CEA ja NSE olivat viitealueella.

Potilaalla oli siis ollut vuosikymmeniä Coombs-negatiivinen hemolyyysi ja osteoporoosi, ja nyt epäiltiin laajalle levinnyttä syöpää. Potilas kysyi kirjeessä endokrinologin mielipidettä tilanteestaan, ja hänen kuviaan arvioitiinkin uudestaan. Kasvaimen sijainniksi tarkentui välikarsinan takaosa. Paraspinaalisesti oikealla oli tarkkarajainen, homogeeninen läpimitoiltaan 2,5 ja 5 cm:n pesäke (KUVA 1). Maksapesäkkeet tulkittiin kystaksi ja hemangiomaksi ja lisämunaiset normaaleiksi (KUVA 2). Luuston muutoksia pidettiin kompaktaluusaarekkeina mutta ei etäpesäkkeinä (KUVA 3). Luuston radiologista tulkintaa tuki normaali PSA. TT-ohjatussa kasvaimen ohutneulabiopsiassa ei ollut keuhkoperäisiä soluja vaan vain veren soluja.

Pohdinta

Potilaalla oli vuosikymmeniä kestänyt Coombs-negatiivinen hemolyyysi. Sappikivitauti oli varmaankin pitkäaikaiseen hemolyyysiin liittyvä. Sivelyvalmisteen sferosyytit (KUVA 4) liittyvät tyypillisesti joko AIHAan tai perin-

TAULUKKO 2. Kliinisiä tilanteita, joissa sferosytoosi on mahdollinen ja joissa veren sivelyvalmisteen tutkiminen on aiheellista.

Coombs-negatiivinen hemolyysi
Anemia ja epäselvä ikterus
Sappikivet ja splenomegalia
Anemia ja huomattavan suuri erytrosyyttien MCHC

nölliseen sferosytoosiin. Jälkimmäinen sopisi selitykseksi 88-vuotiaan miehen hemolyyksille. Kliiniset tilanteet, joissa sferosytoosin olisi syytä tulla mieleen, on lueteltu **TAULUKOSSA 2**.

Sferosytoosi on yleisin perinnöllinen hemolyyttinen anemia. Se periytyy autosomissa vallitsevasti 75 %:ssa tapauksista, ja ilmaantuvuuden on arvioitu olevan 1:2 000–5 000. Sferosytoosin aiheuttaa punasolukalvon proteiineja koodaavan geenin mutaatio. Kyseessä on molekulaarisesti heterogeeninen tauti: geenimutaatio on yhdessä viidestä solukalvon proteiineja (band3, α - ja β -spektriini, proteiini 4.2 ja ankyriini) koodaavasta geenistä (1, 2). Poikkeava kalvorakenne kutistaa punasolun rakenteen normaalista kaksoiskoverasta pallomaiseksi, jolloin punasolu kadottaa joustavan muovautumiskykynsä pienissä kapillaareissa ja altistuu pernassa tapahtuvalle suonenulkoiselle hemolyyksille (3).

Hemolyyksin aste voi vaihdella potilaskohteisesti lievästä vaikeaan (1, 2; **TAULUKKO 3**) ja pysyttelee yleensä varsin vakioisena. Tilapäiset syyt (esim. infektiot) voivat kuitenkin aiheuttaa hemoglobiinin äkillisen pienenemisen (hemolyyttinen kriisi). Infektiot voivat aiheuttaa myös aplastisen kriisin, jos krooninen hemolyysi on folaatin puutteen vuoksi jo muutenkin vaimentanut erytropoieesia. Potilaamme veriarvot sopivat lievään tai keskivaikeaan sferosytoosiin; hemoglobiinipitoisuus vaihteli yleensä välillä 100–120 g/l. Retikulosyyttipitoisuus oli suurentunut, mutta sferosyyttien pienen koon vuoksi MCV oli viitealueella. Plasman bilirubiinipitoisuus oli hemolyyksin takia jatkuvasti suurentunut. Haptoglobiinipitoisuus ei aina ollut pieni, mutta reaktiivisena proteiinina sen arvo hemolyyksin osoittajana on rajallinen. Kortikosteroidihoito ei auta sfe-

TAULUKKO 3. Perinnöllisen sferosytoosin kliiniset vaikeusasteet.

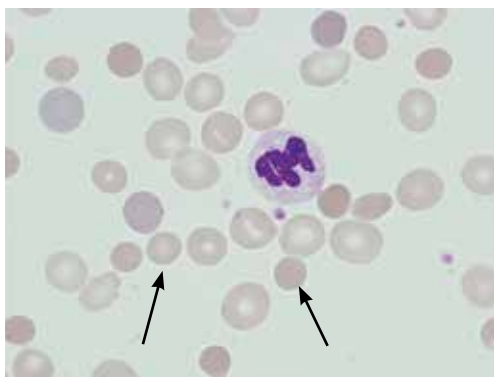
	B-Hb (g/l)	E-retik (%)	S-bil (μ mol/l)
Lievä	110–150	3–6	17–34
Kohtalainen	80–120	> 6	> 34
Vaikea	60–80	> 10	> 51

rosytoosin hemolyyksiin, vaan ainoa tehokas hoito on pernan poisto (4).

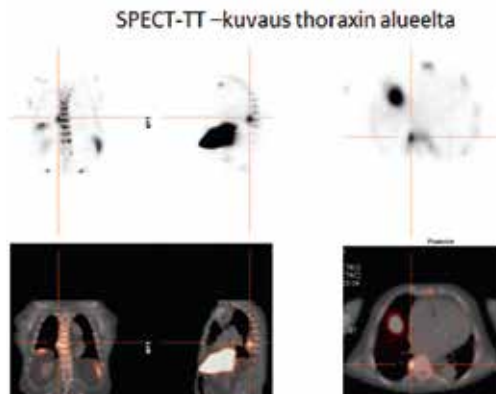
Vaikka välikarsinan takaosan tavallisin kasvain on lymfooma, kiihtynyt erytropoieesi voi johtaa pesäkkeisen ekstramedullaarisen hematopoieesin syntyyn. Se ilmenee usein tarkkara-jaisina, homogeenisina pesäkkeinä, tyypillisesti paraspinaalisesti ja usein molemmin puolin selkärangan ympärillä. Sitä ilmenee erityisesti talassemioissa, mutta myös sferosytoosissa sitä on kuvattu. Välikarsinan takaosa on yksi tyypillisistä sijaintipaikoista (5, 6). Potilaan välikarsinan takaosan kasvain sopii hyvin ekstramedullaariseksi ilmentymäksi, ja käsittääkseni tämän varmistamiseksi siitä otettiin ohutneulanäyte. Hematopoieettisen kudoksen löytyminen varmistaisi diagnoosin.

Diagnoosiehdotukseni on perinnöllinen lievä sferosytoosi ja siihen liittyvä paraspinaalinen ekstramedullaarinen hematopoieesi sekä osteoporoosin aiheuttama nikamamurtuma. Eturauhassyövän leviämiseen en usko.

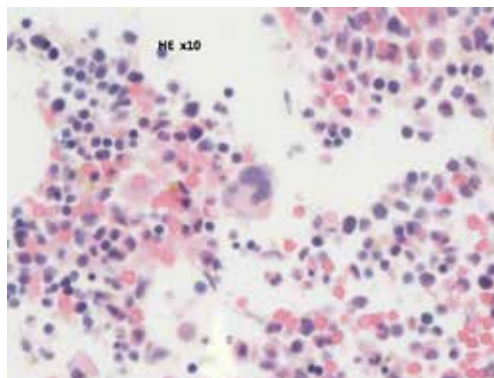
Puheenjohtaja: Kun sain potilaalta kirjeen, mieleeni muistui välittömästi 30 vuoden takaa NEJM:n kliinis-patologinen kokousse-



KUVA 4. Veren sivelyvalmisteessa sferosyyttejä (nuolet). (Kuva: Anri Tienhaara, TYKSLab)



KUVA 5. SPECT-gammakuvaus teknetiumilla merkityllä nanokolloidilla. Paravertebraalinen kasvainmuutos oikealla kerää nanokolloidia vastaten luuytimen kertymäaktiivisuutta.



KUVA 6. Välikarsinan kasvaimen ohutneulanäytteessä normaalia hematopoieettista kudosta.

lostus, jossa paravertebraalisen kasvaimen syynä oli ekstramedullaarinen hematopoiesi (7). Konsultoin isotooppiosaston kollegoja ekstramedullaarisen hematopoiesin isotooppikuvantamisesta ja patologia ONB-näytteen tulkinnasta ja tietenkin radiologia seurantakuvauksista.

Isotooppilääke. Luuytimen isotooppikuvauksessa yleisimmin käytetty merkkiaine on teknetiumilla merkattu nanokolloidi, jonka partikkelikoko on alle 80 nm (8). Merkkiaine kertyy iv-injektion jälkeen maksaan, pernaan ja luuytimeen, johon siitä menee 15–20 %. Kuvaus suoritetaan gammakamerakuvausena

SPECT-menetelmällä tunnin kuluttua injektioista. Tc-nanokolloidi kertyy myös ekstramedullaariseen luuytimeen.

Radiologia. Potilaalle tehdyssä luuytimen gammakuvauksessa todettiin selvä poikkeava kertymä TT-kuvassa näkyvän tuumorimuutoksen kohdalla oikealla paravertebraalisesti. Löydös sopi tyypillisesti ekstramedullaariseen hematopoeesiin. Perna ja maksa keräsivät merkkiainetta normaalisti, luuytimen alueella pitkissä luissa nähtiin lievää luuydinaktiivisuuden lisääntymistä (**KUVA 5**).

Patologia. Ohutneulanäytteessä on normaalia hematopoieettista solukkoa (**KUVA 6**).

Keskustelu tapauksesta

Kalevi Laitinen: Viitaten viitealueella olevaan haptoglobiinitasoon kysyisin, millaiset olivat tulehdusarvot eli C-reaktiivinen proteiini ja lasko sekä millainen oli potilaan rautatase, ferritiini esimerkiksi?

Junailija: Kun potilas oli sairaalassa umpilisäkkeen perforaation ja siihen liittyvän sepsiksen takia, CRP oli toista sataa ja myös haptoglobiini oli selvästi suurentunut, joten se selkeästi reagoi akuutin faasin reaktanttina. Ferritiini oli potilaalla yleensä viitealueella.

Veli-Pekka Lehto: Oliko sukuanamneesia selvitetty? Ja voiko näin lievää sferosytoosia kuitenkin ilmetä jo varhaisemmalla iällä ja olla nähtävissä sivelyvalmistuksessa?

Junailija: Minun käytettävissäni ei ollut tietoja sukuanamneesista.

Puheenjohtaja: Sitä tietoa ei ollut junailijalle annettu, mutta potilaan isän silmät olivat olleet keltaiset.

Junailija: Lievissä taudeissa sferosyyttejä ei välttämättä näy sivelyvalmistuksessa eli niiden esiintyminen on perinnöllisessä sferosytoosissa hyvin vaihtelevaa. Silloin kun on anemioita, niitä todennäköisesti löytyy, mutta tarpeeksi lievissä tapauksissa ne saattavat jäädä huomaamatta.

Puheenjohtaja: Potilaan hemoglobiini oli yleensä tasolla 100–120 g/l ja hän jaksoi sillä hyvin. Olisitko hoitanut häntä tällä diagnoosilla jotenkin?

Junailija: Pernan poistoa suositellaan, koska se on kutakuinkin yksin vastuullinen sferosyyttien poistamisesta. Tälle lähes 90-vuotiaalle potilaalle en olisi kuitenkaan sitä ehdottanut.

Solukko varmennettiin hematopoieettiseksi CD61-värjäyksellä, jossa havaittiin normaaleja megakaryosyyttejä, ja glykoforiinivärjäyksellä, jossa nähtiin tumallisia erytroisen linjan esias- teita. Negatiivinen sytokeratiinivärjäys sulki pois syövän.

Lopuksi

Seurantakuvauksissa kaikki muutokset niin välikarsinan takaosassa, maksassa kuin luus- tossakin pysyivät ennallaan.

Potilaan nykytilanne: PSA on ollut koko ajan mittaamattomissa. AFOS-pitoisuus välillä suureni, mutta luulen sen liittyneen murtuma- vaiheeseen. Potilaan yleistila on pysynyt hyvä- nä. Hän kävi juuri 90-vuotistarkastuksessa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev* 2013;27:167–78.
2. Iolascon A, Avvisati RA, Piscopo C. Hereditary spherocytosis. *Transfus Clin Biol* 2010;17:138–42.
3. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008;372:1411–26.
4. Schilling RF. Risks and benefits of splenectomy versus no splenectomy for hereditary spherocytosis – a personal view. *Brit J Haematol* 2009;145:728–32.
5. Abe T, Yachi A, Ishii Y, ym. Thoracic extramedullary hematopoiesis associated with hereditary spherocytosis. *Internal Medicine* 1992;31:1151–4.
6. Zhou B, Yan S, Zheng S. Intrathoracic extramedullary hematopoiesis mimicking intrathoracic tumors: a case report. *Oncol Lett* 2014;7:1984–6.
7. Samuels MA, Schiller AL, Richardson Jr EP. Weekly clinico- pathological exercises Case 23-1981. Paget's disease of bone, paraparesis, and a paravertebral mass. *N Engl J Med* 1981;304:1411–21.
8. Agool A, Glaudemans AJM, Boersma HH, ym. Radionuclide imaging of bone marrow disorders. A review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:166–78.

KARI REMES, LKT, professori, ylilääkäri
Tyks, kliinisen hematologian vastualue

MERJA RAADE, LL, radiologian erikoislääkäri
LAURI KARHUMÄKI, LKT, kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri,
vastualuejohtaja
HUS-Kuvantaminen

TUOMO TIMONEN, LKT, dosentti, osastonylilääkäri
HUSLAB, Meilahden patologian laboratoriot

MATTI J. VÄLIMÄKI, professori, ylilääkäri (eläkkeellä)
HYKS, Meilahden sairaala, endokrinologian klinikka

SIDONNAISUDET

Kari Remes, Merja Raade, Lauri Karhumäki, Tuomo Timonen: Ei sidonnaisuuksia
Matti Välimäki: Apuraha (Novartis), asiantuntijapalkkio (Ipsen, Novartis, Pfizer), luentopalkkio (Ipsen, Novartis, Pfizer), muu palkkio (Ipsen, Novartis)

Summary

Hemolysis and metastatic cancer in an elderly man

Sometimes correct diagnoses is reached after many years and even after decades. Our patient had for decades suffered from a hemolytic disease, life-threatening, metastatic cancer at the age of almost 90 years was also suspected. The patient was finally diagnosed as having mild hereditary spherocytosis and the associated paraspinal extramedullary hematopoiesis as well as an osteoporotic vertebral fracture caused by osteoporosis.