

Hematoloogilisele erialakonsultatsioonile suunamise juhend

Eesti Hematoloogide Selts
2018

Juhendi väljaandmist toetas
The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson&Johnson

Sisukord

Eessõna	2
Verehaiguste sümptomid.....	3
Uuringud ja analüüsid enne hematoloogile suunamist	4
Patsiendi suunamise kiiruse määratlused	5
Erakorraline suunamine	5
Aneemia.....	6
Makrotsütoos.....	8
Trombotsütopeenia.....	10
Neutropeenia	11
Lümfopeenia	13
Lümfotsütoos.....	14
Leukotsütoos	15
Eosinofilia	16
Monotsütoos	17
Polütsüteemia.....	18
Trombotsütoos	19
Paraproteiin.....	20
Lümfadenopaatia	22
Splenomegalia	23
Veritsus.....	24
Ferritiinitaseme kõrgenemine.....	25
Lühendite register	27

Eessõna

Juhendi on koostanud Eesti Hematoloogide Seltsi töögrupp koosseisus Diana Loigom (Põhja-Eesti Regionaalhaigla), Iige Viigimaa (Põhja-Eesti Regionaalhaigla), Ain Kaare (Tartu Ülikooli Kliinikum), Mari Punab (Tartu Ülikooli Kliinikum).

Juhend on mõeldud abistava vahendina kasutamiseks kõigi teiste erialade arstidele. Lühikonspekti vormis on esitatud sagedasemad verehaigustele viitavad kliinilised ja laboratoorsed tunnused. Loetletud on vajalikud uuringud ning määratletud hematoloogile suunamise kiirus. Juhendis ei ole käsitletud lastehematoloogia eripära.

Juhend on kooskõlastatud Eesti Perearstide Seltsiga.

Juhendi kasutamise käigus tekkinud küsimused ja ettepanekud palume saata diana.loigom@regionaalhaigla.ee

Verehaiguste sümptomid on:

- väsimus;
- öine higistamine;
- palavik;
- kehakaalu langus;
- nahasügelus;
- veritsus;
- luuvalu;
- korduvad infektsioonid;
- lümfadenopaatia;
- splenomegalia;
- kõhuvalu;
- alkoholist indutseeritud lümfisõlmede valulikkus.

Nimetatud vaevused on mittespetsiifilised ja võivad esineda mitmete haiguste ja seisundite puhul. Nende sümptomite esinemisel (eriti kui neid esineb samaaegselt enam kui üks) tuleb patsiendilt võtta üksikasjalik anamnees:

- kaebuste kestus;
- veritsuse ilmingud, sh verekaotus menstruatsioonidega, sünnitusjärgne veritsus;
- dieet;
- ravimite tarvitamine, toidulisandid;
- veredoonoriks olemine;
- hiljutised operatsioonid;
- perekonnaanamnees.

Patsiendi kliiniline seisund ning objektiivse läbivaatuse ja esialgse hemogrammi tulemused annavad informatsiooni diagnoosimiskiiruse (erakorralisuse) ja esmaste kliiniliste uuringute suuna kohta.

Uuringud ja analüüsid enne hematoloogile suunamist

Järgnevalt loetletud vereanalüüsid tuleb teha sertifitseeritud laboris.

Perearstilt eeldatakse nende uuringute ja analüüside tegemist, mille eest tasub Eesti Haigekassa vastavalt sotsiaalministri määrusele: „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise metoodika“ (§ 5; § 6).

Uuringute ja analüüside valik sõltub patsiendil esinevatest sümptomitest:

- hemogramm koos mikroskoopiaga, retikulotsüütide hulk (valgevererakkude väärtusi hinnates **tuleb arvestada rakkude absoluuthulka, mitte protsenti**);
- settereaktsioon (SR);
- kliiniline keemia:
 - maksa- ja neerufunktsioon;
 - LDH, kusihape, CRV, bilirubiin;
 - immunoglobuliinid, seerumi ja uriini valkude elektroforees, kerged ahelad;
 - haptoglobiin, DAT;
 - raua ainevahetus (ferritiin, Tf-sR, transferriin, transferriini saturatsioon), B12-vitamiin, foolhape;
 - EPO;
- infektsioonide seroloogilised uuringud:
 - HIV, HBV, HCV, EBV, CMV, *Toxoplasma*;
- röntgenuuring rindkereorganitest, UH-uuring, KT-uuring.

Patsiendi suunamise kiiruse määratlused

- Erakorraline suunamine – 24 tunni jooksul:
 - esmased uuringud;
 - valvematoloogi konsultatsioon SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (SA PERH) tel. 507 1603; SA Tartu Ülikooli Kliinikum (SA TÜK) tel. 5331 9563)
 - EMO.
- Kiireloomuline suunamine – kuni 7 päeva jooksul:
 - esmased uuringud;
 - suunata patsient e-konsultatsioonile.
- Plaaniline suunamine >7 päeva jooksul:
 - täiendavad uuringud;
 - jälgida patsienti 4–6 nädalat, korrata vereanalüüse;
 - seejärel suunata patsient e-konsultatsioonile.

Erakorraline suunamine

Eelnevalt pea nõu valvematoloogiga telefonil

507 1603 – SA PERH;

5331 9563 – SA TÜK.

- äge leukeemia;
- pantsütopeenia;
- krooniline müeloidleukeemia:
 - $Lk > 100 \times 10^9/l$;
 - Hüperviskoossuse sümptomid (peavalu, nägemishäired, tromboos);
- hulgmüeloom, millega kaasneb seljaaju kompressiooni sündroom või äge neerupuudulikkus;
- neutropeenia $< 1 \times 10^9/l$, kaasneb palavik, patsient vajab i/v laia toimespektriga antibakteriaalset ravi;
- trombotsütopeenia $< 20 \times 10^9/l$;
- kiiresti progresseeruv hemolüütiline aneemia (DAT +, haptoglobiin, LDH, Bil, Ret, Hgb, Er);
- ägeda verejooksu korral, kui on varem diagnoositud hüübimishäire või on selle kahtlus.

Aneemia

Aneemiaks loetakse hemoglobiini väärtust < 130 g/l meestel ja < 120 g/l naistel:

- kerge aneemia: N 119–95 g/l, M 130–120 g/l;
- mõõdukas aneemia: N 94–80 g/l, M 119–90 g/l;
- sügav aneemia: N < 80 g/l, M < 90 g/l.

Aneemia diferentsiaaldiagnostika MCV alusel

- **mikrotsütaarne aneemia (MCV < 80 fl):**
 - kui rauadefitsiit on tõestatud, kuid põhjus jääb ebaselgeks, tuleb uurida patsiendi seedetrakti, naisi ka günekoloogiliselt (vajadusel kaaluda suunamist gastroenteroloogi, günekoloogi või sisearsti konsultatsioonile). Vajalik on asendusravi rauapreparaadiga;
 - kui rauadefitsiiti ei esine, on näidustatud talasseemia/hemoglobinopaatiate skriining – hemoglobiini elektroforees. Iseloomulik on krooniliselt esinev mikrotsütoos normaalse rauavaru juures. Täpsustada patsiendi etniline päritolu.
- **Makrotsütaarne aneemia (MCV >100 fl):**
 - B12-vitamiini/foolhappe defitsiit;
 - ravimindutseeritud (ravimite anamnees):
 - hüdroksüürea;
 - metotreksaat;
 - suukaudsed kontratseptiivid;
 - antikonvulsandid (fenobarbitaal, valproehape, fenütoiin, primidoon);
 - antibakteriaalsed ravimid (TMP/SMX), sulfasalasiin;
 - antiretroviirusravimid;
 - prootonpumba inhibiitorid ja histamiin-2 retseptori blokaatorid;
 - metformiin;
 - alkoholi liigtarbimine;
 - maksakahjustus;
 - hüpotüreos;
 - müelodüsplaasia.
- **Normotsütaarne (MCV 80–100 fl):**
 - kui retikulotsüütide arv on suurenenud:
 - äge verejooks;
 - hemolüütiline aneemia (LDH, haptoglobiin, DAT, Bil);
 - Kui retikulotsüütide arv on vähenenud:
 - neerukahjustus;
 - kroonilise haiguse aneemia;

- vereloomehaigused:
 - müeloom (proteinogramm seerumis/uriinis, kerged ahelad seerumis, Ca, kreatiniin);
 - leukeemia;
 - aplastiline aneemia;
 - müelodüsplaasia;
 - müeloproliferatiivne/lümfoproliferatiivne haigus;
- muu maligne haigus;
- *anorexia nervosa*;
- mükobakteriaalne infektsioon.

Normokroomne normotsütaarne aneemia on sagedamini tingitud kroonilisest haigusest ja neerukahjustusest, harvem vereloomehaigusest.

Verehaigusele tuleb mõelda, kui aneemiaga kaasneb üks või enam järgmistest sümptomitest:

- kehakaalulangus;
- luuvalu;
- tsütopeeniad/tsütoosid teiste rakuliinide osas;
- ebaselge palavik/öine higistamine;
- lümfadenopaatia/hepatosplenomegalia;
- äge neerupuudulikkus;
- SR kiirenemine.

Erakorraline suunamine on näidustatud järgmistel juhtudel:

- kiiresti progresseeruv hemolüütiline aneemia (DAT, haptoglobiin, LDH, Bil, retikulotsütoos);
- aneemia hemoglobiini väärtusega alla 70 g/l:
 - aneemia pole raua-, B12-vitamiini või foolhappe vaegusest tingitud;
 - aneemia pole ägedast või kroonilisest verejooksust tingitud (v.a verit-sushaiguse kahtlusel);
 - aneemiaga kaasneb neutropeenia ja trombotsütopeenia.

Täiendavad uuringud, kui erakorraline abi pole näidustatud:

- hemogramm koos vere äigepreparaadi mikroskopeerimisega, retikulot-süütide hulk;
- ferritiin, transferriin, transferriini saturatsioon ja lahustunud transferriini retseptorite sisaldus; B12-vitamiini, foolhappe sisaldus seerumis. NB! Ferri-tiin kui ägeda faasi valk võib olla reaktiivselt tõusnud (põletik, kasvaja, infektsioon). Samas tuleb arvestada, et lahustuvate transferriini retseptorite hulk on kasvanud elavnenud erütropeesi tingimustes – hemolüüsi korral, aga ka verejooksu järgselt;

JUHEND

- immunoglobuliinide sisaldus, seerumi ja uriini valkude elektroforees, kerged ahelad;
- maksa- ja neerufunktsiooni näitajad, bilirubiin, CRV;
- hinnata varasemaid hemogrammide vastuseid – analüüside dünaamika.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui esineb:

- leuko-erütroblastne aneemia (põhineb vere äigepreparaadi mikroskoopilisel uuringul);
- seletamatu progresseeruv sümptomaatiline aneemia;
- lisaks aneemiale kaasneb splenomegalia või lümfadenopaatia või teised tsütopeeniad (leukopeenia ja trombotsütopeenid);
- kahtlus hemolüütilisele aneemiale (DAT, haptoglobiin, LDH, Bil);
- aneemiaga kaasneb kehakaalulangus, öine higistamine, palavik.

Plaaniline suunamine on näidustatud, kui esineb:

- püsiv, seletamatu aneemia;
- rauadefitsiit, mille puhul esineb suboptimaalne ravivastus 6–8 nädalasele suukaudsele ravile rauapreparaadiga;
- rauapreparaadi talumatuse korral tuleb vahetada ravimit (Retafer, Ferrum Lek, Tot'héma);
- oluliste kõrvaltoimete või ebapiisava ravitulemuse korral tuleb rakendada intravenooset ravi rauapreparaadiga, intramuskulaarne asendusravi ei ole soovitatav.

Makrotsütoos

Erütrotsüütide makrotsütoosi korral ($MCV > 100$ fl) tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt mõelda B12-vitamiini või foolhappe vaegusele, liigsele alkoholi tarvitamisele, hüpotüreosile, müelodüsplaasiale.

Makrotsütoos on füsioloogiline raseduse ajal ja esineb mõningate ravimite pikaaegsel tarvitamisel: hüdroksüürea (Hydrea), antiretroviirusravimid jt (vt pikemat loetelu: **aneemia diferentsiaaldiagnostika MCV alusel**).

Vajalikud uuringud enne hematoloogile suunamist:

- B12-vitamiini ja foolhappe sisaldus paastuseerumis ja enne ERS ülekannet;
- tsöliaakia, kroonilise atroofilise gastriidi (FGDS koos mao limaskestast biopsiaga, PCA) diagnostika;
- maksafunktsiooni analüüsid (ALT, AST, Bil);
- kilpnäärme analüüsid;

- immunoglobuliinid ja seerumi proteinogramm, immunoglobuliinide kerged ahelad uriinis;
- alkoholi tarbimise anamnees.

Hematoloogile suunamine on näidustatud:

- müelodüsplaasia kahtlusel;
- MCV > 100 fl koos tsütopeeniatega (eelnevalt peab olema välistatud B12-vitamiini/foolhappe vaegus);
- püsiv seletamatu MCV > 105 fl.

Juhised B12-vitamiini vaeguse diagnoosimiseks

Üldjuhul ei vaja B12-vitamiini või foolhappe vaegusega patsient suunamist hematoloogile, küll aga põhjuse väljaselgitamist (seedetrakti uuringud). B12-vitamiini vaeguse kliiniline pilt on erakordselt varieeruv. Kerge vitamiinitaseme langus seerumis on sage nähtus. Vähem kui 10%-l sellistest patsientidest esineb kliiniline defitsiit. Seerumi vitamiinisalduse ja neuroloogiliste sümptomite esinemissageduse vahel on korrelatsioon väike.

B12-vitamiini sisaldus > 300 ng/l viitab piisavale varule organismis ja kordusanalüüs järgmise kahe aasta vältel ei ole vajalik. Seerumiväärtuse määramine patsiendil, kes juba saab asendusravi B12-vitamiiniga, ei ole vajalik. Samuti ei peaks B12-vitamiini sisaldust määrama rasedatel, sest tulemus on ebausaldusväärne.

B12-vitamiini sisaldus	Tegevus
< 100 ng/l	B12-vitamiini vaegus on väga tõenäoline. Ravi on vajalik.
100–145 ng/l	Ravi on soovituslik, eriti samaaegse neuroloogilise patoloogia ja makrotsütoosi korral. Tõusnud homotsüsteiinitase aitab diagnoosida B12-vitamiini funktsionaalset vaegust.
145–190 ng/l	B12-vitamiini vaegus on ebatõenäoline, kuid pole välistatud, eriti neuropaatia esinemise korral.
> 300 ng/l	B12-vitamiini varusid jätkub 2 aastaks

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeenia on trombotsüütide väärtus $< 150 \times 10^9/l$.

Enamik patsiente trombotsüütidega väärtuses $> 50 \times 10^9/l$ on asümptomaatilised.

Veritsusrisk suureneb oluliselt, kui trombotsüütide arv langeb $< 20 \times 10^9/l$.

Trombotsütopeenia põhjused:

- immuuntrombotsütopeenia (ITP);
- vereloome kahjustus:
 - luuüdi aplaasia;
 - maligne infiltratsioon (vereloomehaigus või muu pahaloomulise kasvaja infiltratsioon);
- alkohol, ravimid, sepsis, hüpersplenism, hiljutine vaktsineerimine;
- B12-vitamiini/foolhappe vaegus;
- dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon;
- trombootiline trombotsütopeeniline purpur, hemolüütilis-ureemiline sündroom.

Erakorraline suunamine on näidustatud, kui:

- trombotsüütide absoluuthulk on $< 20 \times 10^9/l$ ja/või esineb verejooks, konsulteerige valvematoloogiga.

Täiendavad uuringud, kui erakorraline abi ei ole näidustatud:

- hemogramm koos vere ägepreparaadi mikroskopeerimisega (trombotsüüdid lugeda, eriti kui analüsaatori vastuses kirjeldatakse agregate), välistamaks pseudotrombotsütopeeniat (trombotsüütide agregatsioon katsutis oleva antikoagulandi toime);
- SR;
- raua, B12-vitamiini, foolhappe varud;
- maksa- ja neerufunktsiooni näitajad;
- täpsustada anamneesi autoimmuunhaiguste osas;
- täpsustada anamneesi alkoholi liigtarbimise osas;
- kaaluda võimalike trombotsütopeeniat põhjustavate ravimite manustamise katkestamist;
- katkestada ravi aspiriini ja MSPVA-ga;
- HIV, HBV, HCV;
- immunoglobuliinid ja seerumi valkude elektroforees;
- korrata perifeerse vere analüüsi 4–6 nädala pärast.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui:

- trombotsüütide väärtus on $< 50 \times 10^9/l$;
- trombotsüütide väärtus on $50-100 \times 10^9/l$ ja kaasneb:
 - tsütopeenia teiste rakuliinide osas: Hgb $< 100g/l$, neutrofiilide hulk $< 1 \times 10^9/l$;
 - splenomegalia;
 - lümfadenopaatia;
 - rasedus;
 - ees seisab kirurgiline protseduur.

Plaaniline suunamine on näidustatud, kui:

- esineb püsiv ebaselge trombotsütopeenia $< 100 \times 10^9/l$;
- lisaks trombotsütopeeniale on anamneesis tromboos.

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud, kui:

- Esineb isoleeritud trombotsütopeenia $100-150 \times 10^9/l$ kaebusteta ja normaalse kliinilise leiu juures;
- trombotsüüdid $> 100 \times 10^9/l$, tuleb korrata vereanalüüsi 6 kuu möödudes, kui leid on dünaamikata (trombotsüüdid $> 100 \times 10^9/l$), siis edasine monitoring pole vajalik;
- tegemist on maksatsirroosi, sellega kaasneva splenomegalia ja hüpersplenismiga.

Neutropeenia

Neutropeenia on neutrofiilide absoluuthulk väärtuses $< 1,5 \times 10^9/l$:

- **kerge neutropeenia** $1-1,5 \times 10^9/l$;
- **mõõdukas neutropeenia** $0,5-1,0 \times 10^9/l$:
 - infektsiooni risk on kerge kuni mõõdukas;
- **sügav neutropeenia** $< 0,5 \times 10^9/l$:
 - infektsioonirisk on oluliselt suurenenud;
 - palavik võib olla infektsiooni ainus sümptom.

Neutropeenia põhjused on:

- vererakkude vähenenud tootmine:
 - kongenitaalne;
 - omandatud:
 - luuüdi aplaasia;

JUHEND

- luuüdi infiltratsioon (vereloomehaigus või muu pahaloomulise kasvaja infiltratsioon, tuberkuloos);
- B12-vitamiini/foolhappe vaegus;
- ravimitest tingitud (keemiaravi, kiiritusravi, penitsilliin, tsefalosporiinid, antikongulsandid, hüdroklorotiasiid, klooramfenikool, türeostaatikumid);
- alkohol;
- raske infektsioon;
- *anorexia nervosa*;
- vererakkude suurenenud perifeerne lõhustumine:
 - infektsioonid: viiruslik, bakteriaalne või seeninfektsioon, sepsis;
 - ravimid;
 - autoimmuunhaigused (SLE, RA);
 - splenomegalia (hüpersplenism);
 - hemodialüüs, kardiopulmonaalne šunt;
- benigne etniline neutropeenia ($< 1 \times 10^9/l$), esineb Afro-Kariibi ja Kesk-Ida riikide päritolu inimeste seas ja on tingitud luuüdidest väiksemast mahust.

Erakorraline suunamine on näidustatud, kui:

- neutrofiilide absoluuthulk on $< 1 \times 10^9/l$ ja kaasneb palavik, sel juhul vajab patsient i/v laia toimespektriga antibakteriaalset ravi. Vajalik on konsulteerida valvematoloogiga.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui:

- neutrofiilide hulk on väärtuses $< 1 \times 10^9/l$ ja patsient on heas seisundis, palavikuvaba, korrata vereanalüüsi 1–2 nädala pärast. Neutropeenia püsimisel/süvenemisel ja/või patsiendi seisundi halvenemisel suunata patsient hematoloogile;
- neutropeeniaga kaasneb tsütopeenia teiste rakuliinide osas;
- splenomegalia, lümfadenopaatia.

Täiendavad uuringud, kui erakorraline ja kiireloomuline abi pole näidustatud:

- hemogramm koos vere äigepreparaadi mikroskopeerimisega;
- autoimmuunhaiguste skriining;
- kaaluda neutropeeniat soodustavate ravimite katkestamist (soovitav otsustada koos ravimit ordineerinud arstiga);
- korrata perifeerse vere analüüsi 4–6 nädala pärast (viirusinfektsioonist tingitud neutropeenia on transitoorne).

Asümptomaatilise kerge neutropeenia korral, mille puhul Hgb väärtus ja trombotsüütide hulk on normis, tuleb hemogrammi koos vere äigepreparaadi

mikroskopeerimisega korrata 6–8 nädala möödudes. Kui patsient ei tarvita neutropeeniat soodustavaid ravimeid ja teised neutroopenia põhjused on välistatud ning perifeerse vere näitajad on dünaamikata, saab diagnoosida beniigset neutropeeniat.

Plaaniline suunamine on näidustatud järgmistel juhtudel:

- neutroopenia, millega kaasneb kalduvus infektsioonide tekkeks;
- progresseeruv seletamatu neutroopenia $< 1,5 \times 10^9/l$.

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud, kui:

- neutroopenia $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/l$ – sel juhul saab diagnoosida kroonilist idiopaatilist neutropeeniat, edasine monitooring pole vajalik;
- neutroopenia $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/l$ – vereanalüüsi tuleb korrata 1 × aastas. **Hematoloogile suunamine on vajalik, kui neutrofiilide hulk langeb $< 1,0 \times 10^9/l$ või kliiniline pilt on murettekitav (üldsümptomid, sagedased infektsioonid, organomegalia, tsütopeeniad).** Kui neutroopenia ei süvene, on tegemist kroonilise idiopaatilise neutropeeniaga, mis ei vaja ravi;
- kui tegemist on maksatsirroosi, sellega kaasneva splenomegalia ja hüpersplenismiga.

Lümfoopenia

Lümfopeeniaks loetakse lümfotsüütide väärtust $< 1 \times 10^9/l$.

See on sage mittespetsiifiline leid, mida tuleb vaadelda kliinilise leiu kontekstis.

Reaktiivse lümfopeenia sagedasemad põhjused on:

- viirusinfektsioonid (sh HIV);
- glükokortikosteroidravi.

Täiendavad uuringud enne hematoloogile suunamist:

- hemogramm koos vere äigepreparaadi mikroskoopiaga;
- ANA;
- HIV.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud lümfoproliferatiivse haiguse kahtlusel, kui kaasnevad:

- üldsümptomid (kehakaalulangus, palavik, öine higistamine);
- lümfadenopaatia $> 1\text{ cm}$ ja/või splenomegalia;

JUHEND

- muutused teiste rakuliinide osas (aneemia, trombotsütopeenia).

Hematoloogile suunamine ei ole vajalik, kui:

- isoleeritud lümfopeenia ilmneb heas seisundis patsiendil, kellel on normipärane organleid ja vereanalüüside tulemused:
 - sel juhul korrata vereanalüüsi dünaamikas 6 kuu möödudes, kui muutusi pole, siis edasine monitooring pole vajalik.

Lümfotsütoos

Lümfotsütoosina defineeritakse lümfotsüütide absoluuthulka $> 4 \times 10^9/l$. Transitoorne, reaktiivne lümfotsütoos esineb sageli ägedate viirushaiguste, sh infektsioosse mononukleoosi korral. Krooniline lümfotsütoos on iseloomulik kroonilisele lümfotsütleukeemiale, mille esinemissagedus on suurim > 60 aastaste eakrupis. Varases staadiumis on see haigus sageli asümptomaatiline.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui kaasnevad:

- aneemia, trombotsütopeenia ja/või neutropeenia;
- splenomegalia;
- progresseeruv lümfadenopaatia;
- B-sümptomid ($> 10\%$ kaalukaotus viimase kuue kuuga, ebaselge põhjusega palavik, väljendunud öine higistamine);
- lümfotsütoos $> 20 \times 10^9/l$.

Täiendavad uuringud perearstil, kui kiireloomuline abi pole näidustatud:

- EBV skriinimine (nooremas eakrupis);
- kordusanalüüs 4–6 nädala pärast (viiruslikud lümfotsütoosid on transitoorsed);
- nõuanded elustiili muutmise kohta (suitsetamine on sageli reaktiivse lümfotsütoosi põhjuseks).

Plaaniline hematoloogile suunamine on vajalik, kui lümfotsütoos $> 5 \times 10^9/l$, kuid kliiniliselt pole kiireloomulise suunamise kriteeriumid täidetud.

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud kui:

- lümfotsütoos $< 5 \times 10^9/l$;
- lümfotsütoos $6-10 \times 10^9/l$ analüüsis ühekordselt, patsient asümptomaatiline, vereanalüüsi korrata dünaamikas 6–8 nädalase intervalliga.

Leukotsütoos

Leukotsütoosiks loetakse leukotsüütide absoluuthulka $> 10,5 \times 10^9/l$. Leukotsütoosi puhul on vajalik määrata hemogramm koos vere äigepreparaadi mikroskopeerimisega. Oluline on täpsustada, kas leukotsütoos on neutrofiilide või lümfotsüütide arvu tõusust tingitud.

Reaktiivse neutrofiilia põhjused on:

- infektsioon, põletik, pahaloomuline kasvaja;
- suitsetamine;
- glükokortikosteroidravi.

Erakorraline suunamine on näidustatud, kui on:

- kahtlus ägedale leukeemiale (esmasjuht):
 - blastid perifeerses veres, leukotsütoos või leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia;
- kahtlus kroonilisele müeloidsele leukeemiale (esmasjuht):
 - $Lk > 100 \times 10^9/l$ (valgeverevalemis vasakule nihe blastideni, aneemia, trombotsütopeenia või trombotsütoos, splenomegaalia);
 - hüperviskoossusest tingitud sümptomid: peavalu, nägemishäired.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui:

- esineb leukoerütroblastne leid vere äigepreparaadi mikroskoopiaal;
- on kroonilise müeloidse leukeemia esmasdiagnos, mis ei täida eelmainitud kriteeriume;
- on seletamatu leukotsütoos leukotsüütide arvuga $> 50 \times 10^9/l$.

Täiendavad uuringud, kui kiireloomuline abi ei ole näidustatud:

- hemogramm koos vere äigepreparaadi mikroskopeerimisega;
- anamneesis eriline tähelepanu välistamaks reaktiivse leukotsütoosi põhjused: infektsioonid, suitsetamine, põletikulised haigused, kasvajak;
- organomegaalia: lümfadenopaatia, splenomegaalia (objektiivne läbivaatus ja UH kõhukoopast).

Plaaniline suunamine on näidustatud:

- leukotsütoos $20\text{--}50 \times 10^9/l$;
- neutrofiilia $> 15 \times 10^9/l$;
- eosinofiilia (eelnevalt välistada reaktiivsed põhjused);
- monotsütoos;
- basofiilia.

JUHEND

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud:

- transitoorne neutrofiilia või kerge püsiv neutrofiilia $< 15 \times 10^9/l$, kõige sagedamini on seotud kroonilise põletikulise haiguse või infektsiooniga, võib olla seotud suitsetamisega.

Eosinofiilia

Eosinofiiliaks loetakse eosinofiilide absoluuthulka $> 0,5 \times 10^9/l$.

Eosinofiilide hulk $> 2 \times 10^9/l$ põhjustab organtoksilisust.

Primaarset hematoloogilist kasvajat eosinofiiliaga esineb väga harva.

Eosinofiilia põhjused on sageli reaktiivsed:

- allergia;
- astma;
- süsteemne sidekoehaigus;
- ravimid;
- parasiitarsed haigused;
- kasvajalised haigused (mitte ainult hematoloogilised).

Täiendavad uuringud on näidustatud, kui:

- eosinofiilide absoluuthulk $> 0,5 \times 10^9/l$ on püsinud > 8 nädalat;
- eosinofiilide absoluuthulk $> 2 \times 10^9/l$ ja puuduvad reaktiivsed põhjused, sel juhul alustada uuringutega kohe.

Täiendavad uuringud enne hematoloogile suunamist:

- anamnees; reisimine, allergiad, ravimid;
- hemogramm koos vere ägepreparaadi mikroskoopiaga;
- CRV;
- neeru- ja maksafunktsioon, LDH, Ca, albumiin;
- roojaanalüüs (parasiidid), korrata 3x.

Plaaniline suunamine on näidustatud, kui:

- eosinofiilia $> 2 \times 10^9/l$ on püsinud > 6 kuud ja puuduvad reaktiivsed põhjused.

Hematoloogile suunamine pole näidustatud, kui:

- tegemist on reaktiivse eosinofiiliaga.

Monotsütoos

Monotsütoosiks loetakse on monotsüütide hulka $> 1 \times 10^9/l$.

Monotsütoosi reaktiivsed põhjused:

- krooniline põletik/infektsioon: tuberkuloos, endokardiit, SLE, RA, tempo-raalarteriit;
- glükokortikosteroidravi (kaasneb neutrofiilia).

Vereloomehaigusest tingitud monotsütoos:

- müelodüsplastiline sündroom;
- krooniline müelomonotsütaarne leukeemia;
- enamasti kaasneb makrotsütoos ja tsütopeenias teiste rakuliinide osas.

Täiendavad uuringud:

- kui monotsütoos on esmaselt avastatud:
 - monotsüütide absoluuthulk $> 2 \times 10^9/l$, tuleb korrata vereanalüüsi 6–8 nädala pärast;
 - monotsüütide absoluuthulk $> 1 \times 10^9/l$, tuleb korrata vereanalüüsi 3 kuu pärast;
- kui analüüsi kordamisel on monotsütoos lahenenud, pole edasised uuringud vajalikud;
- kui monotsütoos püsib, tuleb määrata hemogramm koos vere äigepreparaadi mikroskoopiaga ja CRV;

Plaaniline suunamine on näidustatud:

- kõigil patsientidel, kellel esineb ebaselge monotsütoos, mis on püsinud dünaamikas üle 3 kuu;
- kui monotsütoosiga kaasnevad muutused verepildis: aneemia, makrotsütoos, neutropeenias, trombotsütoopenias.

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud, kui:

- monotsütoos kaasneb põletikulise/infektsioosse haigusega.

Polütsüteemia

Erütrotsüütide hulga, hemoglobiini kontsentratsiooni, hematokriti suurenemine:

- Hct > 0,49 meestel;
- Hct > 0,48 naistel.

Hemoglobiini/hematokriti tase võib olla kõrgenenud:

- primaarne polütsüteemia (tõeline polütsüteemia);
- sekundaarne erütrotsütoos:
 - krooniline kopsuhaigus;
 - krooniline südamepuudulikkus;
 - suitsetamine;
 - erütropoetiini sekreteeriv tuumor;
- suhteline erütrotsütoos: dehüdratatsioonist tingitud.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui:

- hematokrit on ekstreemselt tõusnud (meestel > 0,6; naistel > 0,56), kui ei kaasne kaasasündinud raskekujulist südameriket;
- hematokrit on püsivalt tõusnud (meestel > 0,49, naistel > 0,48), kaasneb:
 - hiljutine arteriaalne või venoosne tromboos (kaasaarvatud süvaveenide tromboos, KATE, transitoorne aju isheemia, müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, portaaveeni tromboos);
 - neuroloogilised sümptomid;
 - nägemislangus;
 - kalduvus veritsusele.

Täiendavad uuringud, kui kiireloomuline abi ei ole näidustatud:

- korrata hemogrammi vähemalt 8 nädala möödudes;
- täpsustada anamneesi suitsetamise ja alkoholi tarbimise osas;
- ravimitest vahetada diureetikumid teiste antihüpertensiivsete ravimite vastu;
- skriinida diabeedi suhtes;
- EPO.

Plaaniline suunamine on näidustatud järgmistel juhtudel:

- kõrgenenud hematokrit (meestel > 0,49, naistel > 0,48), millega kaasneb:
 - varasem arteriaalne või venoosne tromboos;
 - splenomegalia;

- nahasügelus (sageli on enam väljendunud veeprotseduuride ajal või järgselt);
- kõrgenenud leukotsüütide ja/või trombotsüütide väärtus;
- püsiv seletamatu kõrgenenud hematokrit (meestel $> 0,49$, naistel $> 0,48$).

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud, kui:

- polütsüteemia on seotud hüpoksia/kopsuhaigusega, esmane suunamine on soovitatav pulmonoloogile.

Sekundaarse polütsüteemiaga patsient võib jääda perearsti jälgimisele:

- kui ta ei vaja edaspidi flebotoomiat (vere eksfusiooni);
- hematoloogi poolt on vaja kaasa anda täpne juhis monitooringuks: kui sageli korrata perifeerse vere analüüsi ja missuguse hematokriti väärtuse juures suunata patsient taas hematoloogile.

Trombotsütoos

Trombotsütoos on trombotsüütide väärtus $> 450 \times 10^9/l$.

Trombotsüütide arv võib olla suurenenud järgmistel juhtudel:

- krooniline müeloproliferatiivne haigus:
 - essentsiaalne trombotsüteemia;
 - krooniline müeloidne leukeemia;
 - tõeline polütsüteemia;
 - idiopaatiline müelofibroos;
 - müelodüsplastiline sündroom;
- reaktiivne:
 - infektsioon;
 - krooniline põletik;
 - pahaloomuline kasvaja;
 - rauapuudus;
 - krooniline verejooks;
 - asplenia.

Suurenenud trombotsüütide hulk, mille põhjuseks on müeloproliferatiivne haigus, kätkeb endas trombotsüütide düsfunktsioonist põhjustatud tromboosi- ja veritsusrisiki.

JUHEND

Kiireloomuline suunamine on näidustatud järgmistel juhtudel:

- trombotsüütide väärtus on $> 1000 \times 10^9/l$;
- trombotsüütide väärtus on $600-1000 \times 10^9/l$, millega kaasnevad:
 - hiljutine arteriaalne või venoosne tromboos (k.a süvaveenide tromboos, KATE, transitoorne ajuisheemia, müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, portaalveeni tromboos);
 - neuroloogilised sümptomid;
 - kalduvus veritsusele;
 - vanus > 60 eluaastat.

Täiendavad uuringud, kui kiireloomuline abi ei ole näidustatud:

- hemogramm koos vere äigepreparaadi mikroskopeerimisega;
- rauavarude näitajad (ferritiin, transferriini saturatsioon, lahustuvad transferriini retseptorid), korrigeerida rauadefitsiit;
- uurida ja ravida reaktiivse trombotsütoosi põhjuseid (põletik, infektsioon, pahaloomuline kasvaja).

Plaaniline suunamine on näidustatud:

- püsiv (kestusega > 3 kuud) ebaselge trombotsütoos $> 450 \times 10^9/l$.

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud:

- püsiv trombotsütoos teadaoleval reaktiivsel põhjusel (reaktiivse trombotsütoosi korral pole tromboosirisk suurenenud). Antiagregantravi pole vajalik. Ravima peab põhihaigust.

Paraproteiin

Paraproteineemiana defineeritakse M-komponendi esinemist seerumi valkude elektrofooresil.

Haigused ja seisundid, millega kaasneb paraproteineemia:

- monoklonaalne gammopaatia (esineb >70 aastaste populatsioonis 3%, avastatakse juhuleiuna ja on asümptomaatiline, progressiooni risk müeloomtöve tekkeks on 1% aastas):
 - hulgemüeloom;
 - Waldenströmi makroglobulineemia;
 - krooniline lümfotsüüt leukeemia;
 - mitte-Hodgkini lümfoom;
 - amüloidoos.

Erakorraline suunamine on näidustatud, kui esineb:

- müeloomtõbi, millega kaasneb seljaaju kompressiooni sündroom või äge neerupuudulikkus.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui:

Seerumis on paraproteiin, millega kaasnevad müeloomtõvele või teistele vereloomehaigustele iseloomulikud sümptomid ja/või muutused vereanalüüsides:

- aneemia;
- tsütopeeniat teiste rakuliinide osas;
- hüperkaltseemia;
- seletamatu neerupuudulikkus;
- immunoglobuliinide kerged ahelad uriinis;
- proteinuuria;
- luuvalu või patoloogiline fraktuur;
- radioloogiline leid, mis sobib müeloomtõvele;
- hüperviskoossuse sündroom (peavalu, nägemislangus, äge tromboos);
- lümfadenopaatia või splenomegalia;
- lümfotsütoos.

Kui seerumi valkude elektroforeesi pole võimalik teostada, siis nimetatud sümptomite esinemisel mõeldakse paraproteiini võimalusele ja suunatakse patsient hematoloogile.

Plaaniline suunamine on näidustatud, kui:

- esmaselt on avastatud paraproteiin, kuid pole täidetud erakorralise või kiireloomulise pöördumise kriteeriumid.

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud:

- Polükloonaalse gammopaatia (seerumi valkude elektroforeesi tulemuseks on immunoglobuliinide hulga kasv paraproteiini olemasoluta) on mittespetsiifiline immuunreaktsioon ja selle korral pole hematoloogi konsultatsioon näidustatud. Esineb maksahaiguste (tsirroos, kõik hepatiidid, primaarne biliaarne tsirroos), sarkoidoosi, sidekoehaiguste, kroonilise infektsiooni korral.

Lümfadenopaatia

Lümfadenopaatia võib esineda mitmete infektsioosete ja kasvajaalaste haiguste korral. Lümfadenopaatia võib olla **isoleeritud** ehk lokaalne, haarates ühe lümfisõlme või sõlmed ühes anatoomilises piirkonnas, või **generaliseerunud**. Kahtlus lümfoomile on suur, kui esineb generaliseerunud või progresseeruv lümfadenopaatia, hepatosplenomegalia või nn **B-süмптомid** (> 10% kaalukaotus viimase kuue kuuga, ebaselge põhjusega palavik, väljendunud öine higistamine). Lümfisõlmede vahelduv suurenemine-vähenemine aja jooksul ei välista lümfoomi. Pöörata tähelepanu sellele, kas tegemist on lümfadenopaatia või lümfadeniidiga: valu, punetus, turse. Lümfadeniit ei ole iseloomulik kasvajale.

Lümfadenopaatia põhjus võib olla:

- viirusinfektsioon:
 - EBV, CMV, HIV;
- püogeenne infektsioon:
 - lokaalne või süsteemne;
- granulomatoosne põletik:
 - infektsioosne: tuberkuloos, süüfilis, toksoplasmoos;
 - mitte-infektsioosne: sarkoidoos;
- immunoloogiline põletik:
 - SLE, RA, ravimid;
- maliigne:
 - lümfoom, leukeemia;
 - kartsinoom, melanoom, sarkoom.

Täiendavad uuringud lümfadenopaatia korral enne hematoloogile suunamist:

- hemogramm, soovitatavalt koos valemi mikroskopeerimisega ja võimalusel dünaamikas;
- EBV, CMV, HIV, HCV, HBV skriining;
- LDH, kaltsium, kreatiniin;
- rindkere Röntgenuuring ja UH – kõhukoopast/pehmetest kudedest (reaktiivsed lümfsõlmed on rasvhiilusega, maliigsed lümfsõlmed on rasvhiilusetu), KT-uuring;
- patsiendi jälgimine võimaliku kiire progressiooni osas.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui:

- lümfadenopaatia > 1 cm on püsunud > 6 nädalat ilma selge infektsioosse põhjusetu;

- lümfadenopaatia > 1 cm on püsinud < 6 nädalat, kuid millega kaasnevad:
 - B-sümptomid:
 - palavik > 38 °C;
 - kehakaalu langus > 10% viimase 6 kuu jooksul (kui see pole dieediga seotud);
 - öine higistamine;
 - hepatosplenomegaalia;
 - muutused hemogrammis, hüperkaltseemia;
 - lümfisõlmede suurenemine on generaliseerunud või kiire.

Kahtluse korral on soovitatav nõu pidada valvehematoloogiga, kes aitab hinnata olukorra tõsidust ja korraldada uuringuid/suunamist.

Plaaniline suunamine on näidustatud, kui ei ole täidetud kiireloomulise suunamise kriteeriumid.

Splenomegaalia

Splenomegaalia on objektiivselt palpeeritav põrn või põrna suurenemine, mis on sedastatav UH- ja/või KT- uuringul.

Põrna normaalmõõdud täiskasvanul on:

- 11–13 cm × 6–7cm × 5–6cm;
- keskmine maht 350 ml.

Põrna suurenemise põhjus võib olla:

- infektsioon (viiruslik, bakteriaalne, parasitaarne);
- kroonilised haigused:
 - maksatsirroos, portaalhüpertensioon, maksaveenide obstruktsioon (Budd-Chiar'i sündroom), portaal- ja põrnaveenide tromboos, südamepuudulikkus, tsüstiline fibroos;
- ladestushaigused (Gaucher' tõbi, Niemann-Picki tõbi, amüloidoos);
- autoimmuunhaigused (autoimmuunne hemolüütiline aneemia, SLE, RA, sarkoidoos);
- maliigsed haigused:
 - müeloproliferatiivne haigus;
 - leukeemia;
 - lümfoom;
 - histiotsütoos;

JUHEND

- metastaasid (melanoom);
- beniigsed kasvaja:
- lümfangioom, hemangioom;
- pärilikud hemolüütilised aneemiad (hemoglobiinopaatia, hereditaarne sfärotsütoos).

Täiendavad uuringud splenomegalia korral:

- hemogramm vere äigepreparaadi mikroskoopiaga;
- CRV, SR;
- retikulotsüüdid, LDH, DAT;
- EBV, HIV, hepatiidi viirused;
- immunoglobuliinid.

Erakorraline suunamine on näidustatud, kui:

- kaasneb kiiresti progresseeruv hemolüütiline aneemia.

Kiireloomuline suunamine on näidustatud, kui kaasneb:

- kehakaalulangus, palavik, öine higistamine;
- lümfadenopaatia;
- muutused verepildis:
 - tsütopeenid;
 - lümfotsütoos;
 - neutrofiilne leukotsütoos, monotsütoos;
 - leukoerütroblastne verepilt.

Hematoloogile suunamine ei ole näidustatud, kui esineb:

- krooniline maksahaigus ja portaalhüpertensioon;
- süsteemne sidekoehaigus (RA, Felty, SLE);
- sarkoidoos;
- hiljutine viiruslik või bakteriaalne infektsioon (nt EBV).

Veritsus

Anamneesi võtmine on erakordselt oluline:

- veritsuse tüüp:
 - naha ja limaskestade veritsus;
 - liigesesisene veritsus;
 - menorraagia, sünnitusjärgne verejooks;
- spontaansed veritsused;

- perekonnaanamnees;
- ravimid, toidulisandid, vitamiinid;
- kas on esinenud rohke veritsus operatsioonijärgselt või hamba ekstraktsioonil;
- kas on esinenud rohke veritsus traumajärgselt.

Esmased uuringud enne hematoloogile suunamist:

- koagulatsiooni skriining: APTT, PT;
- hemogramm koos vere äigepreparaadi mikroskoopiaga;
- neeru- ja maksafunktsioon;
- immunoglobuliinid ja seerumi valkude elektroforees.

Erakorraline suunamine on näidustatud järgmistel juhtudel:

- ägeda verejooksu korral, kui on varem diagnoositud hüübimishäire või on selle kahtlus, pöörduda valvematoloogi poole:
 - veritsuse korral tuleb katkestada ravi kõigi antiagregantide ja antikoagulantidega ning NSAID-iga;
 - Willebrandi tõve kerge vorm võib põhjustada menorraagiat.

Plaaniline suunamine on näidustatud:

- enne plaanilist operatsiooni;
- haiguse kandluse määramiseks.

Ferritiinitaseme kõrgenemine

Hemokromatoosi kahtlusel tuleb patsient suunata gastroenteroloogi vastuvõtule.

Pärilik hemokromatoos on autosoomne retsessiivne haigus, millega kaasneb raua liigladestumine. See võib kahjustada maksa, pankreast, südant, hüpofüüsi ja liigeseid. Üle 90%-l juhtudest on põhjuseks HFE geeni homosügootne mutatsioon (C282Y), mida saab määrata geeniuuringu abil. Hemokromatoosi üheks laboratoorseks tunnuseks on kõrgenenud ferritiini väärtus.

Ferritiini kõrgenenud taseme põhjus võib olla:

- maksahaigus;
- alkoholi liigtarbimine;
- infektsioon;
- põletikuline haigus;
- pahaloomuline kasvaja;

JUHEND

- rohked asendusülekanded erütrotsüütide suspensiooniga;
- krooniline neerupuudulikkus.

Soovitavad uuringud kõrgeenenud ferritiini väärtuse korral:

- korrata ferritiini analüüsi 4–6 nädala möödudes;
- maksafunktsiooni näitajad, transferriini saturatsioon, veresuhkru väärtus;
- alkoholi tarvitamine anamneesis;
- ferritiini kõrgeenemise reaktiivsed põhjused: infektsioon, põletik, pahaloomuline kasvaja;
- geneetiku konsultatsiooni (HFE mutatsioon).

Geneetiku konsultatsioon on näidustatud hereditaarse hemokromatoosiga patsiendi I astme sugulastele.

Lühendite register

SR	erütrotsüütide settereaktsioon
LDH	laktaatdehüdrogenaas
CRV	C-reaktiivne valk
DAT	direktne antiglobuliintest (Coombsi test)
Tf-sR	transferrini lahustuvadte retseptoridte saturatsioon
EPO	erütropoetiin
Lk	leukotsüüdid
Er	erütrotsüüdid
Hgb	hemoglobiin
MCV	erütrotsüüdi keskmine maht
MCH	erütrotsüüdi keskmine hemoglobiini sisaldus
Hct	hematokrit
Ret	retikulotsüüdid
Tr	trombotsüüdid
ASAT	aspartaadi aminotransferaas
ALAT	alaniini aminotransferaas
Bil	bilirubiin
i/v	intravenoosne, veenisisene
APTT	aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg
INR/PT	protrombiini aeg
SLE	süsteemne erütematoosne luupus
RA	reumatoidartriit
EBV	Epstein-Barri viirus
CMV	tsütomegaloviirus
HBV, HCV	hepatiit B ja C viirused
TMP/SMX	trimetoprim/sulfametoksasool
KATE	kopsuarteri trombemboolia
PCA	parietaalrakkudevastased antikehad
ANA	tuumavastased IgG antikehad
Ca	kaltsium
FGDS	fiibergastroduodenoskoopia
UH	ultraheliuuring
KT	kompuutertomograafiline uuring
Rö	röntgenuuring

MÄRKUSED

MÄRKUSED

