

En mann med vedvarende feber, nattesvette og høy senkningsreaksjon

Utredning av vedvarende feber og forhøyet senkningsreaksjon er en vanlig problemstilling ved en indremedisinsk avdeling. Infeksjoner, autoimmune sykdommer og maligne sykdommer er de vanligste årsakene.

Se kommentar side 2365

Odd Kildahl-Andersen

odd.kildahl-andersen@unn.no

Klaus Murbræch

Medisinsk avdeling

Universitetssykehuset Nord-Norge Harstad

Hilde Skudal*

Seksjon for klinisk immunologi og

infeksjonsmedisin

Medisinsk klinikk

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Helge Stalsberg

Patologisk-anatomisk avdeling

Universitetssykehuset Nord Norge

* Nåværende adresse:

Avdeling for infeksjonssykdommer

Sykehuset i Vestfold Tønsberg

En middelaldrende norsk mann ble elektivt henvist til medisinsk avdeling ved lokalsykehuset for utredning av vedvarende feber rundt 38–38,5 °C. I omtrent seks uker hadde han hatt frysninger, nattesvette, slapphet og muskel-/skjelettsmerter. I samme periode hadde han hatt et ufrivillig vekttap på 3–4 kg. Pasientens primærlege hadde funnet forhøyet senkningsreaksjon (SR) på 76 mm/t (0–20 mm/t). Pasienten ble behandlet for hypertensjon og diabetes mellitus type 2. I forbindelse med en sykehusinnleggelse for infeksjonssykdom noen år tidligere fikk han påvist mild anemi og trombocytopeni, men normalt antall leukocytter. Bortsett fra relativ lymfocytose ble blodutstryk den gang vurdert som normalt. Beinmargsutstryk var også normalt, bortsett fra nedsatt erytropoese.

Ved innleggelsen var han i god allmenntilstand, og blodtrykket ble målt til 160/100 mm Hg. Bortsett fra en palpabel lymfeknute på 1 cm i venstre albuegrop var det normal organstatus. Lymfeknuten ble senere ikke påvist. Temperaturen var 37,3 °C ved innleggelsen, men under oppholdet var den om kveldene mellom 37,8 °C og 38 °C målt rektalt.

Tentative diagnosegrupper var infeksjoner, bindevevssykdommer og maligne sykdommer. Det ble planlagt en bred utredning for å avdekke i hvilken diagnosegruppe pasienten befant seg.

Hemoglobinverdien var 12,8 g/100 ml (13–17 g/100 ml) og trombocytverdien 99 · 10⁹/l (150–450 · 10⁹/l). SR var 42 mm/t, laktatdehydrogenase (LD) 264 U/l (105–205 U/l), haptoglobin 2,9 g/l (0,5–2,1 g/l), vitamin B₁₂ 840 pmol/l (150–580 pmol/l), ferritin 1 556 µg/l (15–350 µg/l). Direkte antiglobulintest var positiv. Det var normale verdier for leukocytter, MCV, MCH, elektrolytter, lever- og galleprøver, stoffskifteprøver, kreatinin, urinsyre og prostataspesifikt antigen (PSA). Serumproteinelektroforese var normal, men ved immunfiksering ble det identifisert et bånd av typen IgG λ . Serum-IgG var 16 g/l (7–16 g/l). Urin-immunelektroforese var negativ. Det ble ikke påvist antistoffer mot trombocytter, og det var ut fra normal transferrinmetning ikke holdepunkter for å mistenke hemokromatose. På mistanke om autoimmun sykdom ble det tatt antinukleært antistoff (ANA) og angiotensinkonverterende enzym (ACE), som var negative, mens revmatoid faktor (RF lateks) var svakt positiv. Det var spor av albumin og glukose i urinen. Blodutstryk viste 65 % mononukleære celler, hvorav 40 % (2–14 %) var monocytter, absolutt celletall var 3,2 · 10⁹/l (0,1–1,5 · 10⁹/l). Det ble sett noen makrotrombocytter samt noen spredte erythroblaster, som normalt ikke er til stede. Beinmargsutstryk viste normal fordeling mellom erytro- og myelopoese, normal andel lymfocytter og plasmaceller. Det ble beskrevet noen monocytter, men andelen ble bedømt til å være normal. Det var litt økt antall megakaryocytter.

Med tanke på malign blodsykdom ble det utført immunfenotyping av perifert blod, som viste at 65–70 % (2–14 %) av de mononukleære cellene var monocyttiliknende, uten sikre patologiske forandringer for øvrig. Antistoff av typen IgM mot Epstein-Barr-virus (EBV) var svakt positiv, mens IgG var klart positiv. Det ble ikke påvist antistoff mot cytomegalovirus (CMV) eller human immunsviktivirus (hiv). CT-undersøkelser av thorax, abdomen og bekken var normale. Tilstanden ble oppfattet som mulig mononukleose, og pasienten ble utskrevet, da han ikke hadde behov for symptomlindrende behandling. Det ble avtalt kontroll hos fastlegen.

Diagnosen ble ikke regnet som sikker ved utskrivningstidspunktet. Forhøyet senkningsreaksjon, det perifere blodbildet og biokjemiske prøver indikerte at den milde anemien var sekundær til annen sykdom. I kommentaren knyttet til antistoffbestemmelsen av Epstein-Barr-virus sto det at pasienten kunne ha gjennomgått mononukleose minst en til to måneder tidligere. Dette bidro til at man mente at symptomene skyldtes mononukleose. Støtte for denne diagnosen ble funnet i anamnesen og til en viss grad i det perifere blodbildet, som viste overvekt av mononukleære celler, funn av forhøyet nivå av laktatdehydrogenase, trombocytopeni, mild anemi, og i virusantistoffundersøkelsene. Det var også en mulighet for at det kunne dreie seg om en reaktivering etter en tidligere gjennomgått infeksjon. I så fall kunne det foreligge en immundefekt.

Pasienten hadde forhøyet nivå av vitamin B₁₂, som ses ved myeloproliferative neoplasier, særlig ved kronisk myelogen leukemi og polycythaemia vera, og serumnivået er relatert til antallet granulocytter. Ut fra et nokså ensartet mononukleært bilde kunne det være kronisk myelomonocytteleukemi (KMML), men beinmargsutstryk viste ingen sikker dysplasi i noen av cellerekkene, slik man kan se ved denne tilstanden (ramme 1) (1). Videre ga immunfenotyping ingen entydig støtte for diagnosen, men det ble i vurderingen av immunfenotypingen påpekt at en eventuell mistanke om kronisk myelomonocytteleukemi ikke lot seg avklare med denne undersøkelsen.

På grunn av vedvarende forhøyet senkningsreaksjon, 78 mm/t, målt ved avtalt kontroll hos fastlegen, og vedvarende lavgradig feber og sykdomsfølelse ble pasienten tre uker senere igjen innlagt ved medisinsk avdeling. Av samme grunn mistenkte man igjen alvorlig blodsykdom, og det ble det tatt en beinmargsbiopti. Det var lett økt cellularitet med økt antall megakaryocytter som delvis lå noe tett, men viste normal modning. Det var ikke økt antall umodne myeloide celler. Konklusjonen var lett reaktiv hyperplasi, uten holdepunkter for malign blodsykdom. Ny antistoffbestemmelse med henblikk på Epstein-Barr-virus var uendret, men det var negativ virus-PCR-undersøkelse for Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus i fullblod. Pasienten hadde fortsatt mild anemi og trombocytter på 80–90 · 10⁹/l. LD-verdien var lett forhøyet, mens andre blodprøver var normale.

Da det ikke ble påvist virusantigener ved PCR-undersøkelsen, var sannsynligheten for reaktivering av tidligere gjennomgått Epstein-Barr-virusinfeksjon mindre. Det var heller ingen holdepunkter for alvorlig blodsykdom, men det avvikende perifere blodbildet var fortsatt uavklart.

Antistoffbestemmelse mot *Francisella tularensis* var negativ. Lupusantikoagulant var negativ, men pasienten hadde forhøyet antikardiolipinantistoff-IgG på 41,7 U/ml (< 10 U/ml), og det var grenseverdi av antikardiolipinantistoff-IgM. C- (antiproteinase) og P- (anti-myeloperoksidase) ANCA (antistoff mot cytoplasmatiske antigener) var negative. Gastroskopi og koloskopi var normale, bortsett fra funn av en liten polyp i oesophagus. Karsinoembryonalt antigen (CEA) tatt i forkant av de endoskopiske undersøkelsene var normal. Ved utskrivning var pasientens kliniske tilstand uendret.

Antifosfolipidsyndrom med arterielle eller venøse tromber ses oftere hos kvinner enn hos menn. Vår pasient hadde forhøyet antikardiolipinantistoff, men hadde ikke antifosfolipidsyndrom. Han hadde fortsatt trombocytopeni, og funn av antikardiolipinantistoff kunne være en forklaring på dette, men ikke på hans øvrige symptomer og funn. Det forelå fortsatt ingen sikker diagnose.

Etter elektiv henvisning fra primærsykehuset ble pasienten seks måneder etter symptomdebut på grunn av vedvarende symptomer innlagt i infeksjonsmedisinsk avdeling ved et universitetssykehus. Han hadde fortsatt absolutt monocytose. CT-undersøkelser av thorax, abdomen og bekken og blodprøver var stort sett uendret. Det var en del godt synlige lymfeknuter, men de var ikke sikkert forstørret eller økt i størrelse sammenliknet med bilder tatt ved lokalsykehuset. Beinmargsutstryk ble vurdert som normalt, uten holdepunkter for primær blodsykdom.

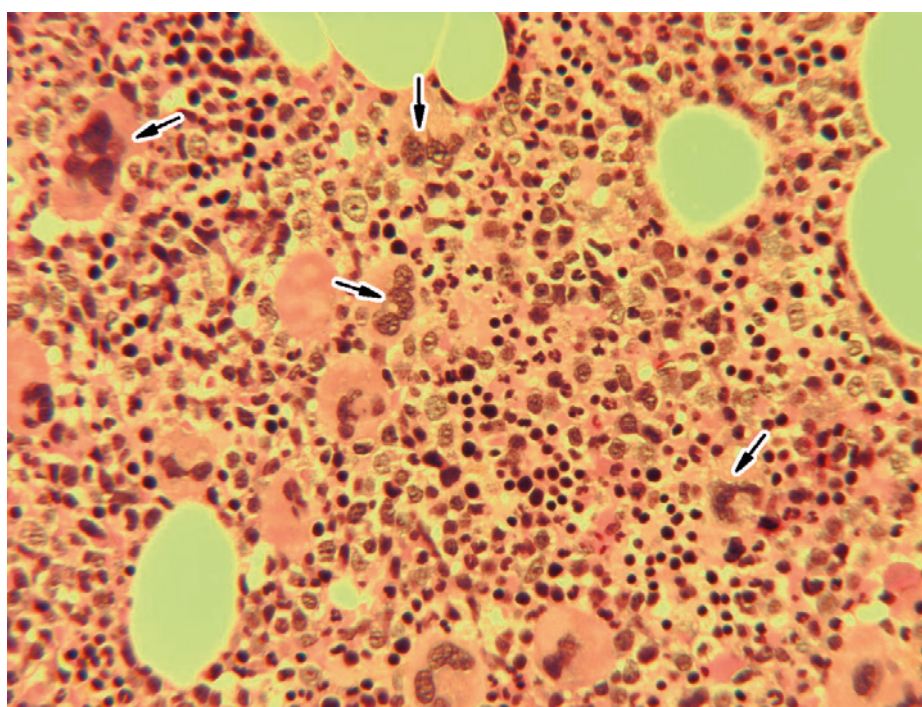
Infeksjonsagens ble ikke avdekket ved blodkulturer. Epstein-Barr-virus-IgM-antistoff var nå blitt negativt. Det ble gjort ekkokardiografi med tanke på endokarditt, men undersøkelsen var normal. Han ble utskrevet med diagnosene feber av ukjent årsak og økt senkningsreaksjon. Etter anbefaling fra infeksjonsmedisinsk avdeling ved universitetssykehuset ble det ved lokalsykehuset to måneder senere utført CT-kontrollundersøkelser av thorax, abdomen og bekken. Disse viste at de synlige lymfeknutene var uendret i størrelse og de ble bedømt å være normalt store.

På grunn av de samme symptomer som tidligere ble han ett år etter symptomdebut henvist til annet universitetssykehus for annenhåndsvurdering. Der gjennomgikk han en omfattende utredning. Han hadde som før mild anemi og trombocytopeni, serum-LD-nivået var forhøyet, det var relativ monocytose i perifert blod og ferritinverdien var 972 µg/l. For kreftmarkørene CEA, PSA og

nevronspezifikk enolase (NSE) var serumnivået normalt. Mucin1 (MUC1) var 75 kU/l (< 30 kU/l), men dette ble ikke tillagt betydning. Positronemisjonstomografi (FDG-PET) ble gjort for videre utredning av eventuell inflammatorisk sykdom av enhver årsak. Undersøkelsen var normal. Beinmargsbiopsi ga ingen videre diagnostisk avklaring, men væskestrømscytometri av beinmargspiraret viste diskrete patologiske avvik som kunne være forenlig med, men ikke bevis for, myeloproliferativ eller myelodysplastisk sykdom. Bildet kunne også være forenlig med reaktive forandringer. Ved hjemkomst ble det etter råd fra universitetssykehuset utført temporalarteriebiopsi og Mantoux' prøve, begge med negativt resultat.

Vurderingen av undersøkelsesresultatene, blant annet væskestrømscytometri, pekte i retning av lymfoproliferativ sykdom eller kronisk immunopati. Pasientens monocytose kunne være uttrykk for infeksjon med mykobakterier, men sannsynligheten for dette hos en tidligere frisk, etnisk norsk mann var liten. Universitetssykehuset anså uklassifiserbar kronisk immunopati for å være den mest sannsynlige differensialdiagnosen.

Etter forslag fra universitetssykehuset ble det fire måneder senere tatt en ny beinmargsbiopsi. Den viste trilineær hyperplasi og dysplastiske megakaryocytter som kunne passe med kronisk myelomonocytteleukemi (fig 1). Cytogenetisk analyse av beinmargspiraret viste ingen klonale kromosomavvik. Beinmargsbiopsier tatt fire og ti måneder senere viste som tidligere et bilde som kunne passe med kronisk myelomonocytteleukemi.



Figur 1 Hematoksylin-eosin-farging av beinmargsbiopsi. Det ses trilineær hyperplasi og økt antall dysplastiske megakaryocytter (piler), der kjernene er hyperkromate og har varierende lappedeling

Ramme 1

Diagnostiske kriterier for kronisk myelomonocytteleukemi (1)

- Monocytter i perifert blod > $1 \cdot 10^9/L$
- Ikke påvisbart BCR-ABL-fusjonsgen eller Philadelphia-kromosom¹
- Ingen tegn til rearrangering av plate-derivert vekstfaktorreseptor α eller β
- Under 20 % myeloblaster, monoblaster og promonocytter til sammen i perifert blod og i beinmarg
- Dysplasi i én eller flere myeloide rekker. Dersom myelodysplasi er fraværende eller minimal, kan diagnosen fremdeles stilles dersom:
 - Det påvises akkvirerte cytogenetiske eller molekylærgenetiske avvik i hematopoetiske celler eller
 - Vedvarende monocytose > 3 md. og
 - Andre årsaker til monocytose er blitt utelukket

¹ Translokasjon mellom kromosom 9 og kromosom 21

Vel to år etter symptomdebut konkluderte vi med en ganske sjelden diagnose, kronisk myelomonocytteleukemi. Diagnosen var i hovedsak basert på funn av dysplastiske megakaryocytter og trilineær hyperplasi i tre av fem beinmargsbiopsier, under 20 % blaster i perifert blod og beinmarg, absolutt monocytose i perifert blod og normal cytogenetikk.

I det videre forløp har pasienten hele tiden hatt vekslende grad av sykdomsfølelse og lavgradig feber, men symptomene er gradvis bedret. Det har ikke vært indikasjon for behandling med cellegift. Indikasjonene for behandling er blant andre anemi, trombocytopeni, høyt antall leukocytter, splenomegali og affeksjon av indre organer.

Diskusjon

Det viste seg at årsaken til pasientens langvarige feber og sykdomsfølelse var malign sykdom. Kronisk myelomonocytteleukemi er en heterogen sykdom både når det gjelder kliniske funn og hematologiske karakteristika. Diagnosen er basert på monocytose i perifert blod og beinmargsfunn, og Verdens helseorganisasjon (WHO) har flere ganger revidert diagnosekriteriene for tilstanden (ramme 1) (1).

Feber av ukjent årsak er en ganske vanlig innleggesgrunn i indremedisinske avdelinger. Betegnelsen er blitt brukt om febersykdom av mer enn tre ukers varighet med temperatur lik eller høyere enn 38,3 °C ved minst tre anledninger og hvor diagnosen fortsatt er usikker etter en ukes utredning i sykehus (2). Vår pasient omfattes av denne definisjonen, da det var målt temperaturer over 38,3 °C flere ganger før første innleggelse. Pasienter med immunsvikt, for ek-

sempel på grunn av nøytropeni eller hiv-infeksjon, omfattes ikke av definisjonen. Det er likevel vanskelig å konstruere algoritmer som dekker hele spekteret av tilstander som kan forårsake feber, men Arnow & Flaherty har foreslått et minimum av undersøkelser som bør gjøres før diagnosen feber av ukjent årsak stilles (ramme 2) (3).

De viktigste infeksjose årsaker til feber av ukjent årsak omfatter tuberkulose, intraabdominal abscess, dyrkingsnegativ endokarditt og cytomegalovirusinfeksjon (3). Hos barn er infeksjoner den vanligste årsaken til feber, mens ondartet blodsykdom, solide svulster og bindevevssykdommer som temporalarteritt og polymyalgia rheumatica er vanligere årsaker hos eldre. Williams & Bellamy anbefaler at man med rimelig sikkerhet utelukker ondartet sykdom før man eventuelt starter immunosuppressiv behandling for mistenkt bindevevssykdom (4).

Årsakene til feber av ukjent årsak i den vestlige verden angis å være infeksjoner i 30% av tilfellene, ondartet sykdom i 18% og bindevevssykdommer og andre tilstander i 26%, mens 26% forble udiagnostisert (5). I en nederlandsk studie hvor 167 pasienter oppfylte kriteriene for feber av ukjent årsak, fant de at når symptomer og kliniske funn ikke pekte i retning av en sannsynlig diagnose, bidro heller ikke immunologiske prøver noe særlig, noe som utredningen av vår pasient er et eksempel på (6). Disse prøvene var oftere falskt positive enn reelt positive. Omtrent halvparten av pasientene hadde uspesifikke utfall i leverprøvene, men hos bare 4% var leversykdom årsak til den langvarige feberen. Sjansen for å stille en diagnose var størst hos pasienter med kontinuerlig feber, høy senkningsreaksjon og lav hemoglobinverdi.

Mikrobiologiske serologiske undersøkelser gir lite diagnostisk informasjon når det ikke foreligger symptomer og funn som peker i retning av infeksjon (6). Pasientens symptomer kunne ha vært forenlig med Epstein-Barr-virusinfeksjon, men bortsett fra en del avvikende blodverdier var det etter hvert få funn som støttet diagnosen mononukleose.

Ekkokardiografi og endoskopier er bare nyttig ved organspesifikke symptomer og funn (6). Når symptomer og funn peker i retning av affeksjon av hud eller muskler, vil en biopsi kunne gi diagnosen hos ca. 35% av pasientene (6).

Blodkulturer har nytteverdi for å kunne stille diagnosen endokarditt, mens dyrking av urin, ekspektorat og andre sekreter bare er nyttig når pasienten har symptomer fra de aktuelle organer (6). Selv om det er lav prevalens av tuberkulose i befolkningen, hører utredning av dette med ved langvarig feber.

Når beinmargsbiopti utføres sent i forløpet ved utredning for langvarig feber, er den histologiske undersøkelsen ofte diagnostisk avklarende. Et materiale viser diagnostisk utbytte av biopsi hos 24% av pasientene (7). Diagnosen som vanligvis stilles etter denne undersøkelsen, er malignt lymfom.

Kronisk myelomonocytteleukemi er sjeldent, forekomsten er 1–2 per 100 000 (8). Til sammenlikning er forekomsten av monoklonal komponent i serum 3,2 per 100 hos dem over 50 år (9). Årsakene til kronisk myelomonocytteleukemi er ukjent, men den ses etter behandling med cytostatika og immunosupprimerende medikamenter, og opp mot en tredel av pasientene utvikler akutt myelogen leukemi (AML) under forløpet (10). Prognosen er da dårlig. Menn rammes noe oftere enn kvinner, og median alder ved sykdomsdebut er 65–75 år. Flere ulike cytostatika har vært benyttet, men medikamentell behandling har begrenset effekt. Ved kronisk myelomonocytteleukemi i proliferativ fase er hydroksurea førstevalget. For yngre pasienter med komplekse kromosomavvik som anses å ha høy risiko for utvikling til akutt myelogen leukemi, kan allogen beinmargstransplantasjon, eventuelt kombinasjonen cellegiftbehandling som ved akutt myelogen leukemi etterfulgt av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte, være aktuelt (11). Hypometylerende behandling med medikamenter som azacytidin og decitabin er nå tatt i bruk i behandlingen av kronisk myelomonocytteleukemi (12).

Ut fra pasientens blodverdier, cytogenetikk og lang observasjonstid har vi konkludert med at han er i en ikke-prolifererende fase og derfor har bedre leveutsikter enn en median levetid på 2–3 år fra diagnosetidspunktet, som er det vanlige. Som vår pasient har 5–10% av dem som har kronisk myelomonocytteleukemi også monoklonal gammopati (13).

I ettertid ser vi at noen undersøkelser og biokjemiske prøver kunne vært utelatt i utredningen, da indikasjonene for disse var svake og ikke alltid like målrettet. Utredningen har heller ikke fått behandlingsmessige konsekvenser. Pasienten oppfylder de diagnostiske kriteriene for kronisk myelomonocytteleukemi når andre årsaker til vedvarende monocytose er utelukket. Det histologiske beinmargsbildet, det kliniske forløpet og omfattende utredning med tanke på andre sykdommer ble etter hvert avgjørende for å kunne stille en sannsynlig diagnose.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Odd Kildahl-Andersen (f. 1946)

er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer og overlege.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Klaus Murbræch (f. 1975)

er lege i spesialisering ved Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Ingen oppgitte interessekonflikter.

>>>

Ramme 2

Initiale undersøkelser som bør gjøres før diagnosen feber av ukjent årsak stilles (3)

- Grundig anamnese
- Gjentatte kliniske undersøkelser
- Blodbilde, inkludert differensialtelling
- Biokjemiske blodundersøkelser
- Kjemisk og mikroskopisk undersøkelse av urin
- Røntgen thorax
- Senkningsreaksjon og/eller C-reaktivt protein (CRP)
- Antinukleære antistoffer, revmatoid faktor og angiotensinverterende enzym (ACE)
- Tre sett med blodkulturer
- Antistoff mot cytomegalovirus eller PCR-undersøkelse i blod
- Antistoff mot Epstein-Barr-virus hos barn og yngre personer
- Mantoux' hudprøve
- CT-undersøkelse av abdomen og bekken
- Antistoff mot hiv
- Videre evaluering avhenger av unormale funn i ovennevnte undersøkelser

Hilde Skudal (f. 1970)

er spesialist i infeksjonsmedisin. Hun er overlege ved seksjon for infeksjonssykdommer og smittevernoverlege ved Sykehuset i Vestfold. **Ingen oppgitte interessekonflikter.**

Helge Stalsberg (f. 1932)

er professor emeritus. Han var professor i morfologi (anatomi og patologi) ved Universitetet i Tromsø og er overlege ved patologisk-anatomisk avdeling. **Ingen oppgitte interessekonflikter.**

Litteratur

- Orazi A, Bennett JM, Germig U et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. I: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: WHO Press, 2008: 76.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1–30.
- Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575–80.
- Williams J, Bellamy R. Fever of unknown origin. *Clin Med* 2008; 8: 526–30.
- Armstrong W, Kazanjian P. Fever of unknown origin in the general population and in HIV-infected persons. I: Cohen J, Powderly WG, red. *Infectious diseases*. 2. utg. London: Mosby, 2004: 871–80.
- de Kleijn EM, van Lier HJ, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 401–14.
- Hot A, Jaisson I, Girard C et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2018–23.
- Bennett JM. Chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 221–3.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354: 1362–9.
- Ahmed F, Osman N, Lucas F et al. Therapy related CMML: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2009; 89: 699–703.
- Kröger N, Zabelina T, Guardiola P et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2002; 118: 67–73.
- Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1850–6.
- Hess JL. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2001; 5: 459–62.

Mottatt 8.9. 2009, første revisjon innsendt 21.6. 2010, godkjent 3.6. 2011. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen

Kommentar

Å finne en kreftcelle – og bestemme dens opphav

Kreftformer som utgår fra beinmargens celler, avspeiler som oftest sine normale opphav. Siden blodkreft nettopp følger blodet og vanligvis ikke bryter bestemte anatomiske grenser i sin vekst, er det funnet av monoklone celler som gir oss den endelige kreftdiagnosen. Ved lymfatiske maligniteter kan monoklonalitet påvises direkte ved genanalyse av T-cellereseptor eller i B-cellenes gen som koder for immunglobulin. Indirekte kan en monoklonal T-celle- eller B-cellesykdom påvises ved analyse av overflatemarkører (immunfenotype), og typisk for en del B-cellesykdommer er utskilling av paraproteiner. Paraproteiner, også kalt monoklonal komponent, er hele eller deler av immunglobuliner som produseres i mange kopier. Serumbestemmelse av immunglobuliner og elektroforese av serum og urin vil kunne påvise slike.

For langsomtvoksende myeloide kreftsykdommer er monoklonalitet vanskeligere å bestemme. Myeloide celler har ingen reseptor som viser at dette er celler med opphav fra en klon. Cellene lager heller ikke paraproteiner som kan måles. Derfor er kromosomanalyse og genanalyse av kreftgener spesielt viktig i utredning av myeloide maligniteter. Et godt eksempel er kronisk myelogen leukemi (KML), en sykdom som fremstår med for mange normale og umodne granulocytter i perifert blod. Den endelige kreftdiagnosen stilles her ved å påvise ett bestemt kreftgen i de myeloide blodcellene: *BCR-ABL*.

Ved kronisk myelomonocytyleukemi (KMML) har vi altså ingen gode diagnostiske hjelpemidler for å bestemme monoklonalitet (1). WHO-kriteriene for sykdommen er vedvarende monocytose $> 1 \cdot 10^9/l$ i mer enn tre måneder, ikke påvist *BCR-ABL*, ikke genrearrangement av reseptorgenene *PDGFRA* eller *PDGFRB*, under 20 % umodne celler (blaster)

i beinmarg og dysplasi i myeloide celler. Der som det ikke er dysplasi, er det økt krav til kromosomavvik i kreftcellene (2), dessuten må andre årsaker til monocytose være utelukket. Gjentatte beinmargundersøkelser inkludert biopsi vil oftest være nødvendig for å sikre diagnosen kronisk myelomonocytyleukemi.

Vi vil få flere diagnostiske hjelpemidler fremover. En rekke gener er funnet hyppig mutert ved kronisk myelomonocytyleukemi, og noen av disse er mulige terapimål (1). Ved kronisk myelomonocytyleukemi hos barn har man brukt væskestrømscytometri for å lese av signalsystemer inne i cellene for å få en raskere diagnose (3).

Konvensjonell behandling ved kronisk myelomonocytyleukemi er lite effektivt, og 80 % er døde innen to år når monocytallene begynner å stige (2). Man kan skreddersy behandlingen ved å ta i bruk to forskningsverktøy: utvidet gensekvensering av kreftcellene eller analyse av signalveier og målproteiner for signalveiene (1, 3). Data fra disse undersøkelsene kan hjelpe oss med å sette sammen effektive behandlingskombinasjoner av nye og allerede tilgjengelige medisiner (4, 5). Vi bør gå sammen om behandlingsstudier som kan hjelpe oss å vurdere en slik strategi. Den som venter på randomiserte fase 3-studier av kronisk myelomonocytyleukemi, vil nok vente forjeves.

Bjørn Tore Gjertsen

bjorn.gjertsen@med.uib.no
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen
og
Hematologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Bjørn Tore Gjertsen jr. (f. 1966) er professor i hematologi, overlege i hematologi ved Haukeland universitetssykehus og har fra høsten 2010 vært tilknyttet Forskningspost for voksne som medisinsk ansvarlig overlege. Han forsker på ny behandling av akutt myelogen leukemi. **Oppgitte interessekonflikter:** Forfatteren har fått foredragshonorar og reisetilskudd fra Novartis og Mundipharma. Han er nasjonal medisinsk prosjektleder for AML-studiene 205 og 306 Clavis Pharma ASA. Han er deleier i Kinn Therapeutics, som preklinisk utvikler ny leukemibehandling.

Litteratur

- Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood* 2011; 118: 3932–41.
- Such E, Cervera J, Costa D et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2011; 96: 375–83.
- Kotecha N, Flores NJ, Irish JM et al. Single-cell profiling identifies aberrant STAT5 activation in myeloid malignancies with specific clinical and biologic correlates. *Cancer Cell* 2008; 14: 335–43.
- Raffoux E, Cras A, Recher C et al. Phase 2 clinical trial of 5-azacitidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Oncotarget* 2010; 1: 34–42.
- Fredly H, Stapnes Bjørnsen C, Gjertsen BT et al. Combination of the histone deacetylase inhibitor valproic acid with oral hydroxyurea or 6-mercaptopurin can be safe and effective in patients with advanced acute myeloid leukaemia – a report of five cases. *Hematology* 2010; 15: 338–43.

Mottatt 6.10. 2011, første revisjon innsendt 14.10. 2011, godkjent 20.10. 2011. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.