

HEMATOLOGIE VOOR DE HUISARTS

Tom Lodewyck, hematologie

Oudenaarde, 5 november 2013

Casus 1: leucocytose

- Man 37j, vermagering 8kg → labo: leucocytose
- VG: blanco
- Medicatie: nihil
- Usus: roker
- Anamnese: futloos, geen nachtzweeten, geen koorts
- KO: geen adenopathieën, lever np, milt 5cm ORR

Hemoglobine	- 10.9	g/dl	Casus 1 Leucocytose
Hematocriet	- 0.34	ratio	
Rode bloedcellen	- 3.79	10.E12/l	
MCV	90.9	fl	
MCH	28.8	pg	
MCHC	- 31.6	g/dl	
Bloedplaatjes	+ 842	10.E9/l	
Witte bloedcellen	+ 123.0	10.E9/l	
Blasten	+ 1	%	
Myelocyten	+ 22	%	
Metamyelocyten	+ 9	%	
Staven	+ 9	%	
Neutrofielen	- 32	%	
Eosinofielen	6	%	
Basofielen	+ 16	%	
Lymfocyten	- 4	%	
Monocyten	- 1	%	
Ferritine	143.8	µg/L	
Vitamine B12	+ >2000	ng/L	
AST	19	U/L	Diagnose?
ALT	20	U/L	
Alkalische fosfatasen	59	U/L	
GGT	14	U/L	
LDH	+ 667	U/L	

Casus 2: leucocytose

- Vrouw 65j, aanslepende moeheid → labo: leucocytose
- VG: HRT, CCE
- Medicatie: Medrol 16mg dd., Oxycontin
- Usus: roker (>1 pak per dag)
- Anamnese: zweten bij minste inspanning, geen B-symptomen
- KO: geen adenopathieën, geen HSM

Hemoglobine	14,9	g/dl	Casus 2 Leucocytose
Hematocriet	0,46	ratio	
Rode bloedcellen	5,39	10.E12/l	
MCV	85,1	fl	
MCH	27,6	pg	
MCHC	32,5	g/dl	
Bloedplaatjes	254	10.E9/l	
Witte bloedcellen	+ 16,9	10.E9/l	
Neutrofielen	70	%	
Eosinofielen	1	%	
Basofielen	1	%	
Lymfocyten	21	%	
Monocyten	8	%	
CRP	+ 16,0	mg/l	
Ferritine	103,5	µg/L	
Vitamine B12	312	ng/L	
Foliumzuur in serum	16,79	µg/L	Diagnose?
AST	19	U/L	
ALT	18	U/L	
Alkalische fosfatasen	63	U/L	
GGT	19	U/L	
LDH	+ 511	U/L	

Casus 3: leucocytose

- Vrouw 63j, spoedopname ivm rilkoorts
 - → labo: leucocytose (67000/µL), linksverschuiving
 - → hemoculturen: gram-negatieve sepsis
- VG: ethylische levercirrose, veneuze ulcera OL
- Medicatie: gb
- Usus: nihil
- Anamnese: beperkte inspanningscapaciteit, geen B-symptomen
- KO: geen adenopathieën, geen HSM, obees, ulcera OL

Casus 3 Leucocytose			
Hematocriet	- 0.29	ratio	
Rode bloedcellen	- 3.53	10.E12/l	
MCV	82.2	fl	
MCH	- 26.9	pg	
MCHC	32.7	g/dl	
Bloedplaatjes	230	10.E9/l	
Witte bloedcellen	10.7	10.E9/l	
Staven	1	%	
Neutrofielen	+ 79	%	
Eosinofielen	6	%	
Basofielen	+ 10	%	
Lymfocyten	- 4	%	
CRP	+ 74.2	mg/l	
Ferritine	+ 541.9	µg/L	
Vitamine B12	+ >2000	ng/L	
Foliumzuur in serum	10.69	µg/L	
AST	22	U/L	
ALT	10	U/L	
Alkalische fosfatasen	57	U/L	
GGT	36	U/L	
LDH	+ 645	U/L	
Diagnose?			

Primair hematologisch of secundair
 ...
 that's the question

Primair hematologisch of secundair?

- Signalen die hematologisch probleem doen vermoeden?
- Aanwijzingen voor een secundaire etiologie?
- Anamnese/klinisch onderzoek en bloedonderzoek

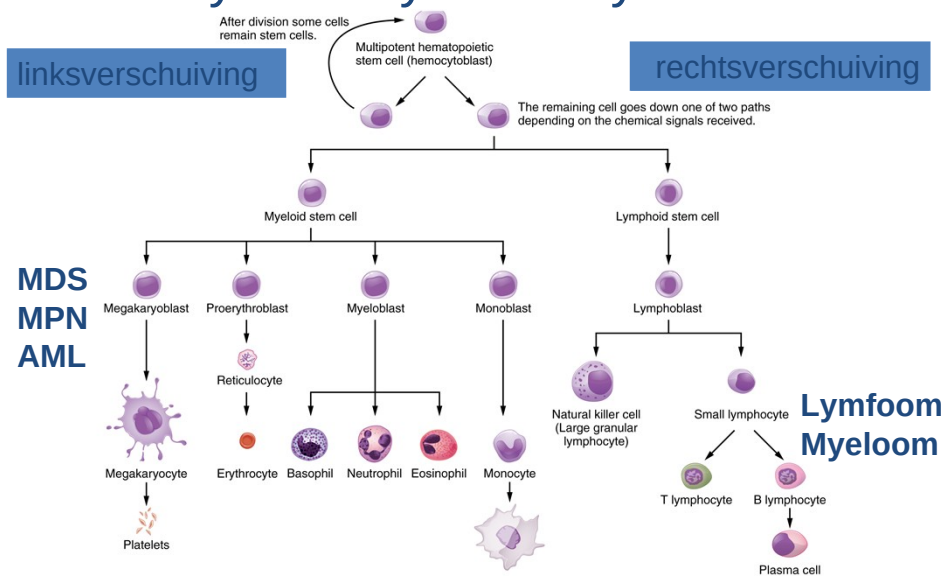
Aanwijzingen hematologisch probleem

- Klinische context:
 - (a)symptomatisch?
 - Leeftijd
 - Herhaalde of éénmalige vaststelling (vorig bloedonderzoek?)
 - B-symptomen (koorts, vermagering 10%, 'drenching' nachtzweeten)
 - Onverklaarde jeuk
 - Klinisch onderzoek: adenopathieën, HSM
- Labo:
 - Compleet en Formule:
 - Geïsoleerd afwijking?
 - MCV?
 - Formule: cellen die niet in het perifere bloed thuishoren: myeloïde voorlopers, erythroblasten
 - Morfologische bevindingen: Gumprechtse schollen, toxische korreling ...
 - LDH, VitamineB12, eiwit-elektroforese

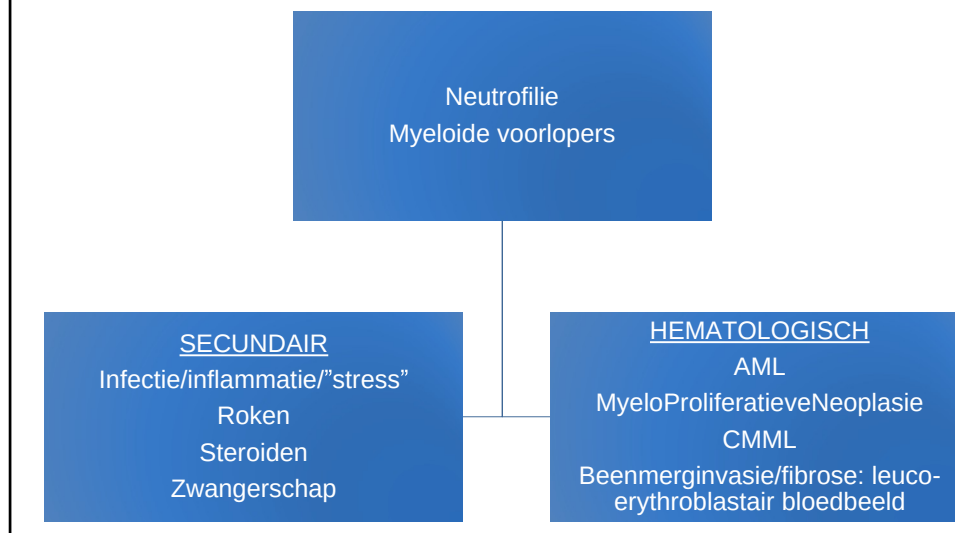
Aanwijzingen secundaire etiologie

- Klinische context:
 - Abusus: roken, ethyl, drugs
 - Medicatie
 - Nutritionele deficiënties
 - Inflammatie/infectie
 - Leverlijden, longlijden
- Labo:
 - Nier- en leverfunctie
 - Ijzer en vitaminestatus
 - Inflammatoire parameters
 - TSH
 - Auto-immune serologie (ANF)
 - Infectieuze serologie (hepB/C, HIV, CMV, EBV, Toxo, parvoB19)

Leucocytose: myeloid of lymfatisch?

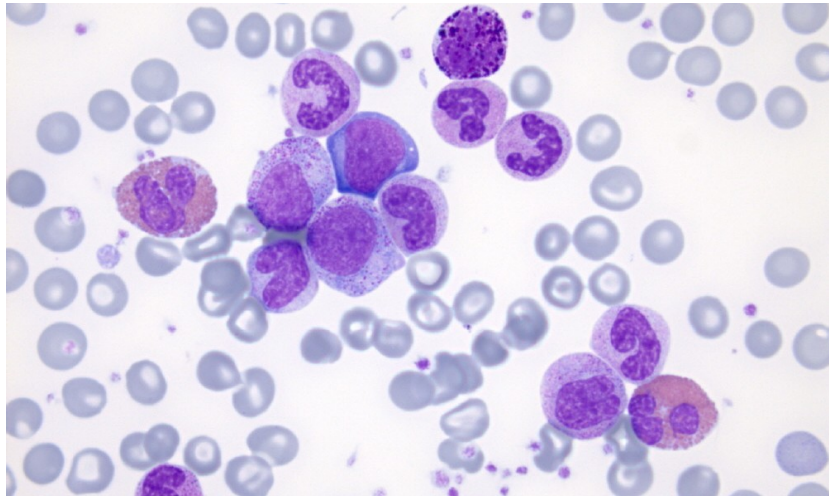


Neutrofilie-myeloïde voorlopers “linksverschuiving”

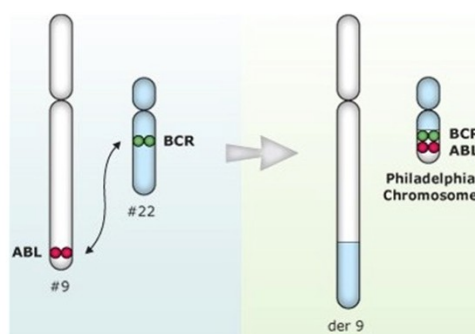


	Casus 1	Casus 2	Casus 3
Leuco	123000/μL	16000/μL	11000/μL
Myelo	22	-	-
Metamyelo	9	-	-
Staven	9	-	1
Neutro	32	70	79
Baso	16	1	10
Eo	7	1	6
Lymfo	4	21	4
Mono	1	8	0
Vit B12	>2000 ng/L	normaal	>2000 ng/L
LDH	667 U/L	511 U/L	645 U/L
Hematologische Δ/?	JA	NEEN	JA

Chronische Myeloide Leukemie



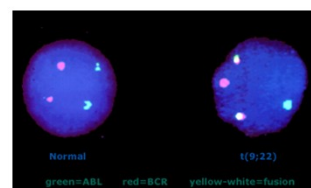
CML pathofysiologie



karyotyping

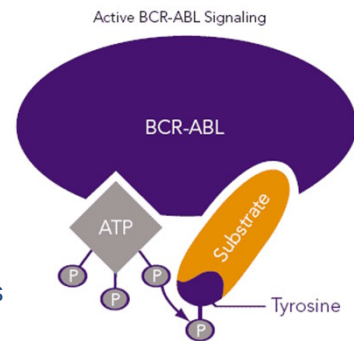


FISH



CML pathofysiologie

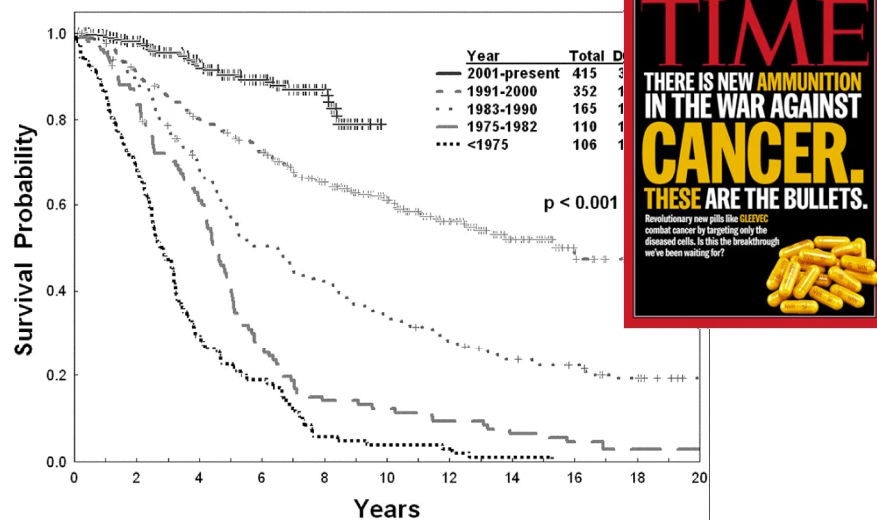
- BCR/ABL heeft tyrosinekinase activiteit
- Fosforylering van substraat →
- Signaaltransductie
- Constitutief actief = steeds in "ON" modus



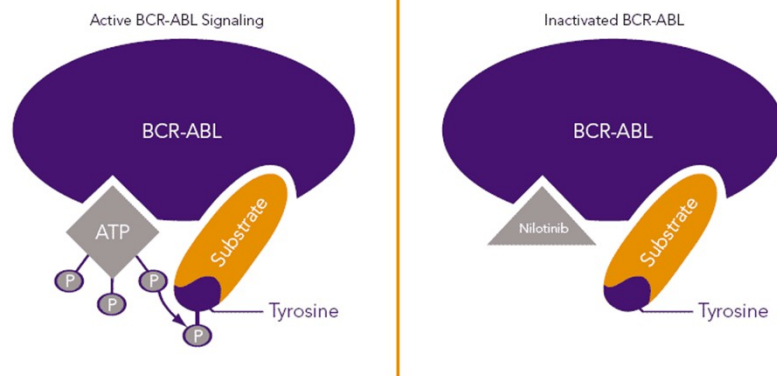
CML verloopt in 3 fasen

Chronic phase	Advanced phases	
	Accelerated phase	Blast crisis
Median duration 5–6 years	Median duration 6–9 months	Median survival 3–6 months

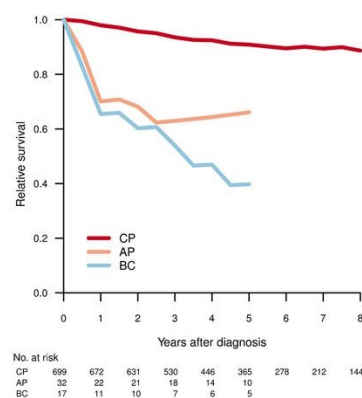
CML from fatal to curable disease?



TKI werkingsmechanisme



CML belang diagnose in chronische fase

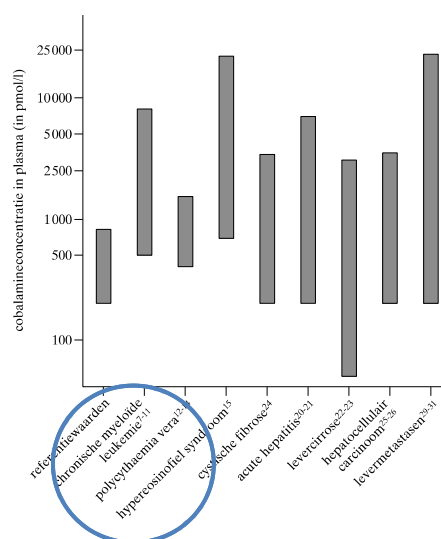


Höglund M et al. Blood 2013;122:1284-1292

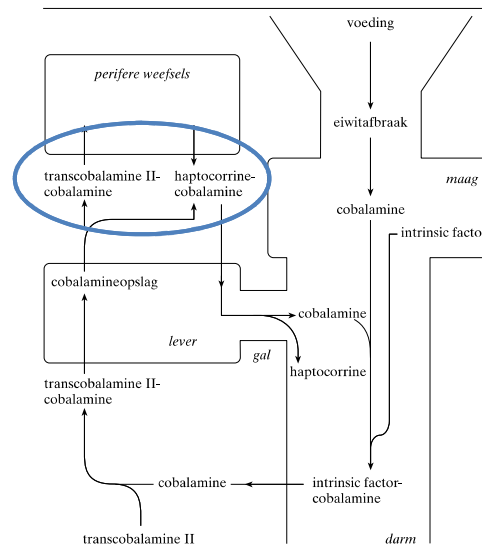
CML conclusie

- Belang vroegtijdige diagnose in chronische fase
- Leucocytose + myeloïde voorlopercellen + basofilie
- Verhoogd vitamine B12 (zonder inname supplementen)
- Verhoogd LDH (!)
- Soms anemie, trombocytose, eosinofilie

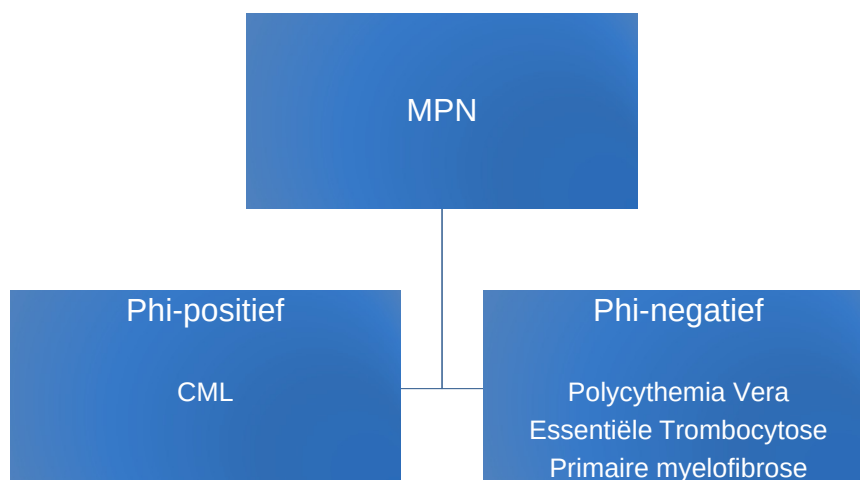
Verhoogd vitamine B12 als ziektemerker



Myeloide cellen produceren haptocorrine



Myelo Proliferative Neoplasms



Casus 4: polycythemia vera

Hemoglobine	+ 16.9
Hematocriet	+ 0.53
Rode bloedcellen	+ 7.14
MCV	- 74.4
MCH	- 23.6
MCHC	- 31.8
Bloedplaatjes	408
Witte bloedcellen	6.8

Saturatie	- 8
Ferritine	- 11.7

Serumijzer	- 33
IJzerbindingscapaciteit	414

Casus 5: essentiële trombocytose

Hemoglobine	15.5
Hematocriet	0.45
Rode bloedcellen	5.04
MCV	89.7
MCH	30.7
MCHC	34.2
Bloedplaatjes	+ 796
Witte bloedcellen	7.7

CRP	1.4	mg/l
Ferritine	298.8	
Vitamine B12	+ 1001	

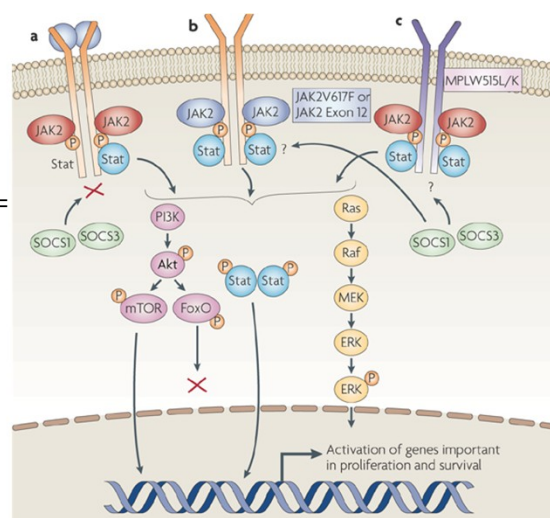
Casus 6: leuco-erythroblastair bloedbeeld

Hemoglobine	- 11.2	g/dl
Hematocriet	- 0.33	ratio
Rode bloedcellen	3.96	10.E12/l
MCV	83.6	fl
MCH	28.3	pg
MCHC	33.9	g/dl
Bloedplaatjes	233	10.E9/l
Witte bloedcellen	6.0	10.E9/l
Metamyelocyten	+ 2	%
Staven	4	%
Neutrofielen	+ 84	%
Eosinofielen	0	%
Basofielen	0	%
Lymfocyten	- 8	%
Monocyten	- 2	%
Normoblasten	6	/ 100 wbc
Reticulocyten	40.5	/ 1000 RBC
Commentaar RBC	Anisocytose ++, Poikilocytose ++, Traancellen ++, Ovalocyten ++, Basofiele stippling +, Polychromasie +	
LDH	+ 1999	U/L

Phi-negatieve MPN: JAK2 mutatie

JAK2 gemuteerd =
diagnostisch

PV 95%
ET 50%
PMF 50%



PV en ET differentiaal diagnose

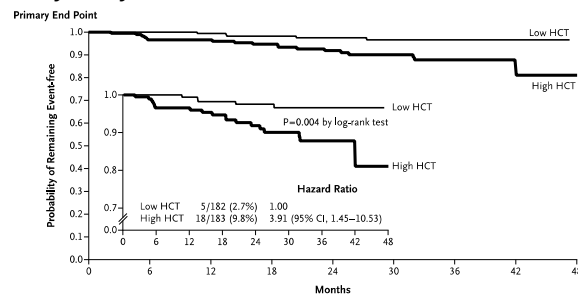
Polycythemie	Trombocytose
✓ Hypoxie ✓ Longlijden ✓ Hoogtestage ✓ CO intoxicatie ✓ Roken	✓ Inflammatie ✓ Chronisch inflammatoir lijden ✓ Postoperatief
✓ Maligniteiten (EPO producerend)	✓ Ijzerdeficiëntie
✓ Renaal lijden (polycystose)	✓ postsplenectomie
✓ EPO	✓ Roken

PV en ET risico's

- Trombo-embolische complicaties (veneus/arterieel)
- Bloedingscomplicaties: indien trombocyten $>1 \times 10^6/\mu\text{L}$ (verworven VWD)
- Erythromelalgie
 - Obstructie van arteriële vaten in acra
 - Roodheid en brandende pijn
- Secundaire myelofibrose
- Leukemische evolutie

PV behandeling

- Aderlatingen (standaard) of hydroxycarbamide
 - Hct <45% !!

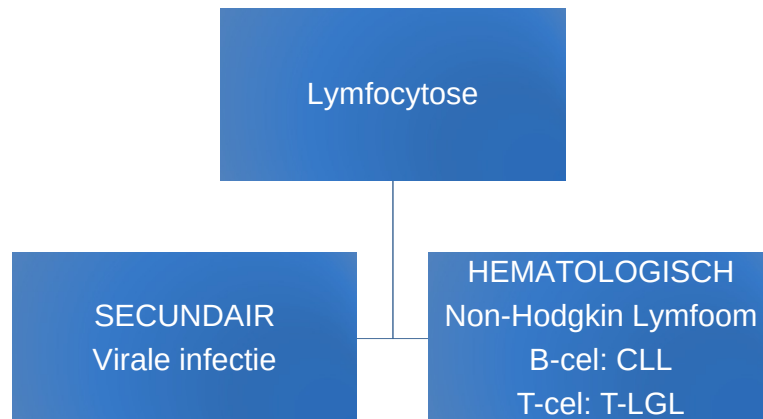


- Tromboseprofylaxe: salicylaat
- Ijzer niet suppleren
- Cardiovasculaire risicofactoren!!
- Toekomst: JAK inhibitoren (nu reeds voor PMF)

ET behandeling

- Tromboseprofylaxe: salicylaat!
- ET: hydroxycarbamide *indien hoog tromboserisico*
 - >60j
 - voorgeschiedenis van trombose
 - trombocyten $>1,5 \times 10^{**6}/\mu\text{L}$
 - doel: trombocyten (hoog) normaal
- Cardiovasculaire risicofactoren!!

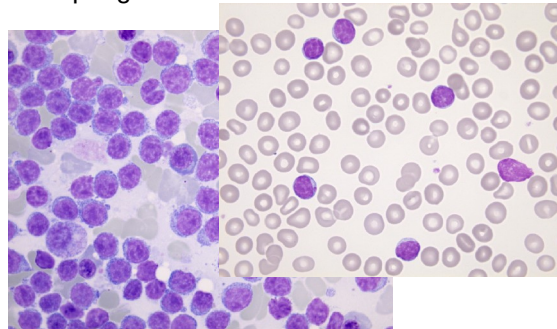
Lymfocytose “rechtsverschuiving”



- ✓ CAVE relatieve lymfocytose
- ✓ Immuunfenotypering: klonaliteit?

Chronische Lymfatische Leukemie

- Lymfocytose
 - Indien B-cellen <5000/ μ L en geen klieren: Monoclonal B-cell Lymphocytosis (MBL)
 - Indien B-cellen <5000/ μ L en klieren: Small Lymphocytic Lymphoma
 - Indien B-cellen >5000/ μ L: CLL
- Kleine, monotone lymfocyten met dens chromatine
- ‘Gumprechtse schaduwen’ = kapot gestreken CLL cellen
- Immuunfenotypering:
CD5+, CD23+



CLL benadering

- CLL = indolent B-cel non-Hodgkin's lymfoom
- Diagnose ≠ behandeling
 - Goed behandelbaar, niet te genezen (itt agressieve NHL/Hodgkin)
- Behandelindicaties:
 - Symptomen
 - Adenopathieën/organomegalie indien volumineus/hinderend
 - Anemie/trombopenie
 - Snel evolutieve leucocytose (verdubbeling over 3 maand)
- Watchfull waiting indien geen behandelindicatie

CLL follow-up

- Klinisch en bloedonderzoek om 3-6 maanden
- Monoclonal B-cell Lymphocytosis (MBL)
 - Risico op evolutie naar CLL
 - Indien B-cellen <500/μL: niet verhoogd
 - Indien B-cellen >500/μL: 1-2% per jaar
 - Follow-up @12m indien B-cellen >500/μL, indien <500/μL geen systematische follow-up aangewezen

Casus 6: trombopenie

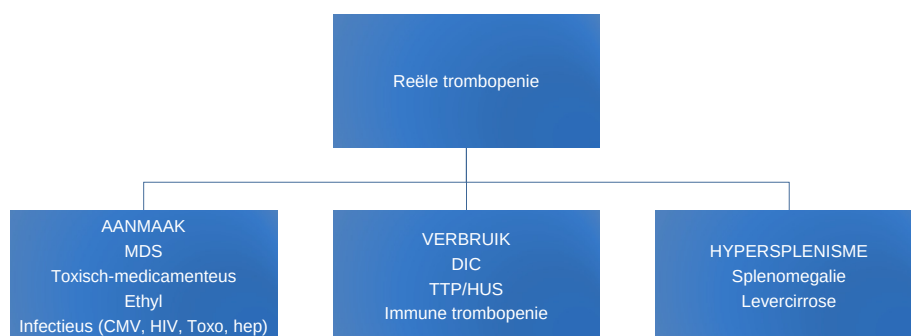
- Vrouw 22j, spontane bloedingsneiging → labo: trombopenie
- VG: ziekte van Kawasaki
- Medicatie: nihil.
- Usus: nihil
- Anamnese: futloos sinds weken (examens), geen infectieuze klachten, systeemanamnese negatief
- KO: petechiën, geen adenopathieën, geen splenomegalie

Hemoglobine	15.2	g/dl
Hematocriet	0.45	ratio
Rode bloedcellen	5.02	10.E12/l
MCV	90.5	fl
MCH	30.3	pg
MCHC	33.5	g/dl
Bloedplaatjes	- 7	10.E9/l
Witte bloedcellen	5.3	10.E9/l
Neutrofielen	48	%
Eosinofielen	4	%
Basofielen	1	%
Lymfocyten	40	%
Monocyten	8	%

Pseudotrombopenie

- In vitro fenomeen door EDTA , geen bloedingsneiging
- EDTA → configuratiewijziging GPIIb/IIIa → expositie antigene determinanten op trombocyten
- 0,1% populatie heeft antistoffen tegen deze antigenen
- → aggregatie trombocyten
- Celteller interpreteert foutief als leuco of erythrocyten
- Te beoordelen dmv citraat/heparine tube of microscopie

Reële trombopenie



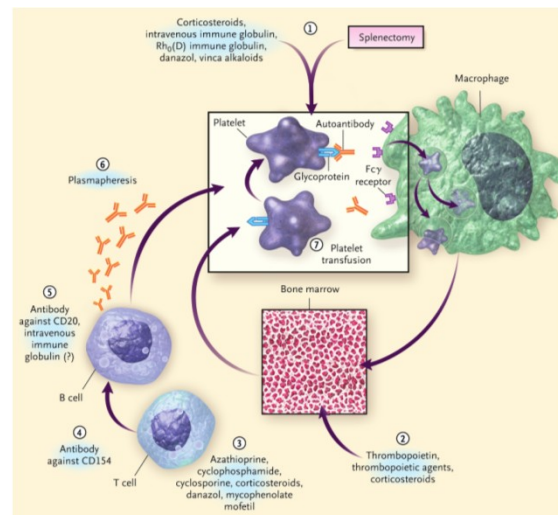
Immuun Trombopenie “ITP”

- Stadium
 - Acuut of “newly diagnosed” (<3m)
 - Persisterend (3-12m): spontane resolutie mogelijk
 - Chronisch (>12m)
- Primair = idiopathisch (80%)
- Secundair (20%)
 - Lymfoom
 - SLE
 - Infecties: HIV, hepC, H.pylori
 - Antifosfolipidensyndroom
 - CVID (hypogammaglobulinemie)
- Diagnose per exclusionem

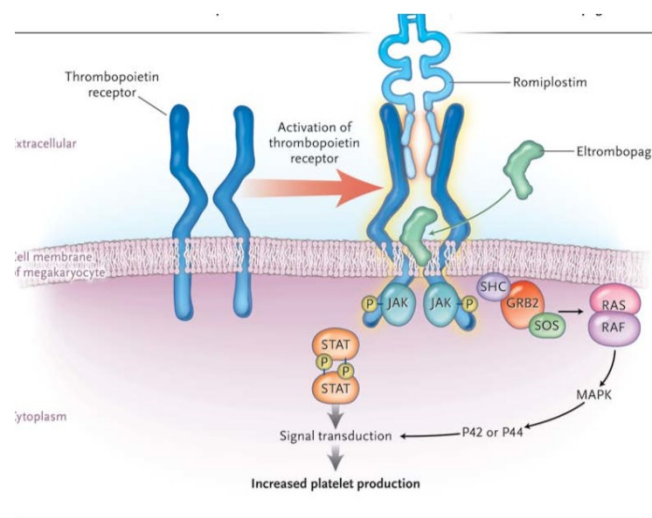
Immuun Trombopenie “ITP”

- Behandeling indien:
 - Symptomatisch
 - Trombocyten <30000/microliter
- 1ste lijn: steroïden (+/- IVIG)
- 2de lijn: splenectomie
- 3de lijn: TPO-R agonisten: ITP = verbruik + aanmaak
 - Romiplostim
 - Eltrombopag

ITP = verbruik EN aanmaakstoornis



TPO-receptoragonisten

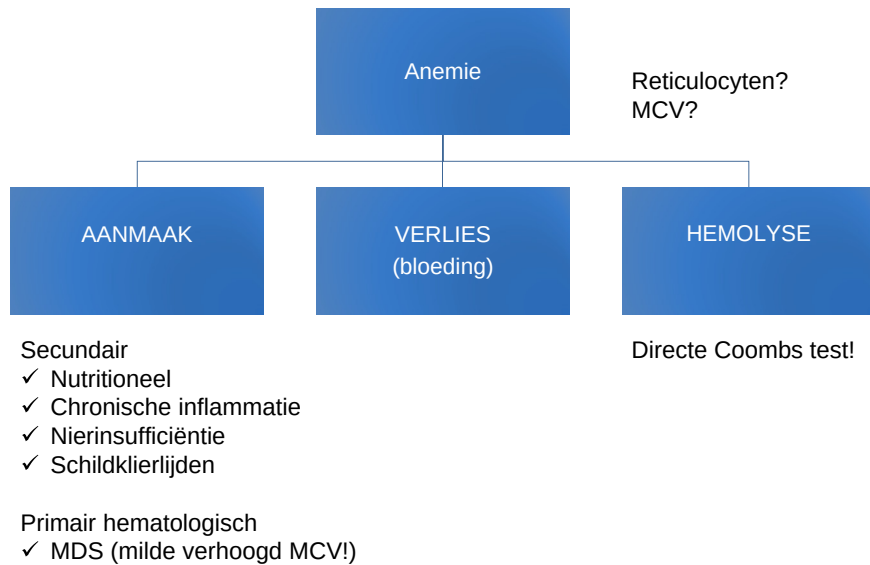


Casus 7: anemie

- Man 72j, verminderde inspanningstolerantie sinds maanden
→ labo: anemie
- VG: CVA
- Medicatie: Persantine; Lisinopril; Lansoprazole; Plavix
- Usus: ethyl -
- Anamnese: geen specifieke klachten
- KO: anemisch voorkomen, geen adenopathieën, geen HSM

Hemoglobine	- 9.2	g/dl
Hematocriet	- 0.27	ratio
Rode bloedcellen	- 2.49	10.E12/l
MCV	+ 108.9	fl
MCH	+ 37.1	pg
MCHC	34.1	g/dl
Bloedplaatjes	354	10.E9/l
Witte bloedcellen	8.5	10.E9/l
Neutrofielen	75	%
Eosinofielen	0	%
Basofielen	1	%
Lymfocyten	15	%
Monocyten	10	%
Reticulocyten	1.9	/ 100 RBC
Serumijzer	+ 196	µg/dl
IJzerbindingscapaciteit	- 214	µg/dl
Unsaturated IBC	18	µg/dl
Saturatie	+ 92	%
Ferritine	+ 654.7	µg/L
LDH	365	U/L

Anemie

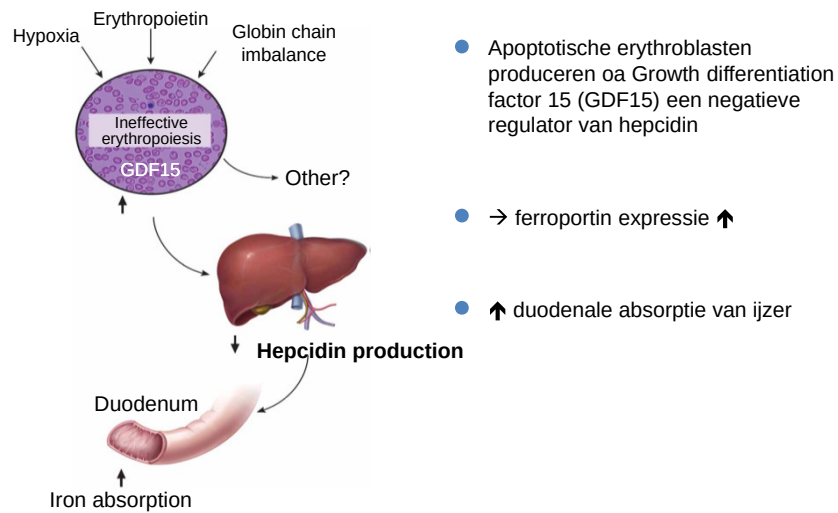


MDS

- Ineffectieve hematopoïese, vooral erythropoïese
- Laag-risico vs Hoog-risico (risico op transformatie AML)
 - Cytogenetica
 - Blastenpercentage
 - Graad cytopenie

“IPSS”

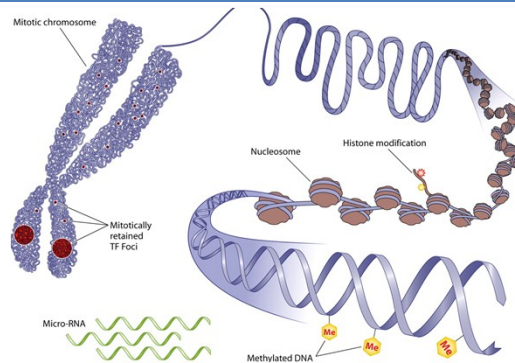
Ineffectieve erythropoïese en ijzerstapeling



MDS benadering

- Laag-risico: risico = complicaties van cytopenie
 - Behandeling indien symptomatische/ernstige cytopenie
 - Transfusies
 - EPO
 - Lenalidomide
- Hoog-risico: risico = transformatie naar AML
 - Jong: alloSCT
 - Oud: hypomethylerende middelen (Vidaza)

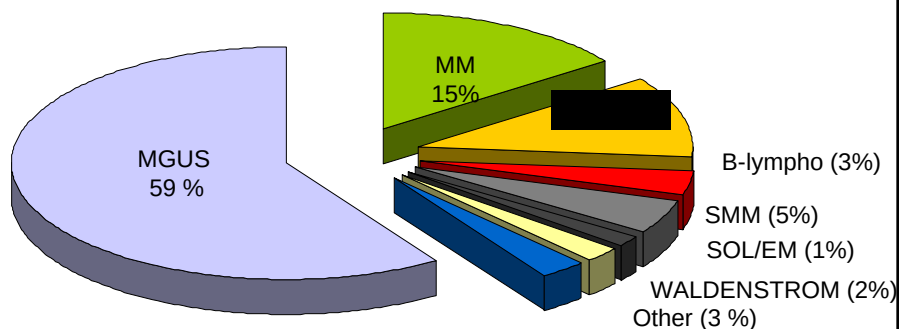
DNA methylatie



- DNA methylatie = epigenetisch fenomeen
- Hypermethylatie van tumor suppressor genen → silencing
- Hypomethylerende middelen: methylatie terugdringen
- Azacytidine (Vidaza) 1ste keus behandeling voor oudere ptn met hoog-risico MDS

Paraproteïne

- Prevalentie neemt toe met leeftijd (8% bij 80+)
- Manifestatie van onderliggende beenmergaandoening?



Paraproteine

IgG/IgA/vrije kappa/lambda

- Multipel Myeloom (MM)
- AL amyloidose
- Solitair plasmocytoom
- POEMS syndroom
- Smouldering MM
- MGUS

IgM

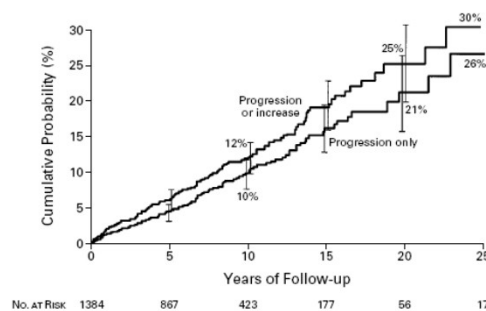
- Waldenström
- Andere B-NHL
- Adenopathieën?
- Splenomegalie?
- Symptomen?
- MGUS

Multipel Myeloom en “CRAB”

- Diagnose indien paraproteïne/plasmacellen BM
+
- CRAB = cardinale symptomen van het MM
 - Hypercalcemia
 - Renal insufficiency
 - Anaemia
 - Bone lesions
- Indien geen CRAB/symptomatologie
 - MGUS indien paraproteïne <30g/L en BM plasmacellen <10%
 - SMM indien paraproteïne >30g/L en/of BM plasmacellen >10%

MGUS/SMM

- Geen behandelindicatie
- Levenslange follow-up:
 - Jaarlijks risico op evolutie gemiddeld 1%
 - Risico houdt aan over tijd

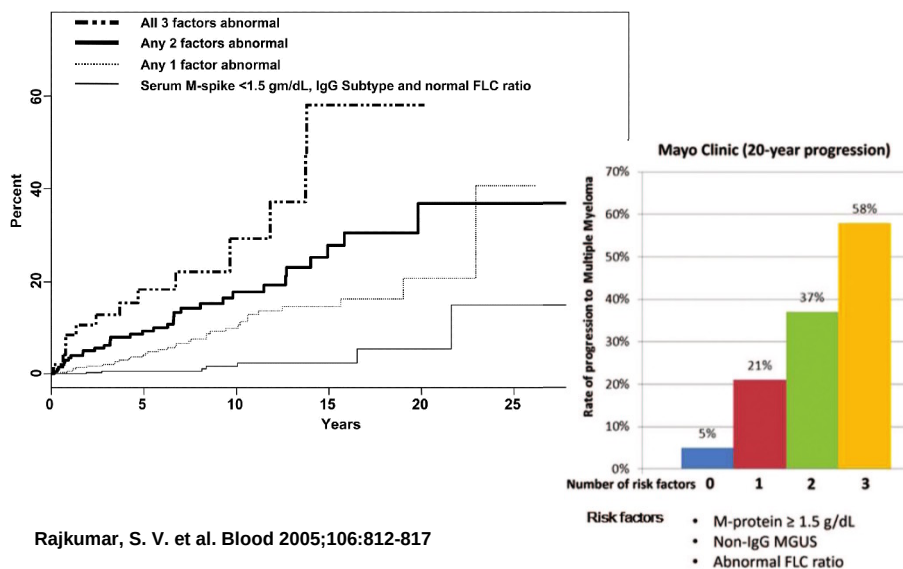


MGUS prognostische factoren

- Concentratie paraproteïne bij diagnose (>15g/L vs <15g/L)
- Type paraproteïne (IGA/IgM vs IgG)
- Verhouding vrije lichte ketens serum (abn vs normaal)

➔ Prognostisch model

Figure 3. Risk of progression of MGUS to myeloma or related disorder using a risk-stratification model that incorporates the FLC ratio and the size and type of the serum monoclonal protein



MGUS follow-up

- Bloedonderzoek: compleet, formule, calcium, kreatinine, eiwit elektroforese (FLC)
- Bijkomend onderzoek op indicatie
- Jaar 1 @ 3m, 6m, 12m
- Indien geen evolutie nadien @ 12m
- Levenslang!