

3^e Albert Schweitzer Anemie symposium, 3 juli 2013

Workshop

Macrocytaire anemie

Jürgen Riedl, klinisch chemicus

Jolanda Droogendijk, internist-hematoloog

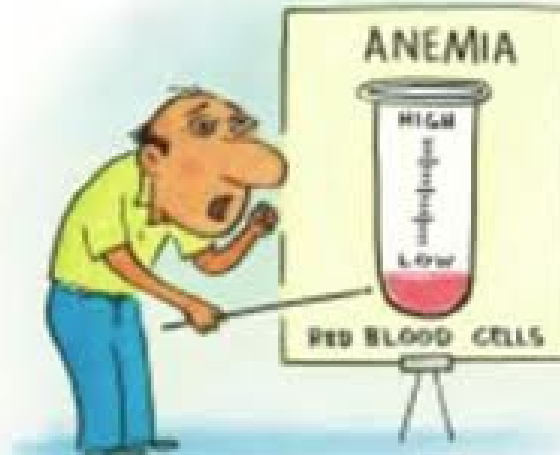
**Albert
Schweitzer**
ziekenhuis



Macrocytaire anemie

Inhoud

- Inleiding
 - Definitie
 - Pathofysiologie
- Casus 1
- Casus 2
- Casus 3
- Differentiaal diagnose
- Take home messages
- Vragen



Vraag 1

Wie is dit?

1. Een beroemd hematoloog.



2. De uitvinder van de microscoop.

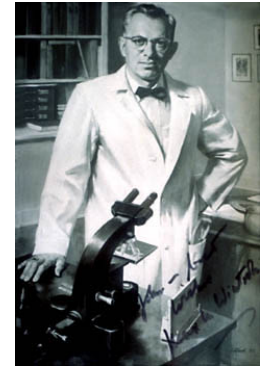


Antwoord 1



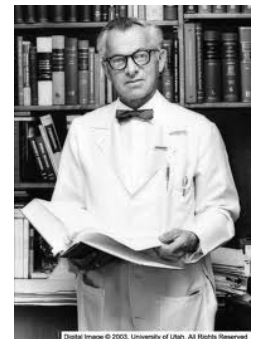
Wie is dit? Een beroemd hematoloog.

Maxwell Myer Wintrobe (1901-1986)



“Anemia. Classification and treatment on the basis of differences in the average volume and hemoglobin content of red corpuscles.”
Arch Intern Med. 1934;54:256-80

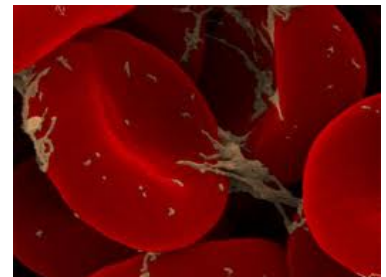
Dr. Wintrobe classified anemia morphologically as microcytic, normocytic, or macrocytic.



Macrocytaire anemie

PAGAS = Project of Anemia analysis from the General practitioner to the Albert Schweitzer hospital

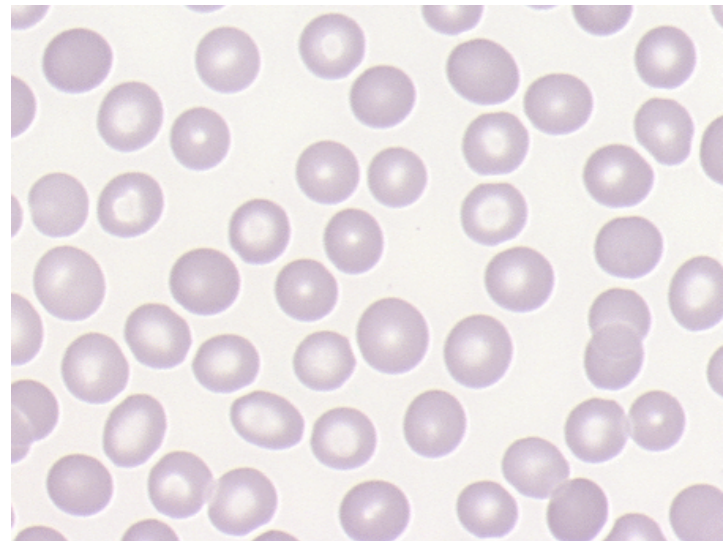
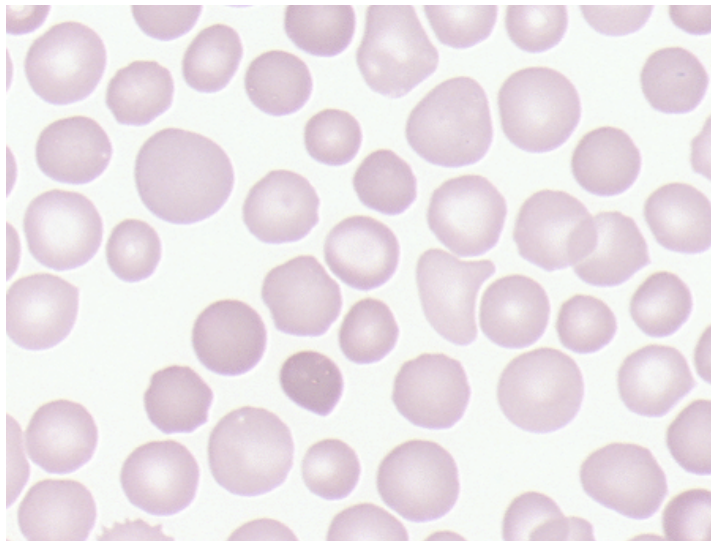
- 2008-2009:
 - 818 patiënten met een nieuwe anemie binnen PAGAS
 - 63 huisartsen
 - Microcytaire anemie: 86 patiënten (10.5%)
Normocytaire anemie: 670 patiënten (81.9%)
Macrocytaire anemie: 62 patiënten (7.6%)
→ 3.8% per jaar



Definitie

Macrocytaire anemie:

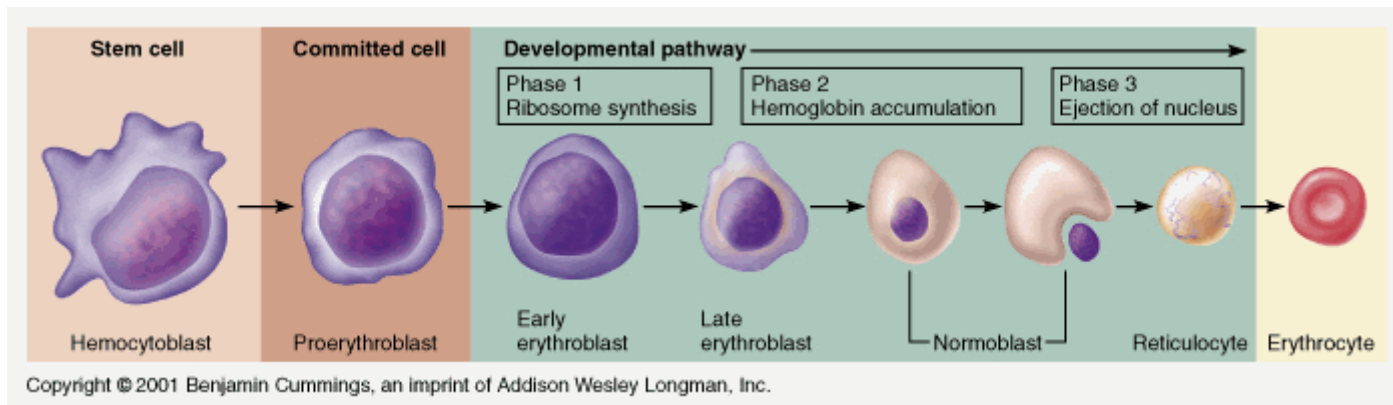
- Mean corpuscular volume (MCV) >100 fL



Bij de uitrijping van een erythroblast worden in principe bij elke celdeling de dochtercellen kleiner

Imbalans tussen cytoplasmatische en nucleaire maturatie

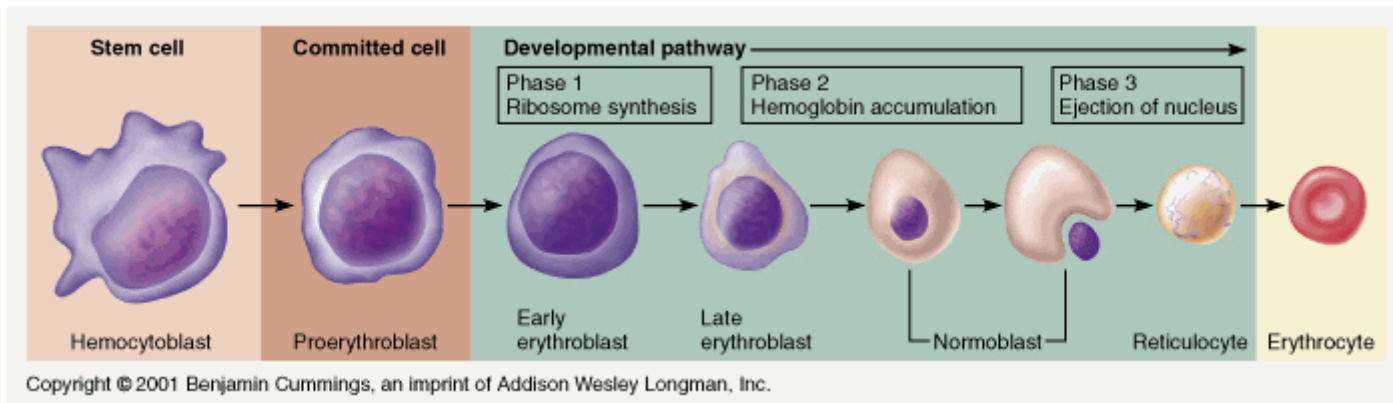
Kerndelingen stoppen wanneer het intracellulaire Hb een kritieke hoogte bereikt



Macrocytose:

- Indien kernmaturing is vertraagd (door bv defect in DNA-synthese)
- Indien de cytoplasmatische maturing is versneld (door bv verhoogde erythropoetine activiteit)

Erythrocyten bereiken eerder kritieke Hb-concentratie en ondergaan minder celdelingen waardoor ze groter blijven



Casus 1

Vrouw, 62 jaar

RvK: duizelig, suf



VG: atriumfibrilleren, hypertensie, adipositas, erysipelas, diabetes mellitus type II

A: vorige week atriumfibrilleren bij de huisarts gediagnosticeerd
waarvoor acenocoumarol en B-blokker
Sinds enkele dagen zwarte ontlasting

Med: acenocoumarol, metoprolol, metformine, co-diovan, enalapril,
felodipine, simvastatine, furosemide

Casus 1

LO:

Matig zieke, bleke, adipeuze vrouw.

RR:100/55mmHg, pols:120/min. AH: 30/min, Sat:100%+5LO2,
T:36.4 °C

Over hart en longen geen bijzonderheden

Abd: zeer adipeus, navel breuk sinds zes maanden,
NP, WT, soepel, geen drukpijn

Extremiteiten: oedeem bdz

RT: niet pijnlijk, ampul vol met faeces, geen bloed aan
de handschoen



Casus 1

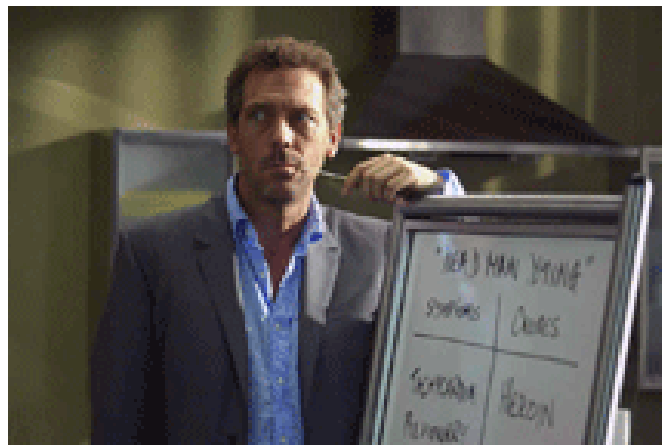
Laboratoriumonderzoek

(7.5 - 10.0 mmol/L	Hemoglobine	4.4	L
(0.36 - 0.47 L/L	Hematocriet	0.22	L
(80 - 100 fL	MCV	107	H
(4.20 - 5.40 10e12/L	Erytrocyten	2.10	L
(0.0 - 2.5 %	Reticulocyten		
(11.0 - 16.0 %	RDW	22.0	H
(- fmol	Ret-He		
(0.3 - 2.0 g/L	Haptoglobine		
(130 - 700 pmol/L	vitamine B12		
(5 - nmol/L	foliumzuur		
(-	STFR/log ferritine		
(20 - 150 ug/L	Ferritine	145	
(10 - 25 umol/L	IJzer		
(1.3 - 5.5 mg/L	transferrine receptor		
(2.00 - 3.60 g/L	Transferrine	3.03	
(45 - 80 umol/L	TIJBC		
(20 - 50 %	Verzadigingspercentage		
(150 - 400 10e9/L	Trombocyten	191	
(- 32 sec	APTT	23	
(8 - 11 sec	Protrombinetijd	15	H
(2.0 - 4.0 g/L	Fibrinogeen		
(- INR	PT-INR		
(4.3 - 10.0 10e9/L	Leukocyten	7.7	

(45 - 84 umol/L	Creatinine	162	H
(60 - mL/min	MDRD (e-GFR) vrouw	28	L
(2.5 - 6.4 mmol/L	Ureum	28.3	H
(135 - 145 mmol/L	Natrium	137	
(3.5 - 5.0 mmol/L	Kalium	4.3	
(96 - 107 mmol/L	Chloor	103	
(8 - 16 mmol/L	Anion gap	10	
(2.20 - 2.65 mmol/L	Calcium	2.18	L
(0.80 - 1.40 mmol/L	Fosfaat	1.71	H
(0.70 - 1.05 mmol/L	Magnesium	1.04	
(60 - 80 g/L	Totaal eiwit	62	
(35 - 50 g/L	Albumine	36	
(- 17 umol/L	Bilirubine	10	
(- 35 E/L	Gamma GT	415	H
(- 120 E/L	Alkalische fosfatase	69	
(- 170 E/L	CK		
(- 31 E/L	ASAT	114	H
(- 31 E/L	ALAT	56	H
(- 450 E/L	LD	511	H
(1 - 35 E/L	Pancreas amylase		

Casus 1

62-jarige vrouw met een macrocytaire anemie



Uw differentiaal diagnose?

Casus 1

Macrocytaire anemie, uw differentiaal diagnose?

1. Vitamine B12 en/of foliumzuurdeficiëntie
2. Alcoholabusus
3. IJzergebrek
4. Renale anemie
5. Hemolyse
6. Metformine gebruik



Aanvullend onderzoek?

Casus 1

Therapie:

- gefiltreerde erythrocyten, tno staken acenocoumarol

Aanvullend onderzoek:

Anamnese: alcohol: tot 6 eenheden per dag

(	130	-	700 pmol/L	vitamine B12	713	H*
(	5	-	nmol/L	foliumzuur	12	

Gastroscoopie en colonoscopie: geen bloedingsbron

Videocapsule (poliklinisch): geen bloedingsbron

Casus 1

Poliklinisch beloop na 1 week:

Hematologie/serologie			
(7.5 - 10.0 mmol/L	Hemoglobine	6.3	L
(0.36 - 0.47 L/L	Hematocriet	0.35	L
(80 - 100 fL	MCV	94	
(4.20 - 5.40 10e12/L	Erythrocyten	3.77	L
(11.0 - 16.0 %	RDW	18.1	H
(20 - 150 ug/L	Ferritine	17	L
(150 - 400 10e9/L	Trombocyten	284	
(4.3 - 10.0 10e9/L	Leukocyten	9.3	

Actie?

Casus 1

Poliklinisch beloop na 5 maanden:

Hematologie/serologie			
(	7.5 - 10.0 mmol/L	Hemoglobine	9.2
(	0.36 - 0.47 L/L	Hematocriet	0.47
(	80 - 100 fL	MCV	104 H
(	11.0 - 16.0 %	RDW	19.6 H
(	20 - 150 ug/L	Ferritine	71

Casus 1

Conclusie:

Macrocytaire anemie veroorzaakt door alcoholabusus zonder aantoonbare vitamine B12 of foliumzuur deficiëntie.

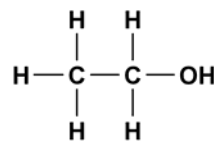
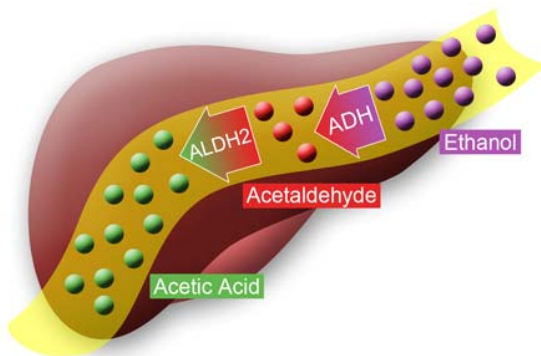
Tevens (verdenking) bovenste tractus digestivusbloeding met daaropvolgend ferriprievige anemie component.



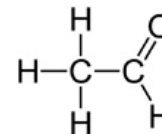
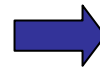
Casus 1

Alcohol & macrocytaire anemie:

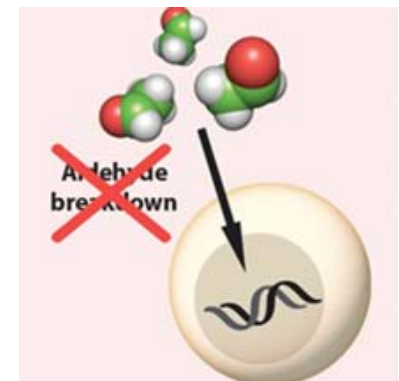
- Macrocytair bloedbeeld loopt vooruit op anemie
- Direct toxisch effect op beenmerg
- Indirect effect door oa slechte voedingstoestand (oa foliumzuurdeficiëntie)
- Verhoogde hoeveelheid acetaldehyde
- Invloed op foliumzuur metabolisme; vermindert absorptie vanuit dieet



ethanol

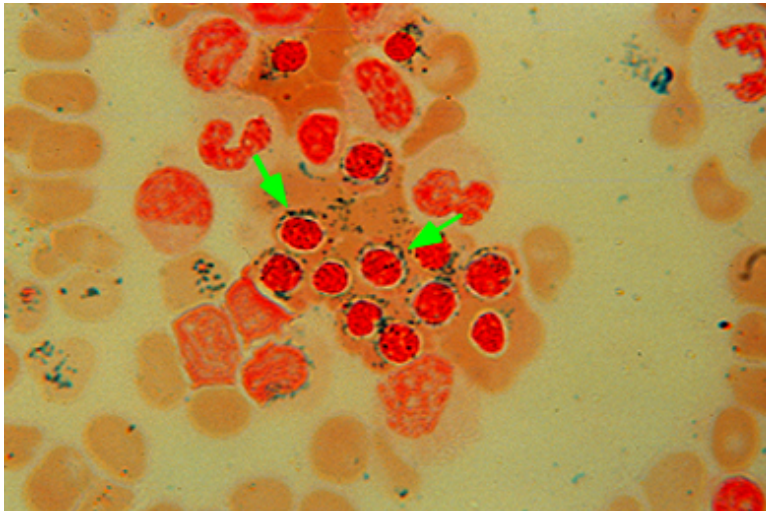


acetaldehyde

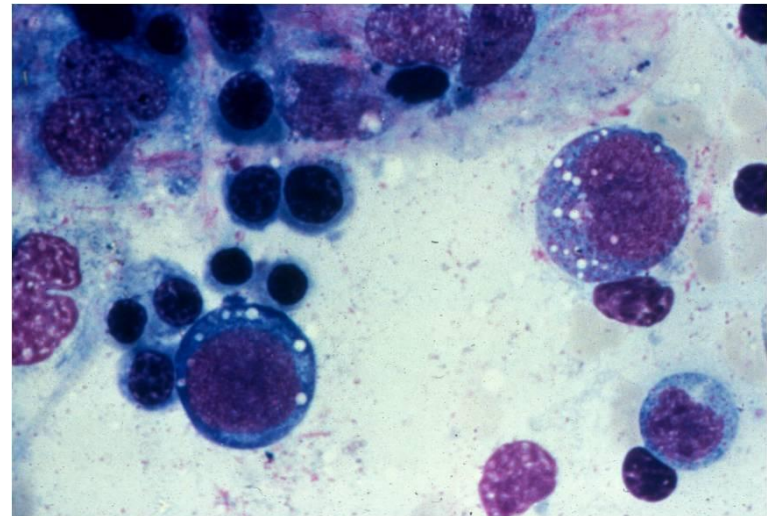


Alcohol & beenmerg

Geen indicatie voor beenmergpunctie; indien wel een beenmergpunctie verricht zou worden:



ringsideroblasten



vacuolisatie

PAGAS-populatie

- 190 patiënten met macrocytaire anemie in afgelopen 6 jaar (2007 t/m 2012):
- 27 patiënten met gedocumenteerd alcoholprobleem (14%)



Vraag 2

Hoe lang duurt het voordat het MCV normaliseert na het staken van de alcohol?

1. 2-4 weken
2. 2-4 maanden



Vraag 2

Hoe lang duurt het voordat het MCV normaliseert na het staken van de alcohol?

1. 2-4 maanden



Casus 2

Vrouw, 81 jaar

RvK: algehele malaise

VG: hypertensie, hypercholesterolemie, matige aortaklepstenose, atriumfibrilleren

A: Sinds een aantal weken misselijk en braken. Tevens duizelig.
Geen pijn op de borst.

Intoxicaties: 2^E alcohol/dag, sinds enkele maanden niet meer

Med: simvastatine, atenolol, micardis, hydrochloortiazide, acenocoumarol, digoxine

Casus 2

Lichamelijk onderzoek:

Niet acuut ziek

RR: 135/61 mmHg, Pols: 55 /min. Ademfrequentie: 23 /min.

Saturatie: 97 % Temperatuur: 37.2 °C Gewicht: +/- 65 kg.

HH: CVD niet verhoogd, wat droge tong

Cor: S1S2 systolische soufflé gr II/VI pm 2de ICRR hoorbaar over alle ostia.

Pulm: VAG, gb

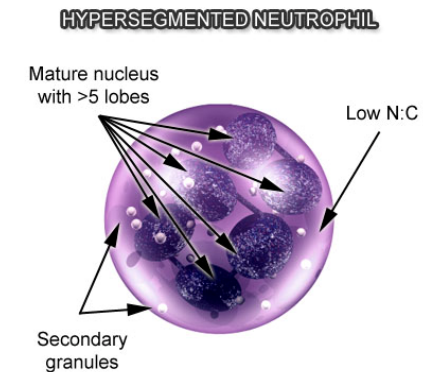
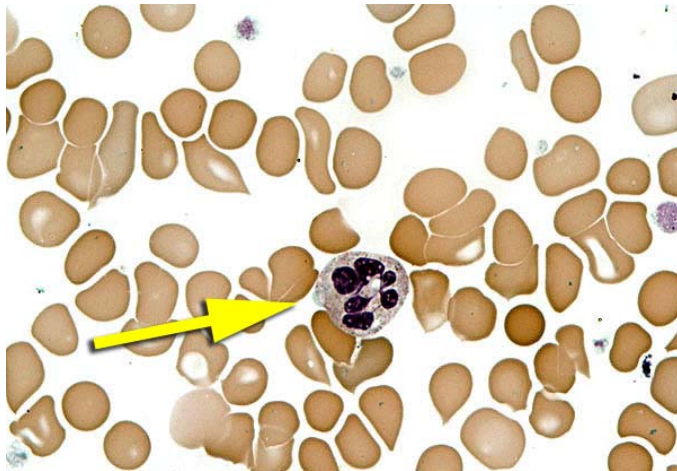
Abd: soepel, np, wt, lever en milt niet palpabel

Extr: pitting oedeem bdz., warm.



Casus 2

Hematologie/serologie			
(7.5 - 10.0 mmol/L	Hemoglobine	7.1	L
(0.36 - 0.47 L/L	Hematocriet	0.31	L
(80 - 100 fL	MCV	116	H
(4.20 - 5.40 10e12/L	Erythrocyten	2.67	L
(0.0 - 2.5 %	Reticulocyten	1.7	
(11.0 - 16.0 %	RDW	16.4	H



Casus 2

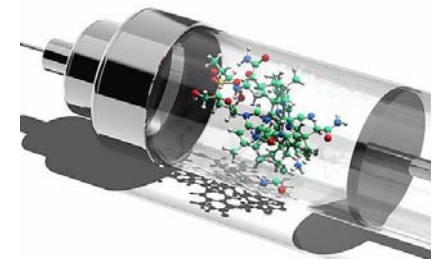
Aanvullend onderzoek

{	130 - 700 pmol/L	vitamine B12	< 111	L*
{	5 - nmol/L	foliumzuur	17	

Geen antilichamen tegen intrinsic factor of pariëtale cellen
aantoonbaar

Conclusie: Vitamine B12-deficiëntie

Therapie: Vitamine B12-suppletie



Vraag 3

Dieet-advies?

1.



2.



Vraag 3

Dieet-advies?

1.



Vraag 3

Dieet-advies?

1.

Vitamin B₁₂

Food sources of
vitamin B₁₂:

Eggs, meat, poultry,
shellfish, milk and
milk products



2.

Vitamin B₉ Folate

Food sources of folate include beans and legumes,
citrus fruits and juices, whole grains, dark green
leafy vegetables, poultry,
pork, shellfish and liver



Vraag 3



Vraag 4

Waar wordt vitamine B12 opgenomen?

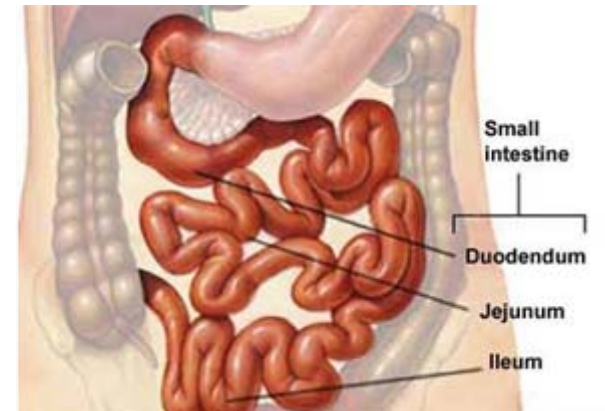
1. Duodenum



2. Jejunum



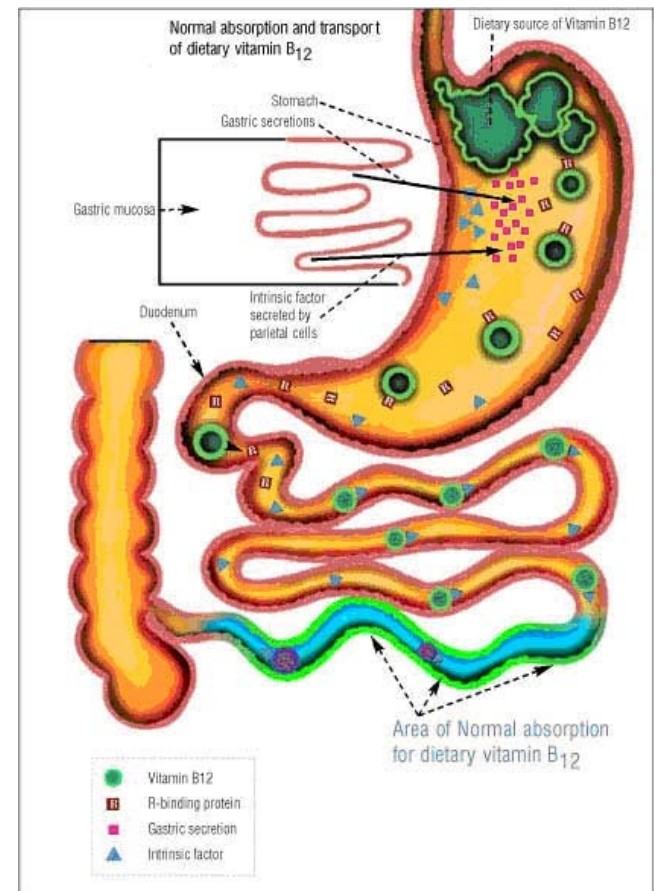
3. Ileum



Vraag 4

Waar wordt vitamine B12 opgenomen?

Terminale ileum



Vraag 5

Hoeveel vitamine B12 hebben wij op voorraad in ons lichaam?

1. 12-28 mg



2. 2-5 mg



Vraag 5

Hoeveel vitamine B12 hebben wij op voorraad in ons lichaam?

→ 2-5 mg



(jaren)

- Opslag voornamelijk in de lever
- Dagelijkse behoefte: 1-5 microgram



Foliumzuur:

- 12-28 mg in voorraad (weken)
- Dagelijkse behoefte: 50-100 microgram

Vitamine B12 deficiëntie

Vitamine B12- deficiëntie

- 5% bij patiënt >65 jaar
- >10% bij patiënt >75 jaar

Symptomen

- Atrofische glossitis
- Breedbasisch gangpatroon
- Symptomen anemie
- Vaginale atrofie
- Icterus
- Persoonlijkheidsveranderingen
- Neurologische symptomen (parestesieën, geheugenverlies, neuropathie, etc.)



Oorzaken vitamine B12 deficiëntie

Auto-immuun:

- Pernicieuze anemie
 - Auto-antistof tegen intrinsic factor ca. 70% aantoonbaar
 - 2 types anti-IF antibody
 - Blokkade binding B12 aan IF
 - Blokkade B12/IF complex aan receptoren in ileum
- Atrofische gastritis
 - Auto-antistof tegen pariëtale cellen

Inadequate resorptie

- Chirurgie: gastrectomie, bariatrische chirurgie, ileumresectie of bypass
- Ziektes van ileum: IBD (Crohn), lymfoom, tbc, amyloid, post-radiatie
- Enteropathie: protein losing, chronische diarree, coeliac spruw
- Bacteriële overgroei
- Exocrien pancreas dysfunctie
- Medicatie: neomycine, metformine (10-25%), PPI

Deficiënt dieet

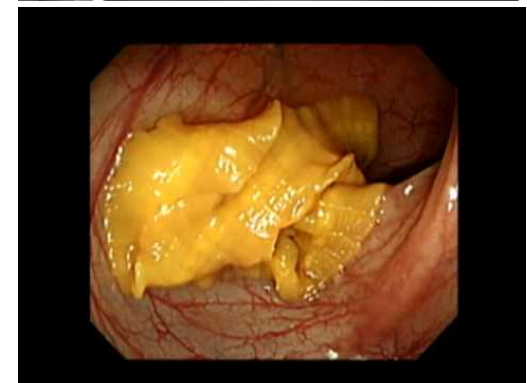
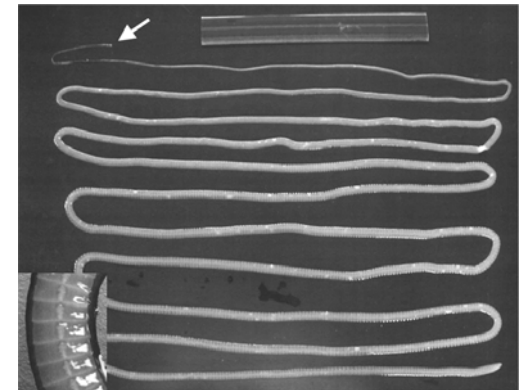
- Dieet: vegetarisch
- Alcoholisme

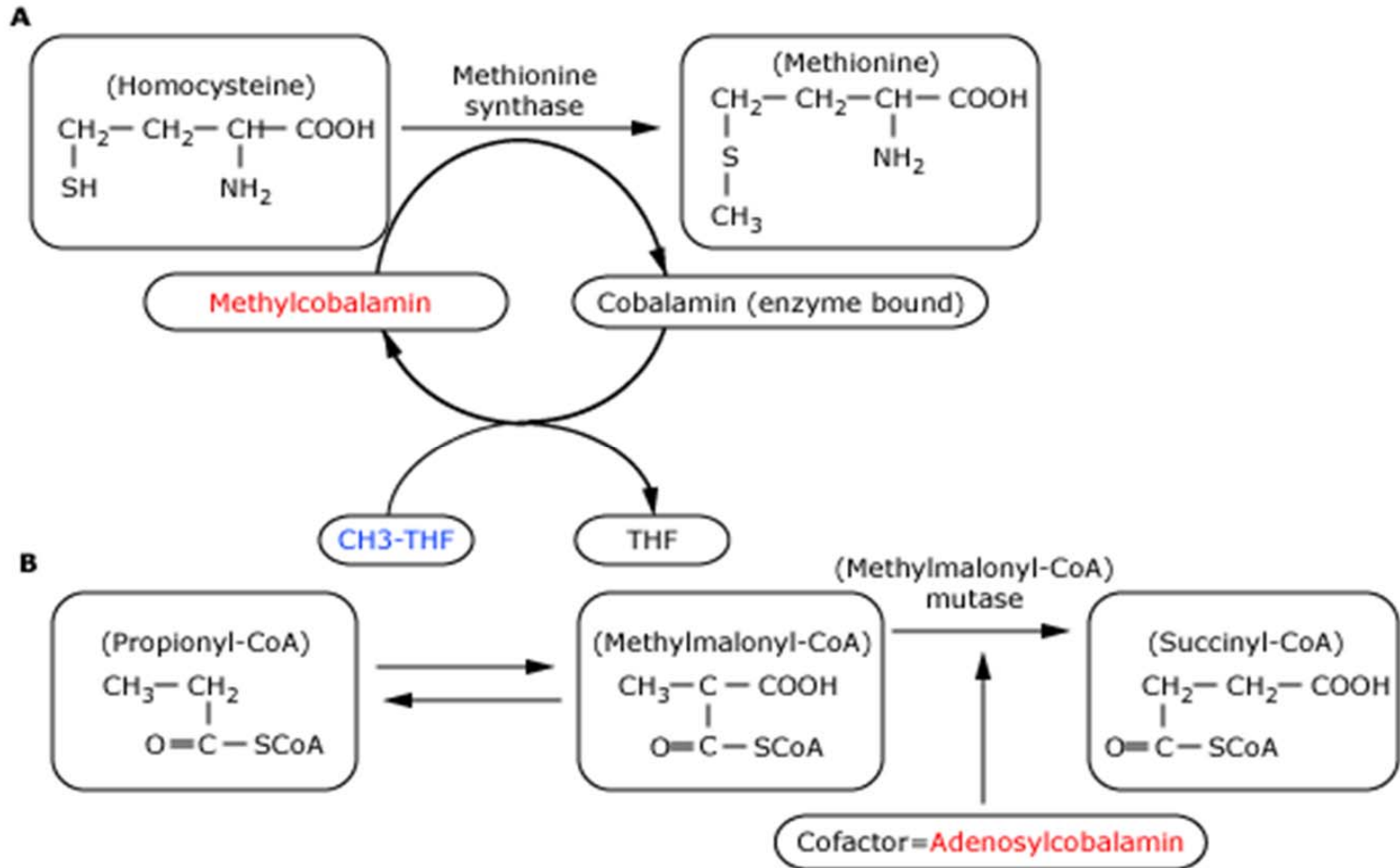
Infectieus

- Viraal (HIV), bacterieel (H. pylori)
- Vislintworm; diphyllbothrium

Erfelijk:

- Congenitale afwijking intrinsic factor
- transcobalamine II of IF-deficiëntie, verminderde uptake IF-B12 (juvenile megaloblastaire anemie)





Actief vitamine B12

Vitamine B12 is in bloed gebonden aan 2 transporteiwitten:

- Haptocorrine
- Transcobalamine II
 - Alleen B12 gebonden aan transcobalamine II kan in cellen opgenomen worden

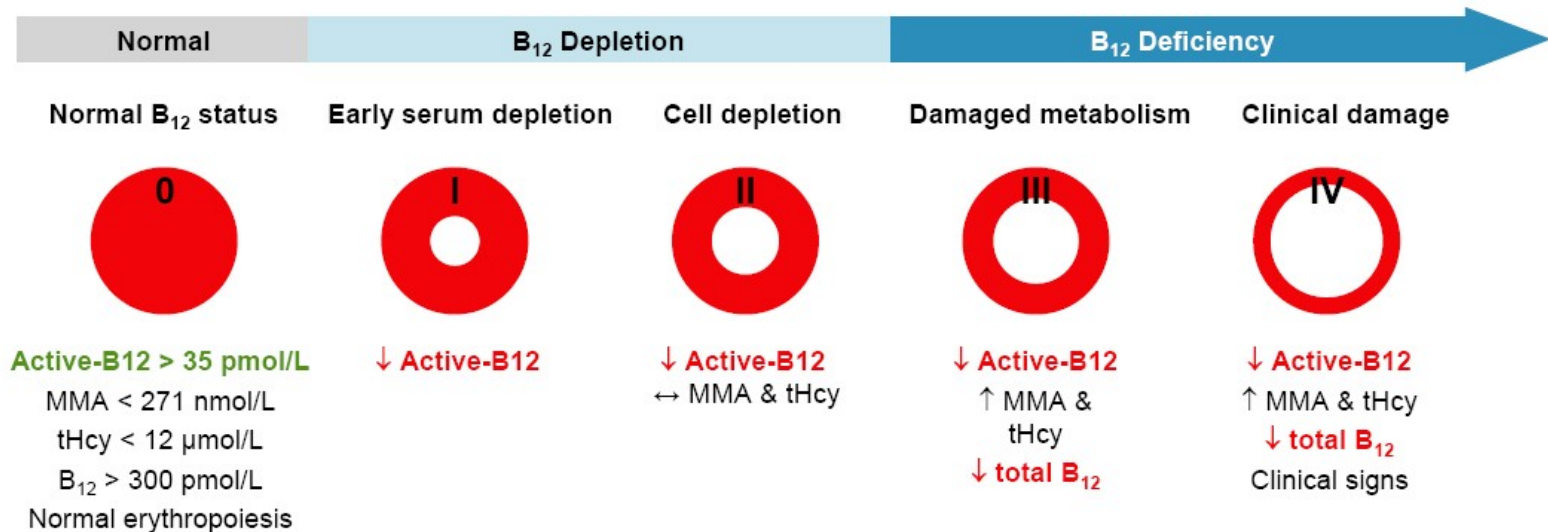
Actief vitamine B12:

- meet de fractie van B12 die in cellen kan worden opgenomen
- Actief B12 = holo-TC (holo-transcobalamine)
- Gezonde mensen actief B12: tussen 10-30% van B12; kan bij opnamestoornis anders liggen

▪

Actief vitamine B12

How vitamin B₁₂ deficiency develops (hypothesis)



Active-B12 levels react *early* in the process.

Extra casus

Vrouw, 17 jaar

RvK: anemie

VG: blanco

A: Sinds enkele maanden progressief moe, gewichtsverlies, dyspnoe d'effort.

Dieet: af en toe kipnuggets, eet pertinent geen groente of vlees. Soms kale pasta of brood. Geen alcohol.

LO: bleek, verder geen afwijkingen



Laboratoriumonderzoek

Bloedgroep/Transfusie	
Bloedgroep Rhesus	0 POS
Irregulaire antistofscreening	negatief
Directe Coombs	negatief
Hematologie/serologie	
(- 20 mm/uur	Bezinking 5
(7.5 - 10.0 mmol/L	Hemoglobine 4.1 L
(0.36 - 0.47 L/L	Hematocriet 0.19 L
(80 - 100 fL	MCV 120 H
(4.20 - 5.40 10e12/L	Erythrocyten 1.58 L
(0.0 - 2.5 %	Reticulocyten 1.0
(11.0 - 16.0 %	RDW 17.7 H
(0.3 - 2.0 g/L	Haptoglobine < 0.3 L
(130 - 700 pmol/L	vitamine B12 < 70 L*
(5 - nmol/L	foliumzuur 7
(20 - 150 ug/L	Ferritine 275 H
(150 - 400 10e9/L	Trombocyten 241
(- 32 sec	APTT
(8 - 11 sec	Protrombinetijd
(2.0 - 4.0 g/L	Fibrinogeen
(4.3 - 10.0 10e9/L	Leukocyten 5.5
(0.0 - 0.15 10e9/L	Basofielen < 0.1
(- 0.7 10e9/L	Eosinofielen < 0.1
(1.0 - 4.0 10e9/L	Lymfocyten 2.6
(1.8 - 7.3 10e9/L	Neutrofielen 2.8
(0.2 - 1.0 10e9/L	Monocyten 0.1 L
(0 - 1 %	Basofielen vervalt
(0 - 5 %	Eosinofielen vervalt
(0 - 5 %	Staven vervalt
(32 - 64 %	Segmenten vervalt
(24 - 58 %	Lymfocyten vervalt
(2 - 8 %	Monocyten vervalt
	Microplanie +
	Macroplanie + +
	Megalocyten + +
	Traandruppelcellen +
	Hypersegmentatie aanwezig

Klinische Chemie algemeen	
(45 - 84 umol/L	Creatinine 45
(2.5 - 6.4 mmol/L	Ureum 3.0
(135 - 145 mmol/L	Natrium 141
(3.5 - 5.0 mmol/L	Kalium 4.0
(2.20 - 2.65 mmol/L	Calcium 2.30
(0.80 - 1.40 mmol/L	Fosfaat 1.16
(60 - 80 g/L	Totaal eiwit 72
(35 - 50 g/L	Albumine 50
(- 17 umol/L	Bilirubine 34 H
(0 - 5 umol/L	Bilirubine direct 10 H
(- 35 E/L	Gamma GT 95 H
(- 254 E/L	Alkalische fosfatase 61
(- 31 E/L	ASAT 74 H
(- 31 E/L	ALAT 48 H
(- 450 E/L	LD 4336 H
(4.0 - 7.8 mmol/L	Glucose 5.7
Endocrinologie	
(0.4 - 4.0 mE/L	TSH 5.5 H
(10 - 22 pmol/L	vrij-T4 (nieuw) 15
Eiwitten en Merkers	
(0 - 10 mg/L	CRP 8
Verzendbepalingen	
(- 6 IU/mL	Anti intrinsic factor
(- 0.44 umol/L	Methylmalonzuur 0.44
	Antilich parietale cel
	Opsturen diverse bepalinZie Opm. *

Conclusie

Conclusie

Vitamine B12 deficiëntie door jarenlang eenzijdig dieet

NB: methylmalonzuur niet verhoogd

Therapie:

- Vitamine B12 suppletie



Beloop

Hematologie/serologie							
(	-	20 mm/uur	Bezinking				5
(	7.5 - 10.0	mmol/L	Hemoglobine	6.4	L	5.4	L 4.1
(	0.36 - 0.47	L/L	Hematocriet	0.35	L	0.31	L 0.19
(	80 - 100	fL	MCV	98		108	H 120
(	4.20 - 5.40	10e12/L	Erythrocyten	3.61	L	2.84	L 1.58
(	0.0 - 2.5	%	Reticulocyten				1.0
(	11.0 - 16.0	%	RDW	16.9	H	21.7	H 17.7
(	0.3 - 2.0	g/L	Haptoglobine	1.6			< 0.3 L
(	130 - 700	pmol/L	vitamine B12	> 1476	H	> 1476	H < 70 L*
(	5 -	nmol/L	foliumzuur	10			7
(	20 - 150	ug/L	Ferritine	35		99	275 H
(	10 - 25	umol/L	IJzer	7.4	L	6.3	L
(	150 - 400	10e9/L	Trombocyten	328		678	H 241
(	35 - 50	g/L	Albumine				50
(	-	17 umol/L	Bilirubine				34 H
(	0 -	5 umol/L	Bilirubine direct				10 H
(	-	35 E/L	Gamma GT		45	H	95 H
(	-	254 E/L	Alkalische fosfatase				61
(	-	31 E/L	ASAT		14		74 H
(	-	31 E/L	ALAT		13		48 H
(	-	450 E/L	LD	316		670 H	4336 H
(	1 -	35 E/L	Pancreas amylase		23		

Casus 3

Man, 61 jaar

RvK: afwijkende laboratoriumwaarden

VG: carpaal tunnel syndroom

A:

5 weken geleden last van neusverkoudheid gekregen met blijvende klachten van frontale sinuspijn. Antibioticakuur zonder effect. Geen koorts. Wel wisselend moe en bleek en snel blauwe plekken. Gewicht stabiel.

Med: geen

Casus 3

Lichamelijk onderzoek:

Niet zieke, bleke man.

HH: geen afwijkingen

Cor: S1S2 systolische soufflé apicaal gr. 2/6

Pulm: VAG bdz, geen bijgeluiden

Abd: normale peristaltiek, wisselend tympaan, geen
hepatosplenomegalie

Perifeer (oksels en liezen): geen pathologische lymfadenopathie.

Extr: slank, petechieën benen, gering pitting oedeem, ecchymose
linker enkel

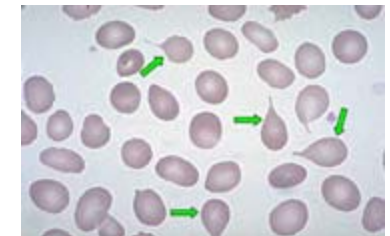
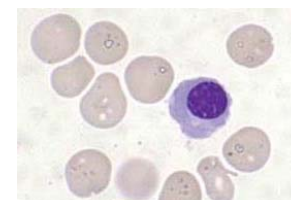
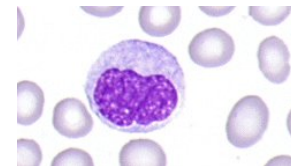
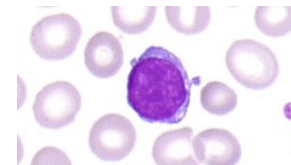
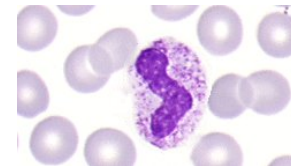


Casus 3

Laboratoriumonderzoek

(	-	25 mm/uur	Bezinking	< 5	
(	8.5 -	11.0 mmol/L	Hemoglobine	3.8	L
(	0.41 -	0.51 L/L	Hematocriet	0.18	L
(	80 -	100 fL	MCV	116	H
(	4.60 -	6.20 10e12/L	Erythrocyten	1.55	L
(	0.0 -	2.5 %	Reticulocyten	2.8	H
(	11.0 -	16.0 %	RDW	16.3	H

(	150 -	400 10e9/L	Trombocyten	< 4	L
		INR	PT-INR		
(	4.3 -	10.0 10e9/L	Leukocyten	2.9	L
(	0.0 -	0.15 10e9/L	Basofielen	n.t.b.	
(	-	0.7 10e9/L	Eosinofielen	n.t.b.	
(	1.0 -	4.0 10e9/L	Lymfocyten	n.t.b.	
(	1.8 -	7.3 10e9/L	Neutrofielen	n.t.b.	
(	0.2 -	1.0 10e9/L	Monocyten	n.t.b.	
(	0 -	1 %	Basofielen	0	
(	0 -	5 %	Eosinofielen	0	
(	0 -	5 %	Staven	1	
(	40 -	70 %	Segmenten	28	L
(	20 -	45 %	Lymfocyten	62	H
(	2 -	8 %	Monocyten	9	H
(	0 -	0 %	Myelocyten	1	H
(	-	0 /100LEUC	Erythroblasten	1	H
			Microplanie	+	
			Macroplanie	+	
			Polychromasie	+	
			Megalocyten	+	
			Traandruppelcellen	+	



Casus 3

Man, 61 jaar, pancytopenie met macrocytair bloedbeeld.

Differentiaal diagnose?

Aanvullend onderzoek?

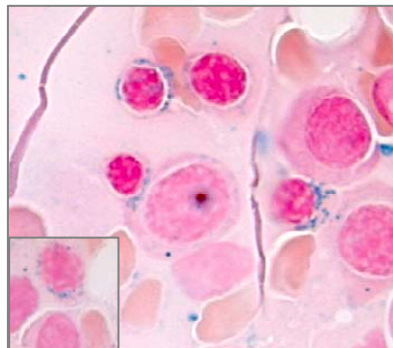
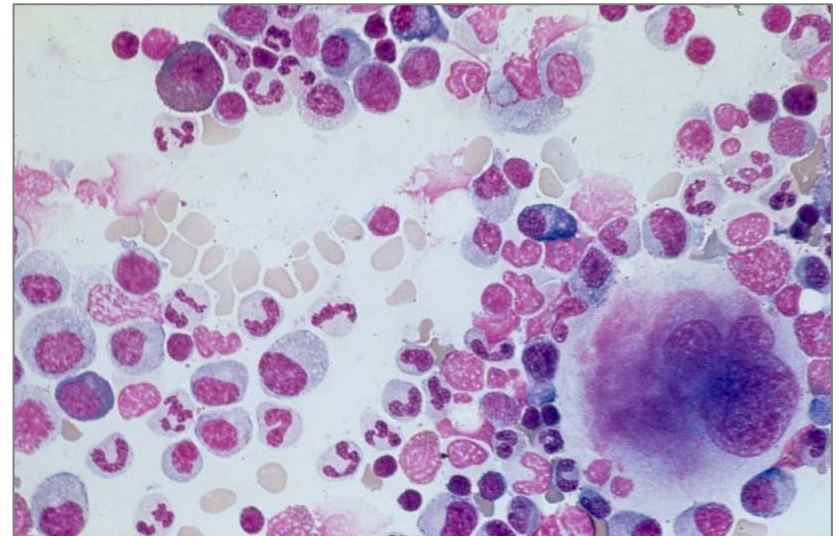
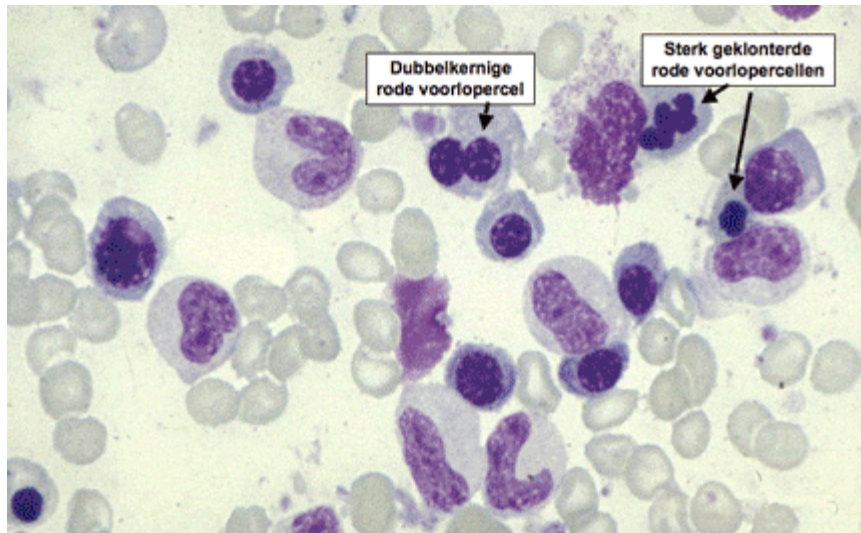


Casus 3

Aanvullend laboratoriumonderzoek

(	130	-	700	pmol/L	vitamine B12	211	
(	5	-		nmol/L	foliumzuur	34	
(		-			STFR/log ferritine	1.9	
(	25	-	250	ug/L	Ferritine	377	H
(	14	-	28	umol/L	IJzer	34.7	H
(	1.3	-	5.5	mg/L	transferrine receptor	4.9	
(	2.00	-	3.60	g/L	Transferrine	2.34	
(	45	-	80	umol/L	TIJBC	59	
(	20	-	60	%	Verzadigingspercentage	59	

Beenmergonderzoek



Casus 3

Diagnose:

Myelodysplastisch syndroom (MDS)

- Heterogene groep klonale beenmergaandoeningen gekenmerkt door cytopenieën
- Subgroep met progressie naar acute myeloïde leukemie
- Incidentie: 3.3-50 per 100.000
- Primair; onbekende etiologie
Secundair; beroepsmatige blootstelling aan benzeen, haarverf, roken, straling of status na radio/chemotherapie
- Diagnose:
 - Cytomorfologie: Dyserythropoïese, dysgranulopoïese, dysmegakaryopoïese
 - Cytogenetica: 50% genetische afwijkingen

WHO-classificatie (2008)

Peripheral blood and bone marrow findings in myelodysplastic syndromes (MDS)		
Disease	Blood findings	Bone marrow findings
Refractory cytopenias with unilineage dysplasia (RCUD) Refractory anaemia (RA); Refractory neutropenia (RN); Refractory thrombocytopenia (RT)	Unicytopenia or bicytopenia ¹ No or rare blasts (<1%) ²	Unilineage dysplasia: > 10% of the cells in one myeloid lineage < 5% blasts < 15% or erythroid precursors are ring sideroblasts
Refractory anaemia with ring sideroblasts (RARS)	Anaemia No blasts	>15% of erythroid precursors are ring sideroblasts Erythroid dysplasia only < 5% blasts
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	Cytopenia(s) No or rare blasts (<1%) ² No Auer rods <1x10 ⁹ /L monocytes	Dysplasia in > 10% of the cells in > two myeloid lineages (neutrophil and/or erythroid precursors and/or megakaryocytes) <5% blasts in marrow No Auer rods + 15% ring sideroblasts
Refractory anaemia with excess blasts-1 (RAEB-1)	Cytopenia(s) <5% blasts ² No Auer rods <1x10 ⁹ /L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 5-9% blasts ² No Auer rods
Refractory anaemia with excess blasts-2 (RAEB-2)	Cytopenia(s) 5-19% blasts Auer rods + ³ <1x10 ⁹ /L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 10-19% blasts Auer rods + ³
Myelodysplastic syndrome – unclassified (MDS-U)	Cytopenias < 1% blasts ²	Unequivocal dysplasia in less than 10% of cells in one or more myeloid cell lines when accompanied by a cytogenetic abnormality considered as presumptive evidence for a diagnosis of MDS <5% blasts
MDS associated with isolated del (5q)	Anaemia Usually normal or increased platelet count No or rare blasts (<1%)	Normal to increased megakaryocytes with hypolobated nuclei <5% blasts Isolated del(5q) cytogenetic abnormality No Auer rods
Childhood myelodysplastic syndrome	Dysplastic changes in at least 10% of neutrophils <2% blasts	Multilineage dysplasia < 5% blasts

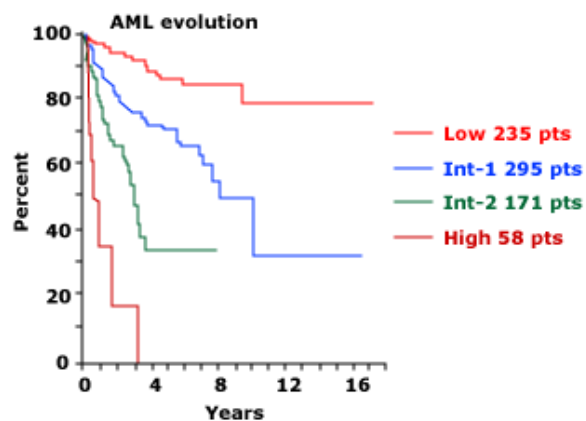
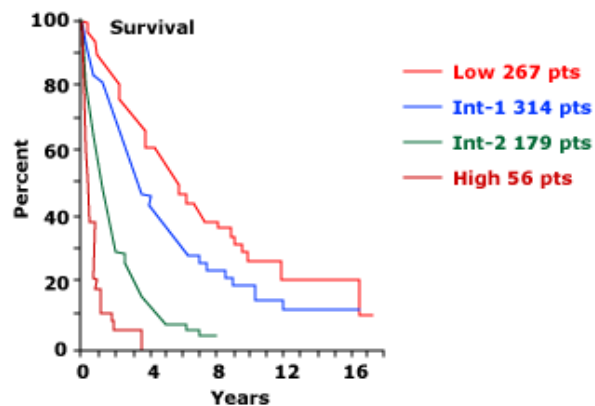
¹ Bicytopenia may occasionally be observed. Cases with pancytopenia should be classified as MDS-U.
² If the marrow myeloblast percentage is <5% but there are 2-4% myeloblasts in the blood, the diagnostic classification is RAEB-1. Cases of RCUD and RCMD with 1% myeloblasts in the blood should be classified as MDS-U.
³ Cases with Auer rods and <5% myeloblasts in the blood and <10% in the marrow should be classified as RAEB-2.

MDS

Internationaal Prognostisch Score Systeem (IPSS) voor MDS

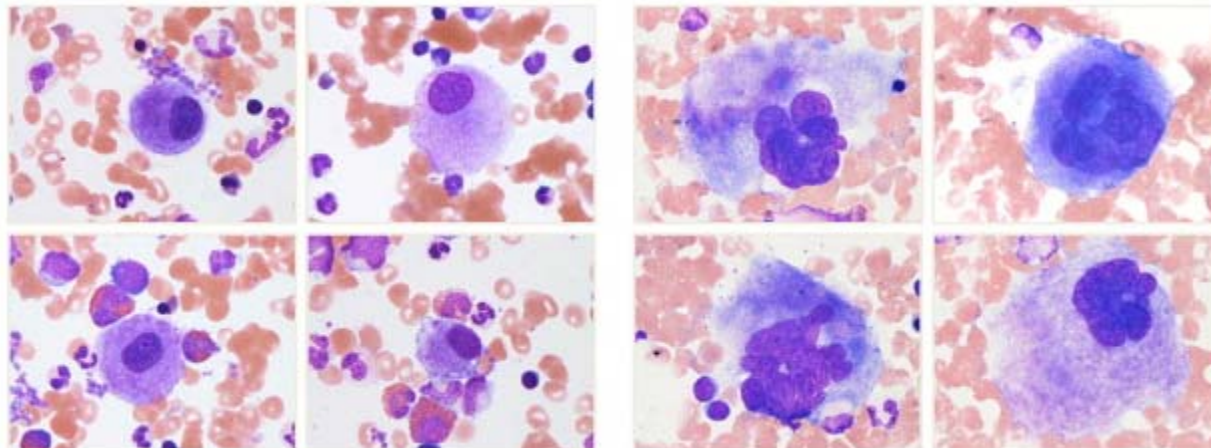
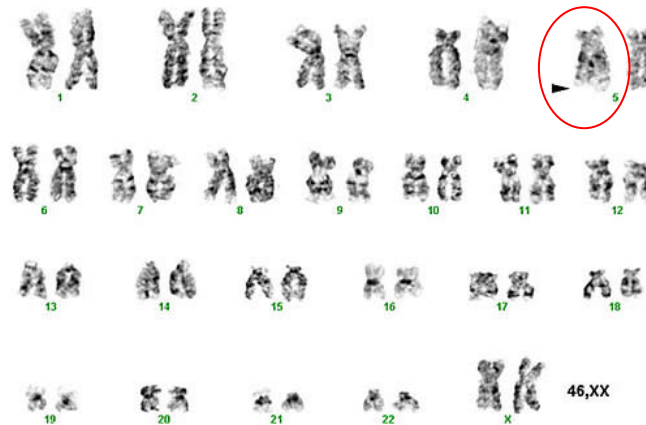
Variabele	Score				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
BM blasten (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotype*	Gunstig	Intermediair	Ongunstig		
Cytopenie**	0/1	2/3			
* <i>Gunstig:</i> normaal, -Y, del(5q), del(20q); <i>Ongunstig:</i> complexe (≥ 3) of chromosoom 7 afwijkingen <i>Intermediair:</i> alle andere afwijkingen. ** <i>Hb</i> < 6.2 mmol/l, neutrofielen < $1.5 \times 10^9/l$, trombocyten < $100 \times 10^9/l$ Laag: 0 Intermed iair-1: 0.5 – 1.0 Intermediair-2: 1.5 – 2.0 Hoog: ≥ 2.5					

International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts clinical outcome in myelodysplastic syndrome



MDS

5q- syndroom



Mononucleaire megakaryocyt

Behandeling

Algemeen

- Bloedtransfusies (erythrocyten en/of trombocyten)
- Profylactisch selectieve darmdecontaminatie (SDD) overwegen bij granulopenie en recidiverende infecties

Laag/intermediair-1 risico MDS (5q-)

- studieverband: HOVON 89 (oa lenalidomide +/- EPO & G-CSF)

Hoog/intermediair-2 risico

- studieverband: HOVON 102 (t/m 65 jr), HOVON 103 (>65 jr) (intensieve chemotherapie)

In specifieke gevallen: allogene stamceltransplantatie in eerste lijn, azacytidine

DD macrocytaire anemie

- Deficiënties:
 - Vitamine B12 deficiëntie
 - Foliumzuurdeficiëntie
- Toxisch/medicamenteus:
 - Alcoholisme, direct toxisch effect
 - Leverziekte met inadequate cholesterol esterificatie
 - Medicatie: methotrexaat, fenytoïne, trimethoprim
- Hematologisch:
 - Myelodysplasie, aplastische anemie, multipel myeloom
- Verhoogde afbraak:
 - Hemolytische anemie
- Endocrien: hypothyreoïdie
- Post splenectomie
- Infecties;
 - H.Pylori (B12 deficiëntie)

Diagnostiek

- Volledig bloedbeeld
- Voor aangesloten huisartsen: automatische analyse via PAGAS (www.PAGAS.nl)
- Anders: afhankelijk van differentiaal diagnose, tenminste VBB, reticulocyten, vitamine B12, foliumzuur, leverenzymen, TSH-screening overwegen

Take home messages

- Denk ook bij macrocytaire anemie aan multifactoriële oorzaken.
- Vraag bij iedereen alcoholgebruik, dieet en medicatie uit.
- Alcohol oefent een direct toxisch effect op het beenmerg uit.
- Kipnuggets bevatten onvoldoende vitamine B12.
- MDS is een heterogeen ziektebeeld met verschillende behandelmogelijkheden.



Vragen?



