

HEMATOLOGI I PRIMÄRVÅRDEN

Anna Österlind
Specialistläkare
Internmedicin,
ST-läkare Hematologi
Allmänläkardagarna
2022



DISPOSITION:

- Anemiutredning
- MDS
- MGUS
- Polycytemi



ANEMIUTREDNING:

- Anemi = Hb under nedre referens
- Hb är ett koncentrationsmått beroende av plasmavolymen
- Hb kan således variera utan att antalet röda blodkroppar faktiskt förändrats.



ANEMIKLASSIFIKATION:

1. Efter orsak:

- minskad produktion - substratbrist, benmärgshämning
- förkortad erythrocytöverlevnad - hemolys
- ökade förluster - blödning



ANEMIKLASSIFIKATION:

2. Efter de röda blodkropparnas utseende:




- mikrocytär – järnbrist, thalassemi
- normocytär – anemi vid kronisk sjukdom, hemolys
- makrocytär – B12/Folatbrist, benmärgssjukdom, läkemedel, hemolys



MIKROCYTÄR ANEMI

- Järnbrist vanligast.
- Provtagning: Blodstatus, järnstatus, Ferritin, (SR/CRP).
- Utred bakomliggande orsak!
- Inflammation gör järnprover svårtolkade – kontrollera löslig transferrinreceptor eller provbehandla

MIKROCYTÄR ANEMI

2 *	
86 *	
3.43 *	
2 *	
28 *	



MIKROCYTÄR ANEMI

- Om järnbrist ej kan påvisas kan Thalassemi övervägas.
- Etnicitet, hereditet, livssituation, vilja att utredas
- Utredning i form av Hb elfores. Järnbrist kan ge svårtolkade resultat.



THALASSEMI

- Bland de vanligaste genetiska sjukdomarna i världen
- Beta-talassemi: medelhavsländer, Afrika, Indien, Mellanöstern, sydöstra Asien
- Alfa-talassemi: Sydöstra Asien, Saudiarabien, Indien
- Nedsatt syntes av globinkedjor – talassemier
- Strukturellt förändrade globinkedjor – ex sickelcellanemi
- Ineffektiv erytopoes och ökad destruktion av erythrocyter i mjälten, hemolys.



THALASSEMI

- Nedsatt syntes av globinkedjor – talassemier
- Strukturellt förändrade globinkedjor – ex sickelcellanemi
- Ineffektiv erytopoes och ökad destruktion av erythrocyter i mjälten, hemolys.
- Utredning: Hb-fraktionering – Hb-elfores
- Genotypning kan göras – behövs sällan.



NORMOCYTÄR ANEMI

- Anemi sekundärt till annan sjukdom?
 - infektiöst-, inflammatoriskt-, malignt tillstånd, alkohol.
- Utvidgad provtagning: SR, CRP, Blodstatus+diff, leverstatus, elstatus, Ca, Alb, TSH, S-elfores (M-komponent, inflammation, haptoglobin), järnstatus, Ferritin, B12/Folat, (alkoholmarkör?), (autoantikroppar?)



NORMOCYTÄR ANEMI

- Vidare utredning utefter resultat av anamnes, status och provsvar.
- **Remiss till hematolog:**
- Hemolys (Bilirubin, LD stegrad, haptoglobin lågt)
- Ej vitaminbrister, ingen annan uppenbar genes – MDS?
- M-komponent
- Remiss reuma? Malignitetsutredning? DC?



MAKROCYTÄR ANEMI

- B12/Folatbrist vanligaste orsaken.
- Vanligare med stigande ålder.
- Vid påvisad brist – utred bakomliggande orsak
 - vegankost
 - GBP op
 - celiaki
 - autoimmun gastrit, m. fl.



MAKROCYTÄR ANEMI

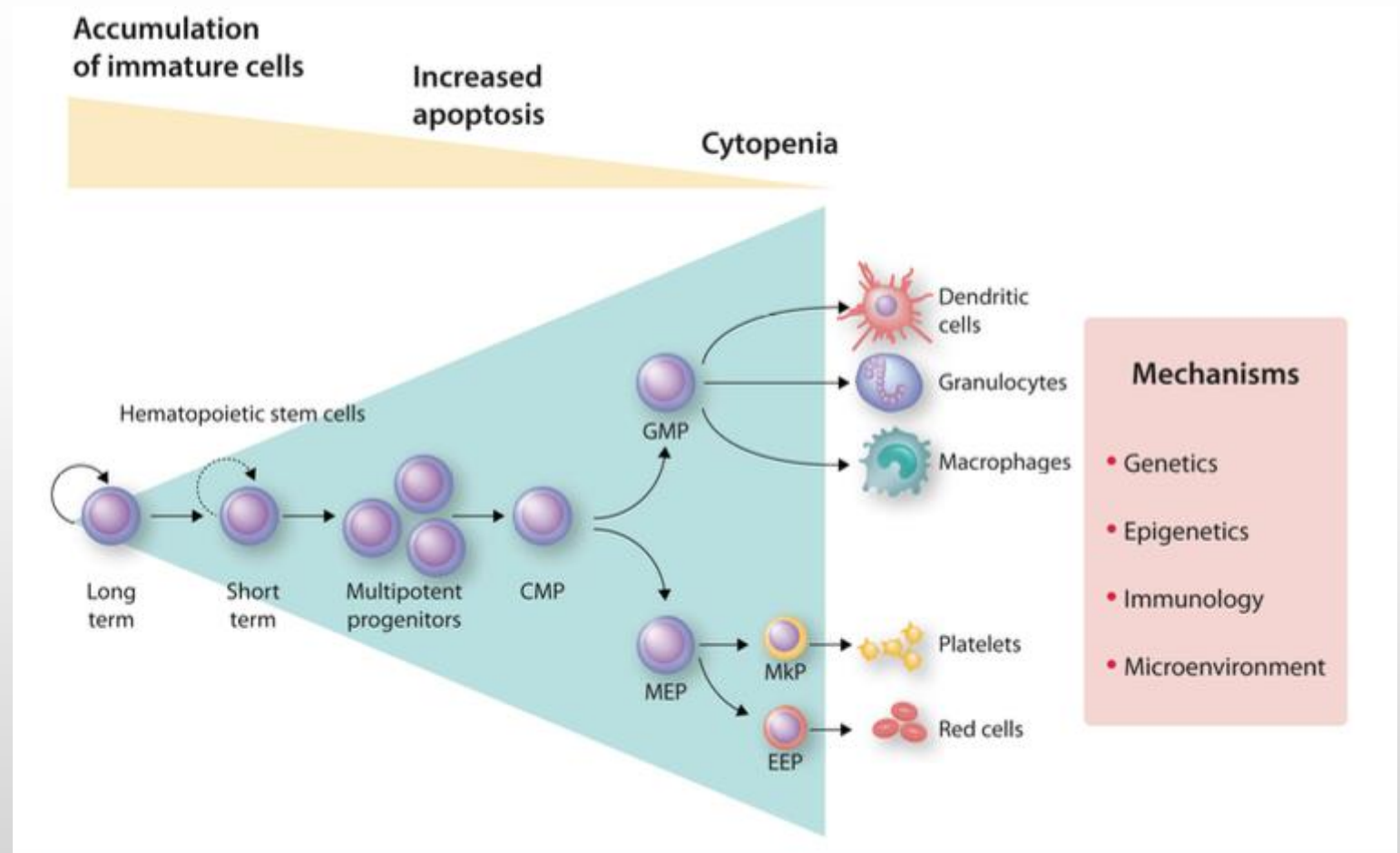
- Om B12 och Folatbrist ej kan påvisas – utvidgad provtagning.
- Remiss till hematolog för ev benmärgsprov – MDS?
- Läkemedel – Hydrea, metotrexat, (trimetoprim)



MDS

- Drabbar ffa äldre – medianålder vid diagnos 75 år.
- 25% är < 65 år vid diagnos
- 4/100.000/år – lika "vanligt som AML"
- Män>kvinnor

PATOFYSIOLOGI MDS





MDS

- Unilinjär eller multilinjär
- Kliniska bilden varierar mycket från stillsam anemi till bild mer lik AML.
- 90% har anemi – 60% transfusionskrävande vid diagnos
- 33% har uttalad leuko- och trombocytopeni vid diagnos
- Oftast makrocytär blodbild



DIAGNOSTIK MDS

- Uteslutande av icke maligna och maligna diff diagnoser:
 - B12/Folatbrist
 - Alkoholöverkonsumtion
 - Läkemedel/cytostatika
 - Kronisk anemi sekundärt till annan sjukdom
 - AML
- Benmärgsprov – morfologi, kromosomanalys, ev NGS

DIAGNOSTIK MDS

Table 2. 2017 revision to the WHO classification of adult MDS

Entity name	Number of dysplastic lineages	Number of cytopenias	Ring sideroblasts as percentage of marrow erythroid elements	Bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS-SLD	1	1-2	< 15% / < 5% ^b	BM < 5%, PB < 1%, no Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-MLD	2-3	1-3	< 15% / < 5% ^b	BM < 5%, PB < 1%, no Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS			≥ 15% / ≥ 5% ^b	BM < 5%, PB < 1%, no Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS-SLD	1	1-2			
MDS-RS-MLD	2-3	1-3			
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM < 5%, PB < 1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality, except loss of chromosome 7 or del(7q)
MDS-EB					
MDS-EB-1	1-3	1-3	None or any	BM 5-9% or PB 2-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2				BM 10-19% or PB 5-19% or Auer rods	
MDS-U					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM < 5%, PB = 1% ^c , no Auer rods	Any
with SLD and pancytopenia	1	3	None or any	BM < 5%, PB < 1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	< 15% ^d	BM < 5%, PB < 1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality ^e

MDS-EB, MDS with excess blasts; MDS-MLD, MDS with multilineage dysplasia; MDS-RS, MDS with ring sideroblasts; MDS-RS-MLD, MDS with ring sideroblasts and multilineage dysplasia; MDS-RS-SLD, MDS with ring sideroblasts and single-lineage dysplasia; MDS-SLD, MDS with single-lineage dysplasia; MDS-U, MDS, unclassifiable; SLD, single-lineage dysplasia.
^a Cytopenias defined as hemoglobin concentration < 100 g/L, platelet count < 100 × 10⁹ cells/L, and absolute neutrophil count < 1.8 × 10⁹ cells/L. Rarely, MDS can present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels; PB monocytes must be < 1

MDS - PROGNOSES

Score values

Prognostic variable	Score				
	0	0.5	1	1.5	2
BM blasts (%)	<5	5-10		11-20	21-30
Karyotype ^o	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias*	0/1	2/3			

^o Good: normal, -Y, del(5q), del(20q). Poor: complex (≥ 3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies. Intermediate: other abnormalities. * Hemoglobin <100 g/l, ANC < $1.8 \times 10^9/l$, platelets < $100 \times 10^9/l$.

Table 5. IPSS prognostic groups and score values

All patients (n=816):

Risk group	Score	Median survival (years)	Time to AML transformation (for 25% in years)
Low risk	0	5.7	9.4
INT-1	0.5-1.0	3.5	3.3
INT-2	1.5-2.0	1.2	1.1
High risk	≥ 2.5	0.4	0.2

- I klinisk vardag indelas MDS i "låg risk" (Low/Int-1) och "hög risk" (Int-2/ High). Styr behandlingsval.

MDS - PROGNOS

IPSS-R prognostic risk-based categories for MDS

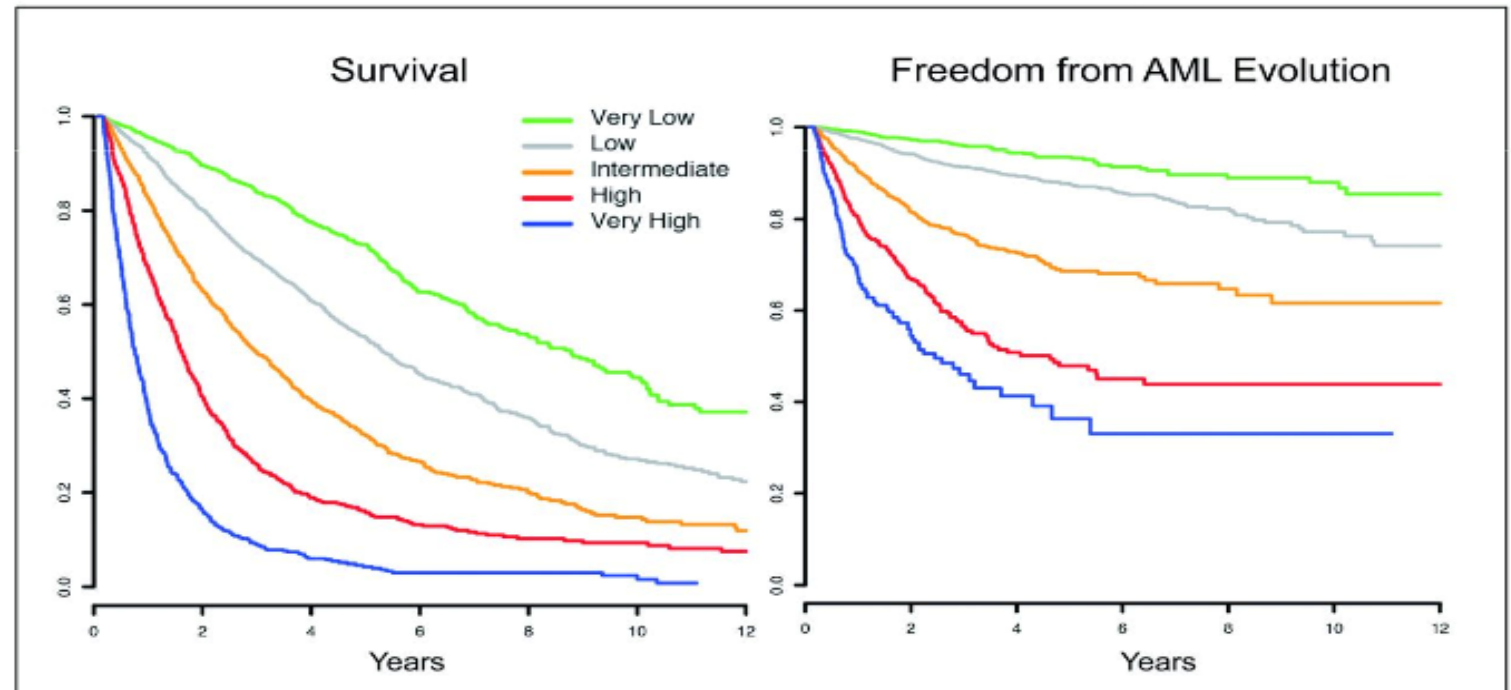


Figure 2. *Clinical outcomes of patients with myelodysplastic syndrome in relation to Revised International Prognostic Scoring System prognostic risk-based categories. Survival, $n = 7012$, $P < 0.001$. Evolution to acute myeloid leukemia, $n = 6485$, $P < 0.001$.¹² IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; AML: acute myeloid leukemia.

MDS - BEHANDLING

Låg risk

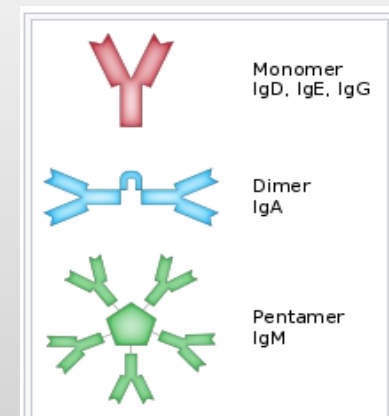
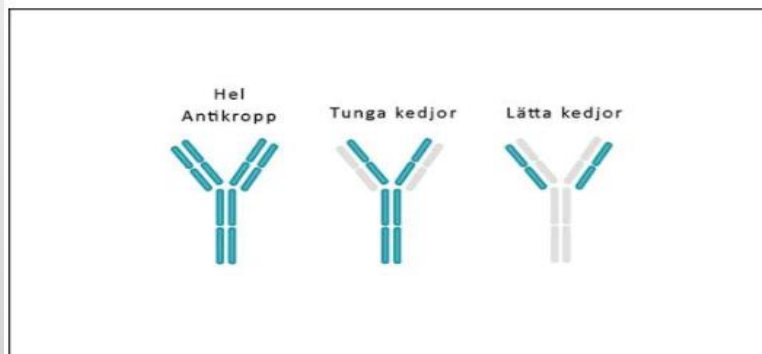


- Aktiv expektans
- Blodtransfusion, infektions- och blödningsbehandling
- Högdos erythropoetin
- Hypometylerare (Vidaza)
- Allogen HSCT

Hög risk

M-KOMPONENT/MGUS

- M-komponent produceras av klonala plasmaceller
- Kan vara av typen IgA, IgG, IgM, IgD, IgE eller fria lätta kedjor kappa eller lambda.
- Vid plasmacells sjukdomar är M-komponenten monoklonal, dvs av en typ.





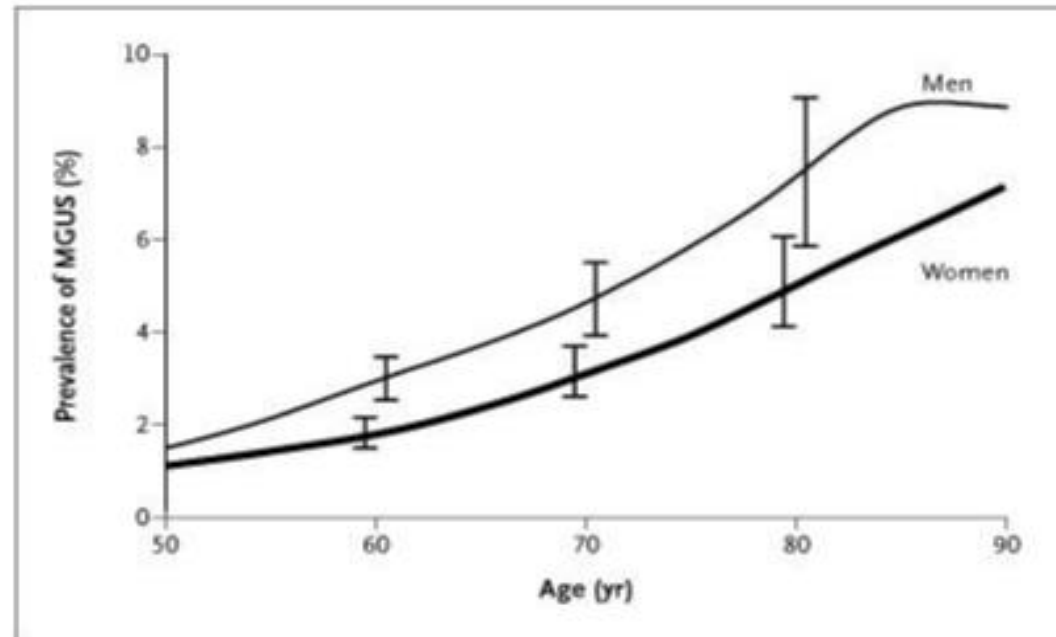
M-KOMPONENT/MGUS

- Polyklonal Ig stegring ses vid:
 - Inflammation
 - leversjukdom
 - Njursvikt

M-KOMPONENT/MGUS

Ig G	Myelom, AL-amyloidosis, Lymfom
IgA	Myelom, AL-amyloidosis
IgM	Mb Waldenström, Lymfom
Kappa/lambda	Myelom, AL-amyloidosis, Lymfom

M-KOMPONENT/MGUS



M-KOMPONENT/MGUS

Normal B-
cell

MGUS

Smoldering
myeloma

Myelom



M-KOMPONENT/MGUS

- Risk att utveckla malign sjukdom

Monoklonal kedja	Sjukdom som kan utvecklas	Årlig risk
Ig G, Ig A	Myelom, plasmocytom	1%
Ig M	Mb Waldenström	1,5%
Lätt kedja	Lättkedje myelom	okänt



M-KOMPONENT UTREDNING

- **Anamnes och status:** trötthet, viktnedgång, skelettsmärta, nattliga svettningar, neurologiska symtom, palpabla lymfkörtlar, hepatosplenomegali.
- **Provtagning:** Blodstatus, elstatus, Ca, Alb, S- och dU-elfores (U-elfores kan ersättas av FLC i blod)



MGUS – VAD ÄR DET?

- M-komponent <30 g/L i blod
- M-komponent <500 mg i urin
- FLC-kvot <100, involverad kedja <100
- Ej förekomst av ROTI:
 - anemi
 - njursvikt
 - hyperkalcemi
 - skelettförändringar



MGUS-REMISS TILL HEMA

- M-komp Ig G >15g/L
- M-komp Ig A > 10 g/L
- M-komp Ig M >10 g/L
- M-komp Ig D eller Ig E oavsett storlek
- M-komponent i urin > 500 mg/dygn

- ROTI (utan annan förklaring)+ M-komponent, patologisk kvot FLC, hypogamma



MGUS - UPPFÖLJNING

- Kontroll av blodstatus, elstatus, Ca, albumin och M-komponent 3-4 ggr första året.
- Om stabilt utglesning till årlig kontroll
- IgG < 5 g/L och normal FLC –kvot – ingen uppföljning.
- Liten M-komponent och kort förväntad överlevnad – ingen uppföljning.
- Kontroller kan ske i primärvården



MGUS – (ÅTER)REMISS HEMA

- M-komponenten ökar med 25% (minst 5 g/L)
- Nyttillkommen anemi, njursvikt, hyperkalcemi
- Nyttillkomna symtom som kan tala för myelom, lymfom, AL-amyloidos



FÖR MYCKET RÖDA

- Vanligaste remissen till hematologen!
- Diff diagnoser:
 - pseudopolycytemi
 - sekundär polycytemi
 - anabola steroider, testosteronbeh
 - polycytemia vera



FÖR MYCKET RÖDA

- Vid isolerad Hb stegring är **pseudopolycytemi** vanligast
- Minskad plasmavolym
- Drabbar ffa medelåldersmän
- Övervikt, stress, alkohol, tobak
- Diuretika/SGLT2-hämmare



FÖR MYCKET RÖDA

- **Sekundär polycytemi** - vanligen p.g.a hjärt/kärlsjukdom, sömnapné syndrom.
- EPO förhöjt
- Förhöjt EPO utan påvisbar hjärt/lungsjukdom, vidare utredning avseende EPO-producerande tumör

- Finns ej tydliga behandlingsriktlinjer
- Polycytemin i dessa två fall ej kopplade till ökad trombosbenägenhet



FÖR MYCKET RÖDA

- Myeloproliferativ sjukdom (MPN)-**Polycytemia Vera (PV)**.
- Ofta stegrad Hb/EVF+TPK+LPK
- Ferritin lågt
- EPO lågt eller i nedre delen av referensint

- Incidens 1,7/100.000/år
- Risk att utveckla sekundär AML 0,4%



FÖR MYCKET RÖDA

- Symtom:
 - huvudvärk
 - klåda
 - nattliga svettningar
 - viktnedgång
 - fatigue
- Oftast inga symtom – upptäcks ofta i samband med annan utredning.



FÖR MYCKET RÖDA

- Utredning:
 - Hb >160/EVF >0,48 för kvinnor
 - Hb >165/EVF >0,49 för män
 - bestående under 3 månader
- Anamnes/status:
 - tidigare trombos/blödning
 - alkoholvanor/rökvanor/substansintag/
läkemedel
 - hjärt- och lungausk, bukpalp, BT, sat



FÖR MYCKET RÖDA

- Provtagning: Blodstatus+diff, Ferritin, EPO
- Remiss direkt till hematolog:
 - Hb >190, EVF 0,55 män och 0,52 kvinnor
 - EVF >0,49 män och 0,48 kvinnor och samtidigt tid trombos/blödning, LPK >12,5, TPK>450, lågt EPO, lågt Ferritin



FÖR MYCKET RÖDA

- Hur ställs PV diagnos?
 - 95-98% är JAK2 V617F positiva
 - Vid lågt Ferritin/EPO och neg V617F – exon 12
 - Benmärgsbiopsi vid pos JAK2 samt i oklara fall



FÖR MYCKET RÖDA

- Behandling:
 - Till alla rek ASA 75 mg 1x1 + veneseccio för att hålla EVF < 0,45.
 - Cytoreduktiv behandling till de med "hög risk" sjukdom = ålder > 60 år och/eller tid tromboembolisk händelse
 - Hydrea första hand > 60 år
 - Interferon första hand < 60 år



FÖR MYCKET RÖDA

Vårdprogram MPN – SVF MPN



PATIENTFALL 1

- Man 85 år
- Waranbeh FF, åderbräck, maculadegeneration
- Mångårig, långsamt tilltagande anemi. Inga vitaminbrister. Remiss till hematologen. Vidare utredning?



PATIENTFALL 1

- Inför besöket kompletterande provtagning:
 - Bil, LD, Haptoglobin u.a.
 - S-elfores visar en M-komponent IgM 7g/L.
- Vid besöket helt välmående. Inga malignitetsmisstänkta symtom, inga B-symtom. Inget avvikande i status.



PATIENTFALL 1

- Diff diagnoser: Myelom, Lymfom, MDS?
- Initialt expektans och provtagning för uppföljning.
- Resonemang med patienten ang vidare utredning med benmärgsprov. Han accepterar.



PATIENTFALL 1

- Benmärg visar lindriga dysplasier och förekomst av en liten monoklonal B-cellspopulation.
- Diagnos: Sannolikt lågmaligt B-cellslymfom med en liten M-komponent kopplad till sig.
- Ännu inte behövt någon behandling. Mår bra.



PATIENTFALL 2

- 82 årig dam
- Hjärtsvikt, diabetes typ 2, hypertoni, artros
- Provtagning p.g.a trötthet och smärtor i kroppen.
- I lab SR-stegring, lätt anemi.
- Några år tidigare M-komponent IgG 4g/L. Omkontrolleras då SR hög. Stigit till 18g/L.
- Remiss till hematologen



PATIENTFALL 2

- Vid besök relativt välmående. Nedsatt ork p.g.a hjärtsvikten. Medicinjusteringar pågår. Inga inkompensationstecken.
- Benmärgsprov visar 20% plasma celler i benmärgen.
- DT-myelomskelett utan skelettförändringar.
- Hb, Ca, Krea, U-elfores u.a.
- Icke behandlingskrävande myelom.



PATIENTFALL 2

- Uppföljning med prover var 2-3 månad.
- Långsamt stigande M-komponent.
- Tillkomst av ROTI i form av lätt anemi och njursvikt.
- Startar myelombehandling.



TACK!

Sfhem.se – riktlinjer/vårdprogram blodsjukdomar

Viss.nu

Frågor? Maila gärna:
anna.osterlind@regionvastmanland.se