Stadtspital Zürich

Paraproteindiagnostik, Monoklonale Gammopathie (MGUS) Diagnose, Prognose und Risikostratifizierung

Zürich, 15.05.2025

Reto Kühne

Fortbildungsziele MGUS

- Interpretation der Serumelektrophorese und Immunfixation
- Einschätzung der klinischen Relevanz
- Follow up
- Information des Patienten - Angst

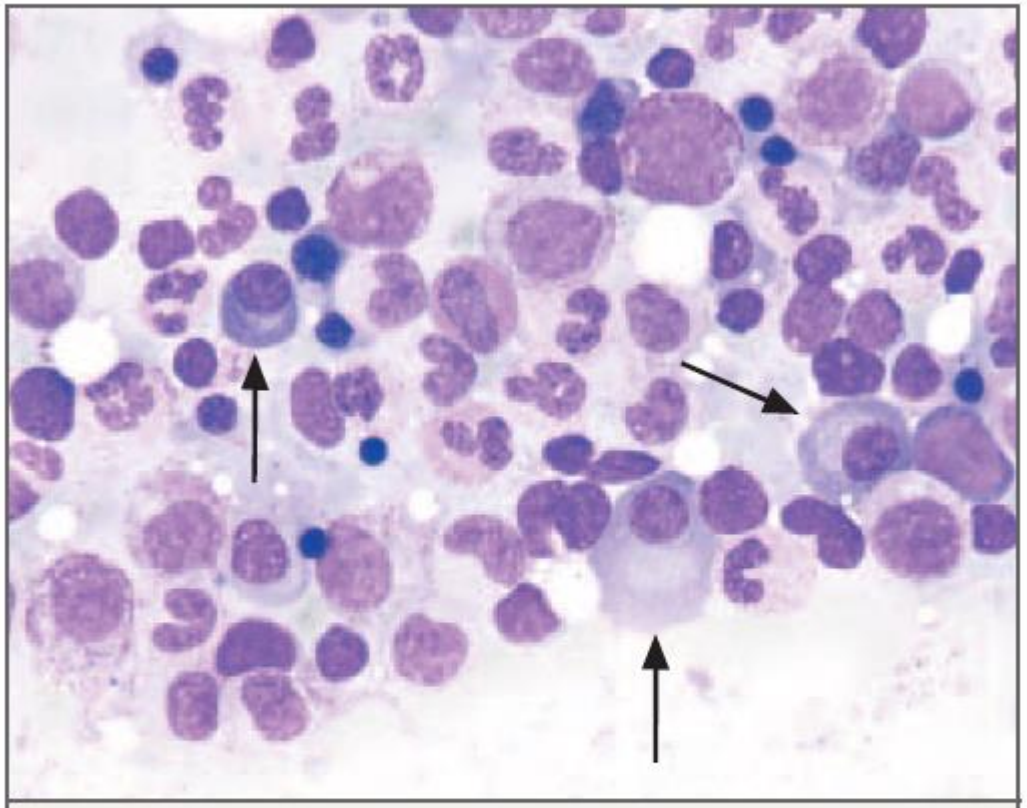


Figure 1. Bone Marrow Specimen from a Patient with MGUS (May–Grunwald–Giemsa Staining).
The arrows indicate plasma cells.

Die kleinen Unterschiede zwischen den USA und Europa

CAVE: Einheiten Paraprotein/Immunglobuline

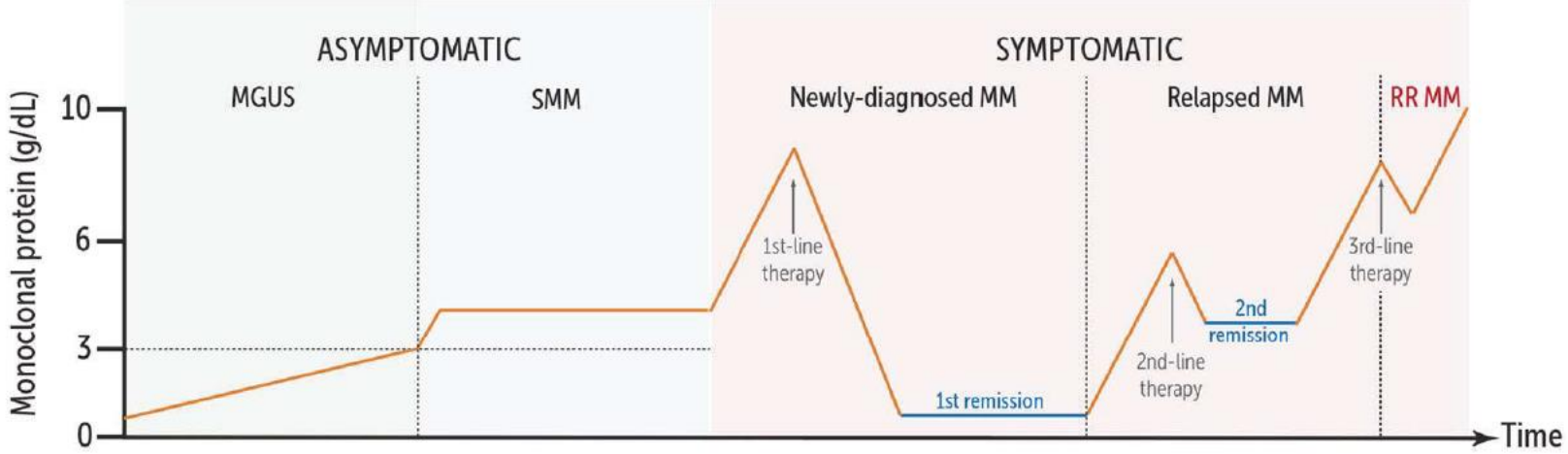
USA: g/dl

CH/Europa: g/l

Wo ordnen wir das MGUS ein?

Disease stage	MGUS	SMM	Active MM
Serum M-protein	<3 g/dL	≥3 g/dL	≥1 **myeloma defining events** + (1) or (2): End-organ damage (CRAB): any one of • Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions Biomarkers of malignancy: • ≥60% clonal BM plasma cells, • Serum involved/uninvolved free light chain ratio ≥100 • >1 focal lesion on MRI ≥5mm in size (1) Clonal bone marrow plasma cells ≥10% or (2) Biopsy proven plasmacytoma
Urine M-protein	N/A	≥500 mg/day	
% BM plasma cells	<10%	10-60%	
Myeloma defining events	Absence of myeloma defining events or amyloidosis		
Progression risk	1% per year	10% per year (1st 5y) 3% per year (next 5y)	

SLiM-CRAB



Leukemia (2020) 34:3111–3125
https://doi.org/10.1038/s41375-020-01051-x

REVIEW ARTICLE

Multiple myeloma gammopathies

Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM)

Matthew Ho[1] · Ashish Patel[2] · Chia Yin Goh[3] · Maria Moscvin[4] · Li Zhang[5] · Giada Bianchi[4]

Übersicht MGUS

Prämaligne klonale Plasmazellerkrankung

- Nachweis eines monoklonalen (M)-Proteins
- < 10% klonale Plasmazellen im Knochenmark

Prävalenz

- > 50 Jahre: 3%
- < 50 Jahre: 0.3%

Vorläufer von

- Multiplem Myelom
- AL-Amyloidose
- Waldenström macroglobulinemia (WM)

3 Subtypen des MGUS

- IgM-MGUS
- Non-IgM MGUS (IgA, IgG)
- Leichtketten-MGUS

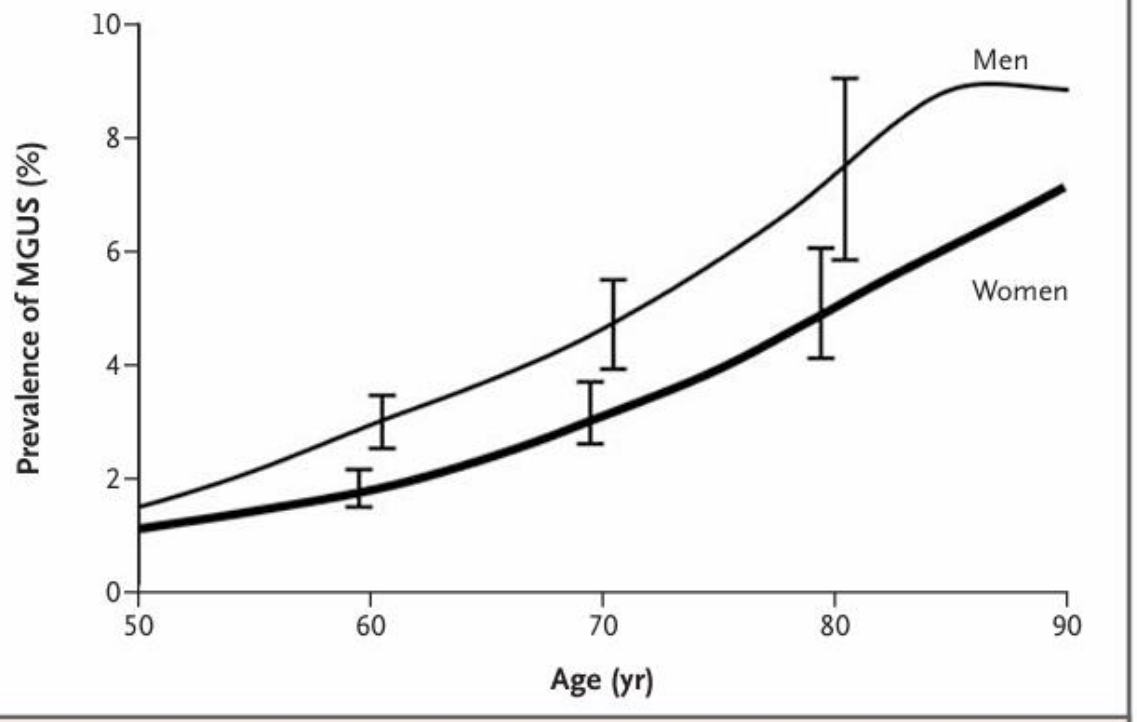


Figure 1. Prevalence of MGUS According to Age.
The I bars represent 95 percent confidence intervals. Years of age greater than 90 have been collapsed to 90 years of age.

Wann führen wir eine EP/IF durch?

- Anämieabklärung
- Niereninsuffizienz/nephrotisches Syndrom
- Osteoporose
- Polyneuropathie
- Lymphomabklärung
- Unklare Knochenveränderungen/Osteolysen
- Hyperkalzämie
- Unklarer Entzündungszustand

Wie sicher fühlen Sie sich bei der Interpretation und Wertung von Befunden der EP/IF

1. Sehr sicher
2. Sicher
3. Gelegentlich unsicher
4. Unsicher
5. Weiss nicht

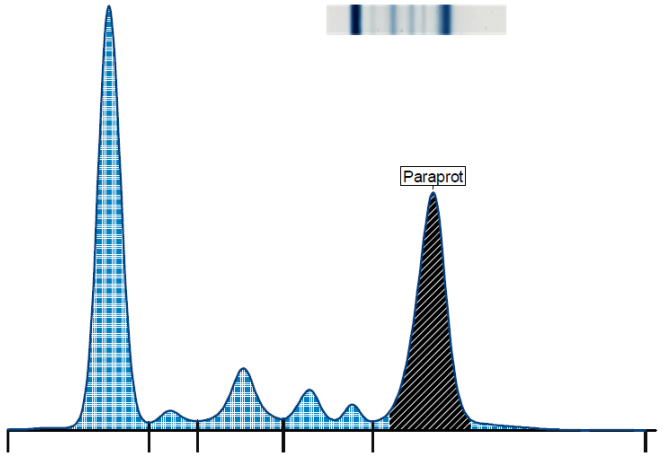
Labordiagnostik bei Verdacht auf MGUS

Blutuntersuchungen

- Differentialblutbild
- Serumeiweißelektrophorese mit Immunfixation (Gesamteiweiß und Albumin), freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum
- Elektrolyte inkl. Calcium
- Kreatinin
- *(Immunglobuline (IgG, IgA, IgM quantitativ), Beta-2-Mikroglobulin, proBNP im Serum)*

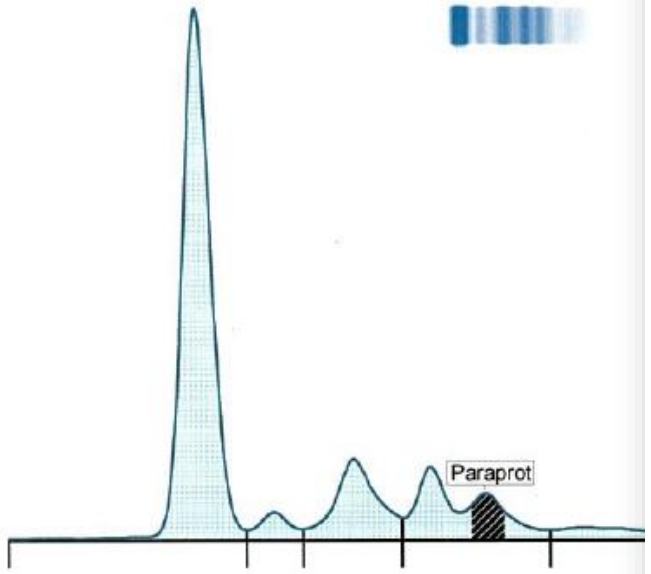
Urinuntersuchungen

- Testung auf Albumin- und Proteinurie



Fraktionen	Wert [%]		Ref. [%]	Wert [g/l]	Ref. [g/l]
Albumin	**50.7**		43.0 - 51.0	**46.6**	43.0 - 51.0
Alpha 1	**2.3**	>	1.0 - 2.0	**2.1**	1.0 - 2.0
Alpha 2	**8.3**	>	5.0 - 8.0	**7.6**	5.0 - 8.0
Beta	**6.5**		6.0 - 9.0	**6.0**	6.0 - 9.0
Gamma	**32.2**	>	6.0 - 11.0	**29.6**	6.0 - 11.0
Paraprot	**29.8**			**27.4**	

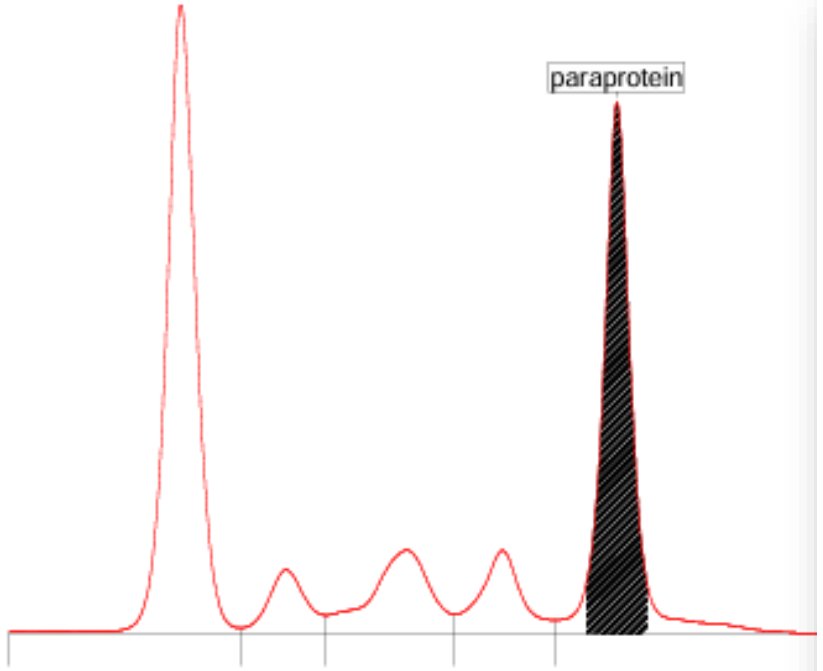
Elektrophorese und Immunfixation



Fraktionen	Wert [%]		Ref. [%]	Wert [g/l]
Albumin	**68.6**		60.0 - 71.0	**39.8**
Alpha 1	**2.8**		1.4 - 2.9	**1.6**
Alpha 2	**11.2**	>	7.0 - 11.0	**6.5**
Beta	**13.6**	>	8.0 - 13.0	**7.9**
Gamma	**3.8**	<	9.0 - 16.0	**2.2**
Paraprot	**3.8**			**2.2**

Alb/Glob Verh.: 2.18 **Gesamtprotein: 58g/l**

Immunfixation: Nachweis einer bekannten monoklonalen Fraktion vom Typ IgG Kappa

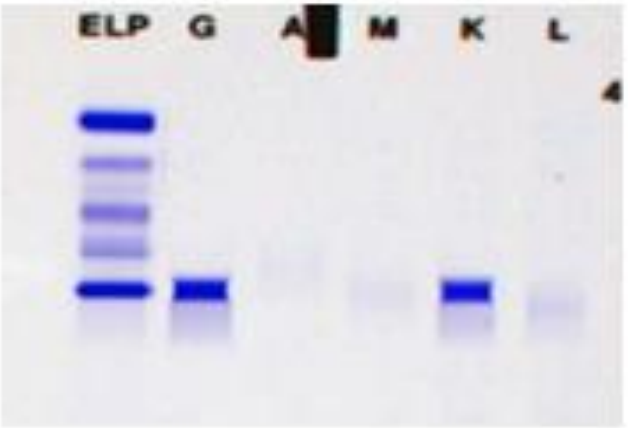


Serumprotein-Elektrophorese

Fraktion	g/l	%		Norm-%
Albumin	**28.2**	**41.5**	<	59.8 - 72.4
Alpha 1	**3.7**	**5.4**	>	1.0 - 3.2
Alpha 2	**7.4**	**10.9**		7.4 - 12.6
Beta	**5.2**	**7.6**		7.5 - 12.9
Gamma	**23.5**	**34.6**	>	8.0 - 15.8

Peaks	g/l	%
paraprotein	**20.8**	**30.6**

Immunfixation



IgG-kappa Paraprotein.

Immunfixation immer bei Erstbestimmung!

- Definition des Isotypen
- Detektion kleiner Paraproteinmengen

Diagnostische Kriterien MGUS

Subtyp MGUS	Diagnosekriterien	Progressionsrisiko	Folgeerkrankungen
IgM-MGUS	klonales Protein im Serum <30 g/l Plasmazellen im Knochenmark <10% Abwesenheit von Symptomen oder Manifestation lymphoproliferativer Erkrankungen (z.B. Anämie, Lymphadenopathie, Splenomegalie, etc.)	1,5% pro Jahr bzw. 2% pro Jahr in den ersten 10 Jahren, dann 1% pro Jahr	Morbus Waldenström, NHL, AL-Amyloidose, selten IgM Myelom
Non-IgM-MGUS	klonales Protein im Serum <30 g/l Plasmazellen im Knochenmark <10% Fehlen der CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen) oder von Symptomen / Manifestation die auf lymphoproliferativer Erkrankungen hinweisen	1 % pro Jahr	Multiples Myelom, AL-Amyloidose
Leichtketten-MGUS	abnormale FLC- (‚free light chains') ratio (<0.26/>1.65 oder <0,37/>3,1 bei Niereninsuffizienz [14] keine schwere Kette in der Immunfixation nachweisbar Plasmazellen im Knochenmark <10% klonales Protein im Urin <500mg/24h keine Endorganschäden oder Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung	0,3% pro Jahr	Leichtketten Myelom, AL-Amyloidose

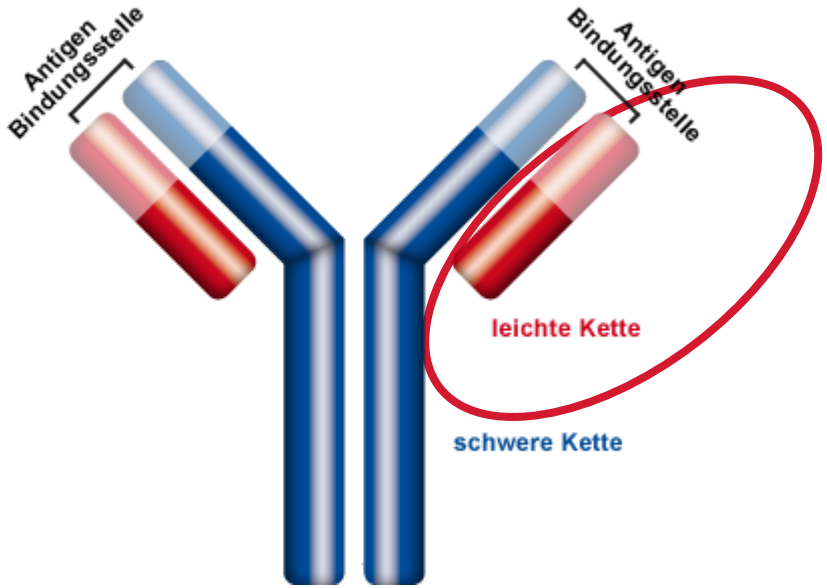
Definition MGUS

- Patient ist asymptomatisch!
- Negative SLiM-CARB-Kriterien
- Plasmazellen im KM < 10 %

Quelle: Onkopedia.com

Was ist ein Leichtketten-MGUS?

- Paraprotein bestehend aus monoklonalen kappa or lambda Leichketten (ohne schwere Ketten)
- Erhöhtes Risiko einer Nierenbeteiligung/Insuffizienz
- Involved/uninvolved FLC ratio > 8
- Vorläufer des Leichtketten-Myeloms (20% aller MM) und Mehrheit (65%) der AL-Amyloidose (va. Lambda-LK)



Fall 1: 53jährige Frau, bisher gesund. Kommt wegen zunehmenden Schmerzen im rechten Oberarm. Familiäre Belastung bezüglich Osteoporose. Labor: Hb 115 g/l; Paraprotein Typ IgG-lambda von 16 g/l; deutlich erhöhte fLK lambda; FLC-Ratio 25.5

Ihre Verdachtsdiagnose:

1. MGUS Typ IgG-lambda
2. Multiples Myelom Typ IgG-lambda
3. Systemische Amyloidose Typ IgG-lambda
4. Weiss nicht; fehlende Angaben

Fall 1: Weitere Abklärungen/Verlauf

1. Low-Dose-CT mit Fragen nach Osteolysen
2. KMP
3. Kontrolle der Befunde in 3-6 Monaten
4. Bestimmung Calcium und proBNP; Urindiagnostik

Mehrere Antworten möglich!

Fall 2: 65jähriger Mann, gesund. Zufallsbefund eines Paraproteins Typ IgG kappa von 3 g/l; normales PB, Calcium, Nierenfunktion; normale fLK und FCL-Ratio

Ihre Verdachtsdiagnose:

1. Low-risk MGUS Typ IgG-kappa
2. High-risk MGUS Typ IgG-kappa
3. Multiples Myelom Typ IgG-kappa
4. Systemische Amyloidose Typ IgG-kappa
5. Weiss nicht; fehlende Angaben

Risikofaktoren beim MGUS

Wie gross ist die Gefahr, dass etwas passiert?

- Information und wenn möglich Beruhigung des Patienten
- Objektive Parameter zur Risikostratifizierung

Bildquelle: Scinexx.de

Risikofaktoren beim MGUS

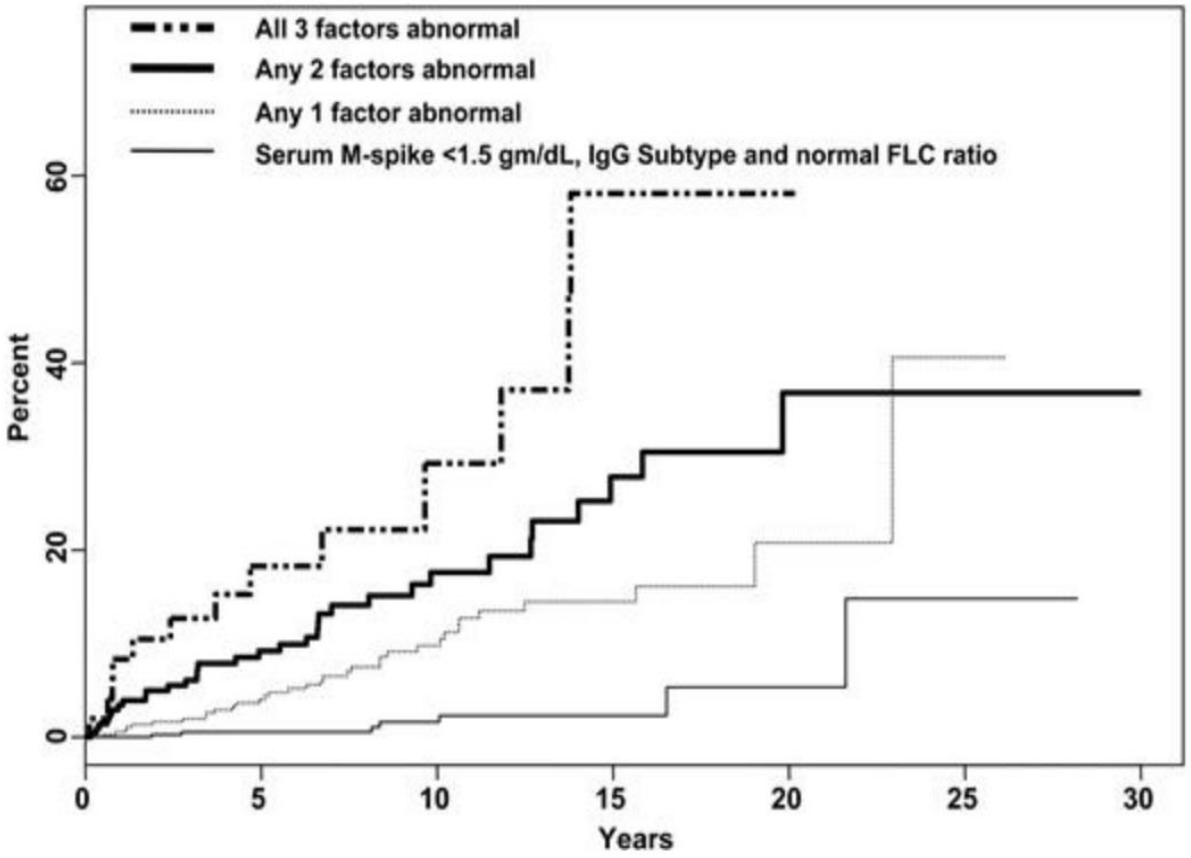
- Paraprotein (M-Gradient) > 15 g/l
- Pathologische FLC Ratio
- Non-IgG MGUS (IgA, IgM, biklonal)

Progressionsrisiko nach 20 Jahren

- 3 RF: 58% mit Progression
- 2 RF: 37% mit Progression
- 1 RF: 21% mit Progression
- 0 RF: 5% mit Progression

Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance

S. Vincent Rajkumar, Robert A. Kyle, Terry M. Therneau, L. Joseph Melton III, Arthur R. Bradwell, Raynell J. Clark, Dirk R. Larson, Matthew F. Plevak, Angela Dispenzieri, and Jerry A. Katzmann



Blood. 2005 Apr 26;106(3):812–817

MGUS Prognose gemäss 2018 Mayo Clinic model

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

Robert A. Kyle, M.D., Dirk R. Larson, M.S., Terry M. Therneau, Ph.D., Angela Dispenzieri, M.D., Shaji Kumar, M.D., James R. Cerhan, M.D., Ph.D., and S. Vincent Rajkumar, M.D.

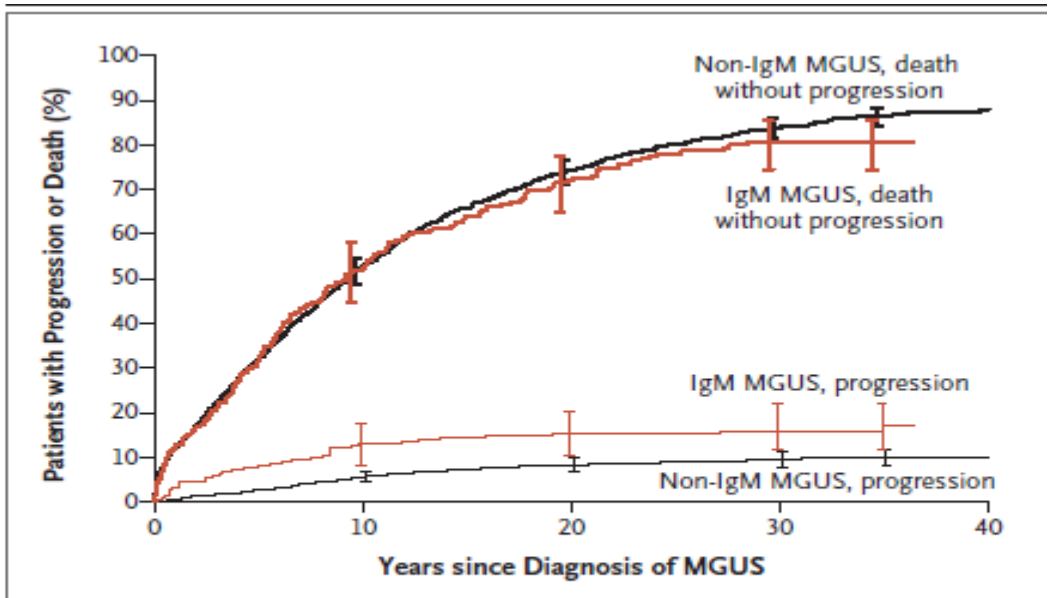
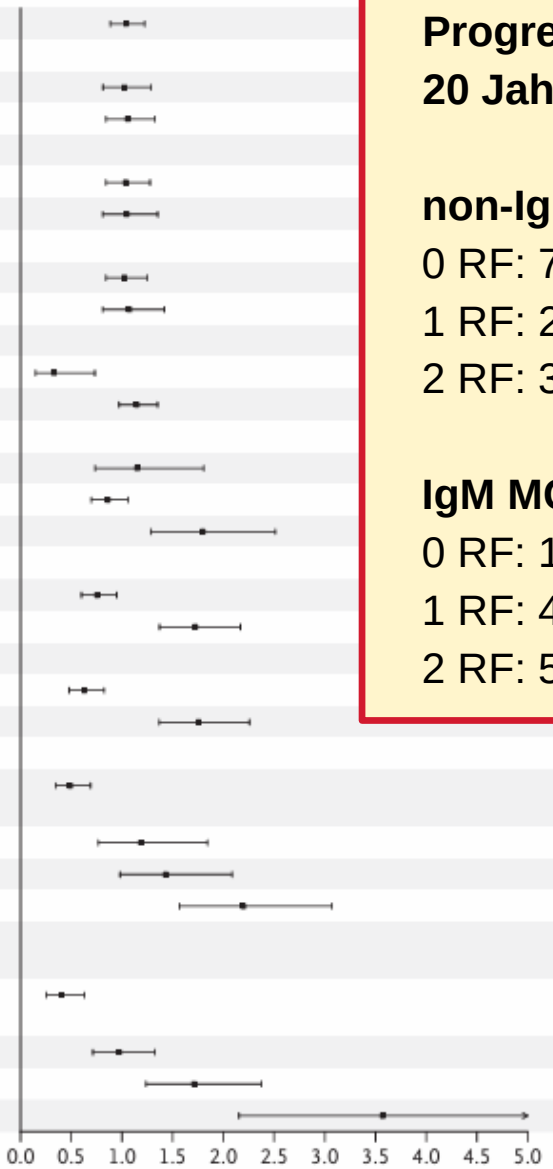


Figure 2. Cumulative Incidence of Progression of MGUS, with Death Accounted for as a Competing Risk.

I bars indicate 95% confidence intervals.

Risk Factor	No. of Patients	No. of Progressions per
Overall	1384	
Sex		
Female	631	
Male	753	
Age at diagnosis		
<60 yr	574	
≥60 yr	810	
Follow-up		
0–10 yr	1506	
≥11 yr	568	
Age at follow-up		
<60 yr	302	
≥60 yr	1772	
Immunoglobin type		
IgA	164	
IgG	965	
IgM	210	
M protein level		
<1.5 g/dl	954	
≥1.5 g/dl	419	
Free light-chain ratio		
Normal	769	
Abnormal	379	
M protein level and free light-chain ratio		
M protein <1.5 g/dl and free light-chain ratio normal	601	0.5 (0.3–0.7)
M protein ≥1.5 g/dl only	164	1.2 (0.8–1.8)
Free light-chain ratio abnormal only	205	1.4 (1.0–2.1)
Both abnormal	169	2.2 (1.6–3.1)
Immunoglobin type, M protein level, and free light-chain ratio		
IgG type, M protein <1.5 g/dl, and free light-chain ratio normal	428	0.4 (0.3–0.6)
Any 1 abnormal	399	1.0 (0.7–1.3)
Any 2 abnormal	221	1.7 (1.2–2.4)
Any 3 abnormal	53	3.6 (2.2–5.9)



Progression nach 20 Jahren

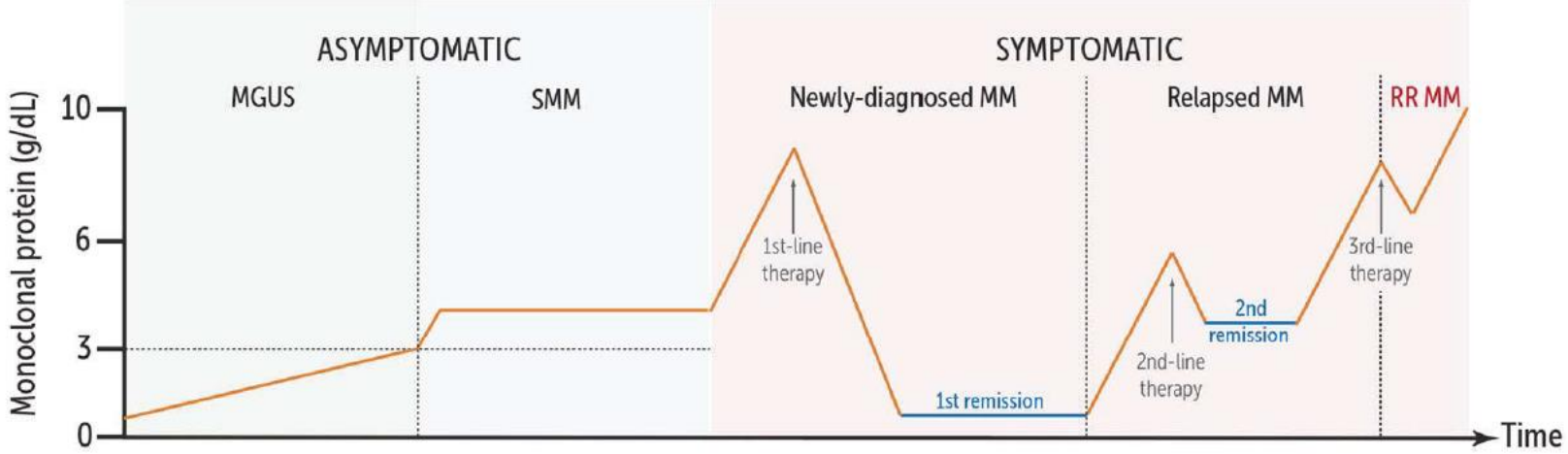
non-IgM MGUS
0 RF: 7%
1 RF: 20%
2 RF: 30%

IgM MGUS
0 RF: 19%
1 RF: 41%
2 RF: 55%

Wo ordnen wir das MGUS ein?

Disease stage	MGUS	SMM	Active MM
Serum M-protein	<3 g/dL	≥3 g/dL	**≥1 myeloma defining events** + (1) or (2): End-organ damage (CRAB): any one of • Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions Biomarkers of malignancy: • ≥60% clonal BM plasma cells, • Serum involved/uninvolved free light chain ratio ≥100 • >1 focal lesion on MRI ≥5mm in size (1) Clonal bone marrow plasma cells ≥10% or (2) Biopsy proven plasmacytoma
Urine M-protein	N/A	≥500 mg/day	
% BM plasma cells	<10%	10-60%	
Myeloma defining events	Absence of myeloma defining events or amyloidosis		
Progression risk	1% per year	10% per year (1st 5y) 3% per year (next 5y)	

SLiM-CRAB



Leukemia (2020) 34:3111–3125
https://doi.org/10.1038/s41375-020-01051-x

REVIEW ARTICLE

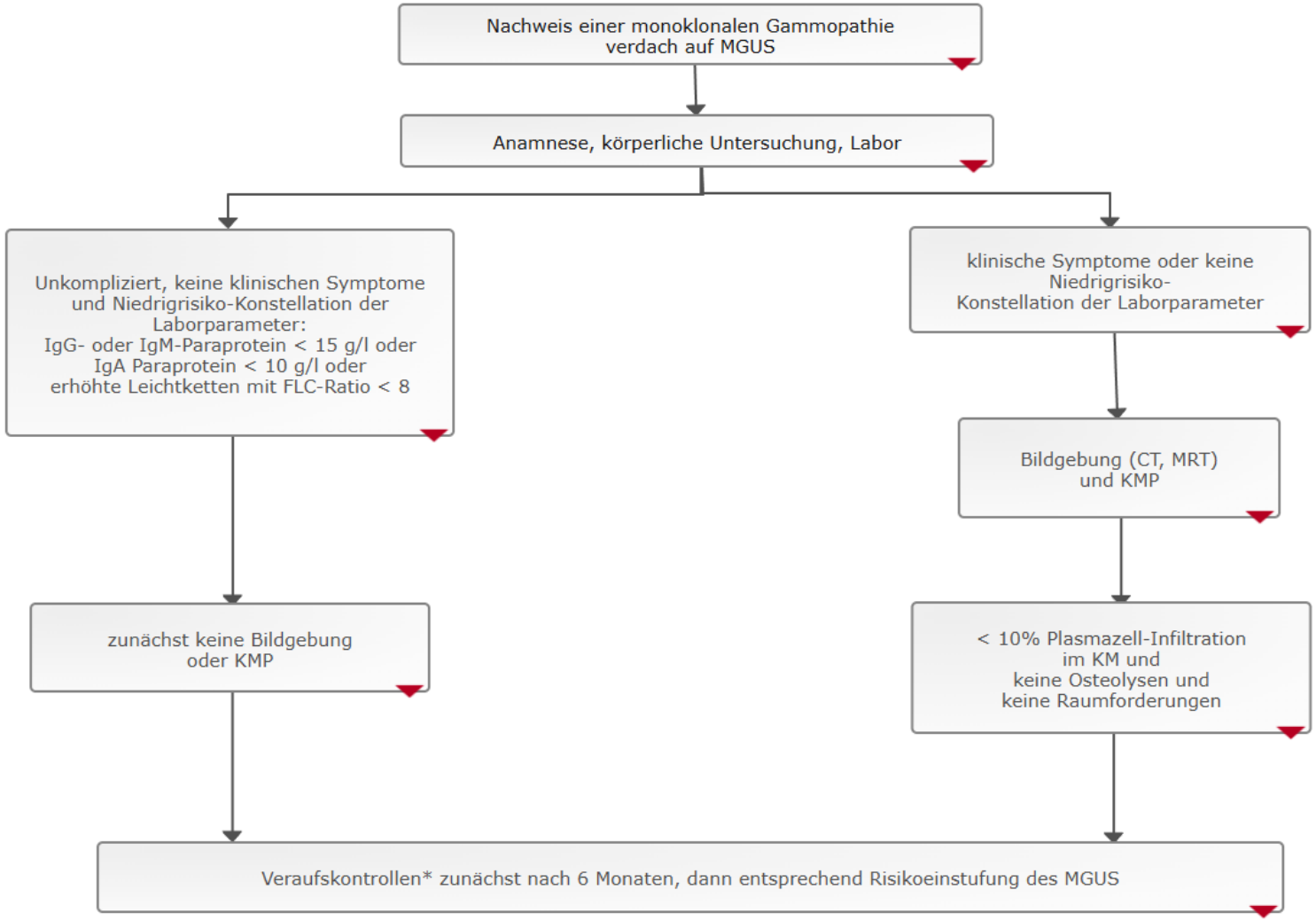
Multiple myeloma gammopathies

Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM)

Matthew Ho[1] · Ashish Patel[2] · Chia Yin Goh[3] · Maria Moscvin[4] · Li Zhang[5] · Giada Bianchi[4]

Abklärung MGUS – Bildgebung und KMP

1. Wahrscheinlichkeit > 10% Plasmazellen im KM bei IgG MGUS and M-spike < 15 g/l: 4.7%
2. Wahrscheinlichkeit von Osteolysen wenn M-spike < 15 g/l: 2.5%



Legende: KM: Knochenmark, KMP: Knochenmarkpunktion, FLC: ‚free light chains,'
** Verlaufskontrollen siehe Kapitel 8.*

Quelle: Onkopedia.com

MGUS Prognose und Kalkulatoren

(nur für non-IgM MGUS!)

HELP!
Wann KMP resp.
Prognose?

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Development of a Multivariable Model to Predict the Need for Bone Marrow Sampling in Persons With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

A Cohort Study Nested in a Clinical Trial

Elias Eythorsson, MD, PhD; Saemundur Rognvaldsson, MD, PhD; Sigrun Thorsteinsdottir, MD, PhD; Thorir Einarsson Long, MD, PhD; Elin Ruth Reed, BSc; Gudrun Asta Sigurdardottir, BSc; Brynjar Vidarsson, MD; Pall Torfi Onundarson, MD; Bjarni A. Agnarsson, MD; Margret Sigurdardottir, MD; Isleifur Olafsson, MD, PhD; Ingunn Thorsteinsdottir, MD, PhD; Signy Vala Sveinsdottir, MD, PhD; Fridbjorn Sigurdsson, MD; Asdis Rosa Thordardottir, BSc; Runolfur Palsson, MD; Olafur Skuli Indridason, MD, MHS; Asbjorn Jonsson, MD, PhD; Gauti Kjartan Gislason, MSc; Andri Olafsson, BSc; Jon Sigurdsson, MSc; Hlif Steingrimsdottir, MD; Malin Hultcrantz, MD, PhD; Brian G.M. Durie, MD; Stephen Harding, MD, PhD; Ola Landgren, MD, PhD; Thor Aspelund, PhD; Thorvardur Jon Love, MD, PhD; and Sigurdur Yngvi Kristinsson, MD, PhD

Personalised progression prediction in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or smouldering multiple myeloma (PANGEA): a retrospective, multicohort study

Annie Cowan*, Federico Ferrari*, Samuel S Freeman, Robert Redd, Habib El-Khoury, Jacqueline Perry, Vidhi Patel, Priya Kaur, Hadley Barr, David J Lee, Elizabeth Lightbody, Katelyn Downey, David Argyelan, Foteini Theodorakakou, Despina Fotiou, Christine Ivy Liacos, Nikolaos Kanellias, Selina J Chavda, Louise Ainley, Viera Sandecká, Lenka Pospíšilová, Jiri Minarik, Alexandra Jungova, Jakub Radocha, Ivan Spicka, Omar Nadeem, Kwee Yong, Roman Hájek, Efstathios Kastritis, Catherine R Marinac, Meletios A Dimopoulos, Gad Getz, Lorenzo Trippa†, Irene M Ghobrial†

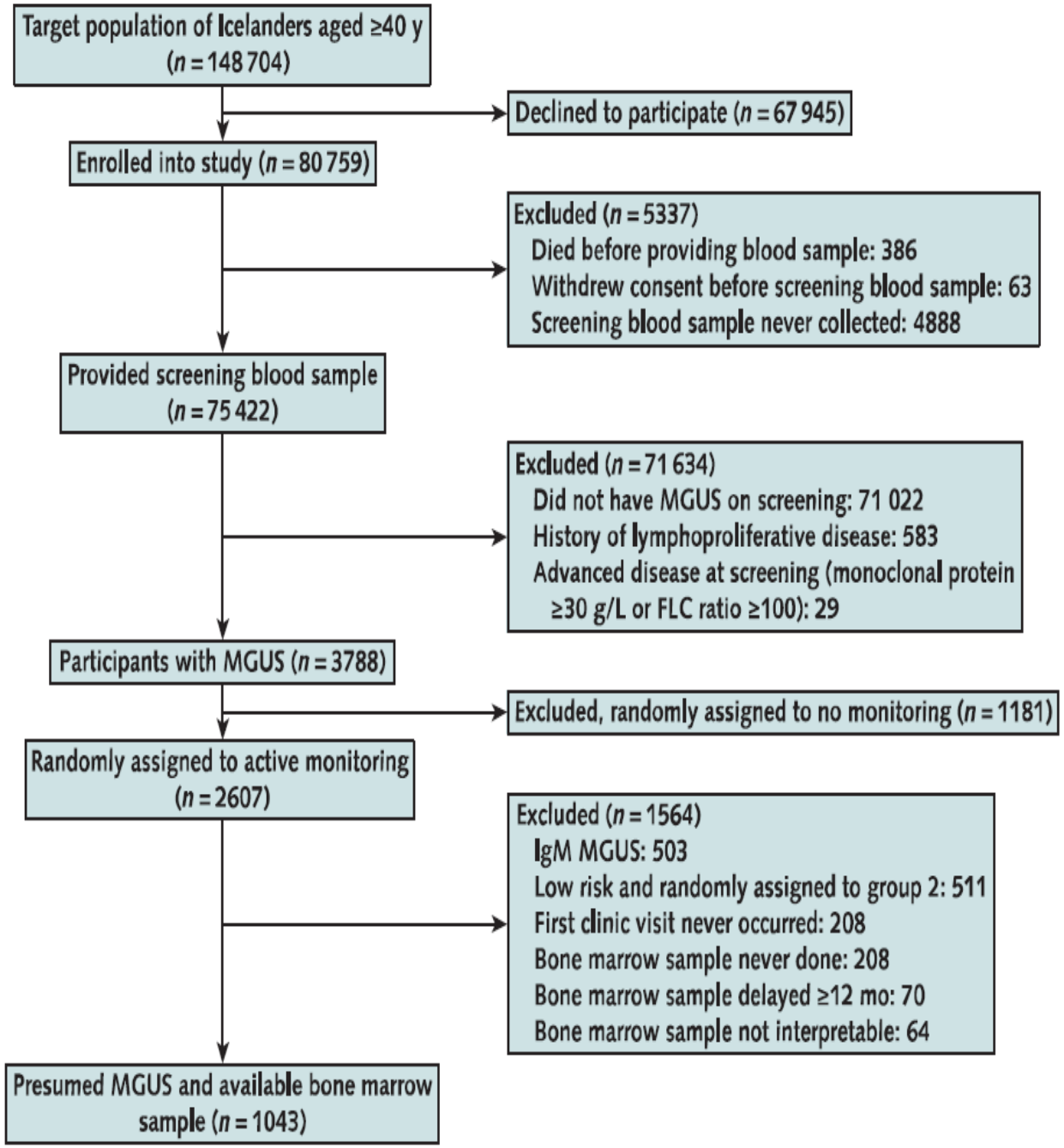
Rögnvaldsson et al. *Blood Cancer Journal* (2021)11:94
https://doi.org/10.1038/s41408-021-00480-w

Blood Cancer Journal

ARTICLE Open Access

Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): a population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies

Sæmundur Rögnvaldsson[1], Thorvardur Jon Love[1], Sigrun Thorsteinsdottir[1,2], Elín Ruth Reed[1], Jón Þórir Óskarsson[1], Íris Pétursdóttir[1], Guðrún Ásta Sigurðardóttir[1], Brynjar Viðarsson[3], Páll Torfi Önundarson[1,3], Bjarni A. Agnarsson[1,3], Margrét Sigurðardóttir[3], Ingunn Þorsteinsdóttir[3], Ísleifur Ólafsson[3], Ásdís Rósa Þórðardóttir[1],



MGUS Prognose/neue Kalkulatoren

(für non-IgM MGUS!)

iStopMM 2024 – Prädiktionsmodell für das Vorliegen von > 10% Plasmazellen im KM

https://istopmm.com/riskmodel/

- 1043 Pat. mit non IgM MGUS, median 68j (alle > 50J), alle hatten eine KMP

Fragestellung

- Wann soll eine KMP erfolgen, um ein SMM nicht zu verpassen?

Variablen

- MGUS Isotyp; quant. M-Gradient; FLC Ratio; totales IgG, IgA und IgM

Resultate

- Sensitivität 86% – analog Mayo-Model
- Spezifität 67% (33% incorrectly predictet to have > 10% PC) – Mayo 41%
- "Vermeidung" einer KMP bei 59% in dieser Kohorte, mit Mayo-Model nur bei 37%

Personalised progression prediction in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance or smouldering multiple myeloma (PANGEA): a retrospective, multicohort study

Annie Cowan*, Federico Ferrari*, Samuel S Freeman, Robert Redd, Habib El-Khoury, Jacqueline Perry, Vidhi Patel, Priya Kaur, Hadley Barr, David J Lee, Elizabeth Lightbody, Katelyn Downey, David Argyelan, Foteini Theodorakakou, Despina Fotiou, Christine Ivy Liacos, Nikolaos Kanellias, Selina J Chavda, Louise Ainley, Viera Sandecká, Lenka Pospíšilová, Jiri Minarik, Alexandra Jungova, Jakub Radocha, Ivan Spicka, Omar Nadeem, Kwee Yong, Roman Hájek, Efstathios Kastritis, Catherine R Marinac, Meletios A Dimopoulos, Gad Getz, Lorenzo Trippa†, Irene M Ghobrial†

https://www.pangeamodels.org/

6441 Pat. mit MGUS (4931, 77%) und SMM (1510, 23%)

Fragestellung

- Progressionsrisiko für einen Übergang eines MGUS/SMM in ein multiples Myelom

Variablen

- quant. M-Gradient, FLC Ratio, Alter, Krea, Hb (Optional: KM und Zytogenetik)
- In Vergleich gestellt zum IMWG Risikomodel für MGUS und SMM

Resultate

Verbesserung der Prädiktion im Vergleich zu den etablierten Modellen (SMM->MM (20/20/20-Model); MGUS->MM (IMWG MGUS-Model))

MGUS Prognose/neue Kalkulatoren

(nur für non-IgM MGUS!)

iStopMM 2024 – Prädiktionsmodell für das Vorliegen von > 10% Plasmazellen im KM

https://istopmm.com/riskmodel/

CAVE

- Bestimmung der IgG-, IgM- und IgA-Spiegel notwendig

PANGEA 2023 – Prädiktionsmodell für das Risiko für einen Übergang eines MGUS/SMM in ein multiples Myelom

https://www.pangeamodels.org/

CAVE

- M-Gradient in g/dl
- Kreatinin in mg/dl (Umrechnungsfaktor 88.4)

MGUS – Follow-up-Empfehlungen

Zeitpunkt	Patientenkollektiv	Kontrolle
Erstdiagnose	Alle	nach 6 Monaten
Verlauf	Ohne Risikofaktoren (IgG und M-Protein <15g/l und normale k/l Ratio der freien Leichtketten)	einmal jährlich oder keine regelmäßigen Kontrollen sondern nur bei klinischer Symptomatik
	Bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors sowie allen Leichtketten-MGUS	einmal jährlich

Cave: Leichtketten-MGUS

- Auf Zeichen der Systemischen AL-Amyloidose achten (va. bei fLK Typ lambda
- Monitoring von Nieren und Herz (proBNP)

Quelle: Onkopedia.com

Interpretation der freien Leichtketten bei eingeschränkter Nierenfunktion

Clearance der freien Leichtketten über die Nieren

- Konzentration steigt mit fallender glomerulärer Filtrationsrate
- Grundsätzlich Anstieg sowohl der polyklonalen kappa- und lambda Leichtketten
- Tendentiell höher Anstieg der kappa-Leichtketten mit einer angepassten Referenz für die FLC-Ratio von 0.37 bis 3.1

Bei Verdacht auf zugrundeliegende Monoklonale Gammopathie

- Proteinelektrophorese und Immunfixation im Urin

Zusammenfassung

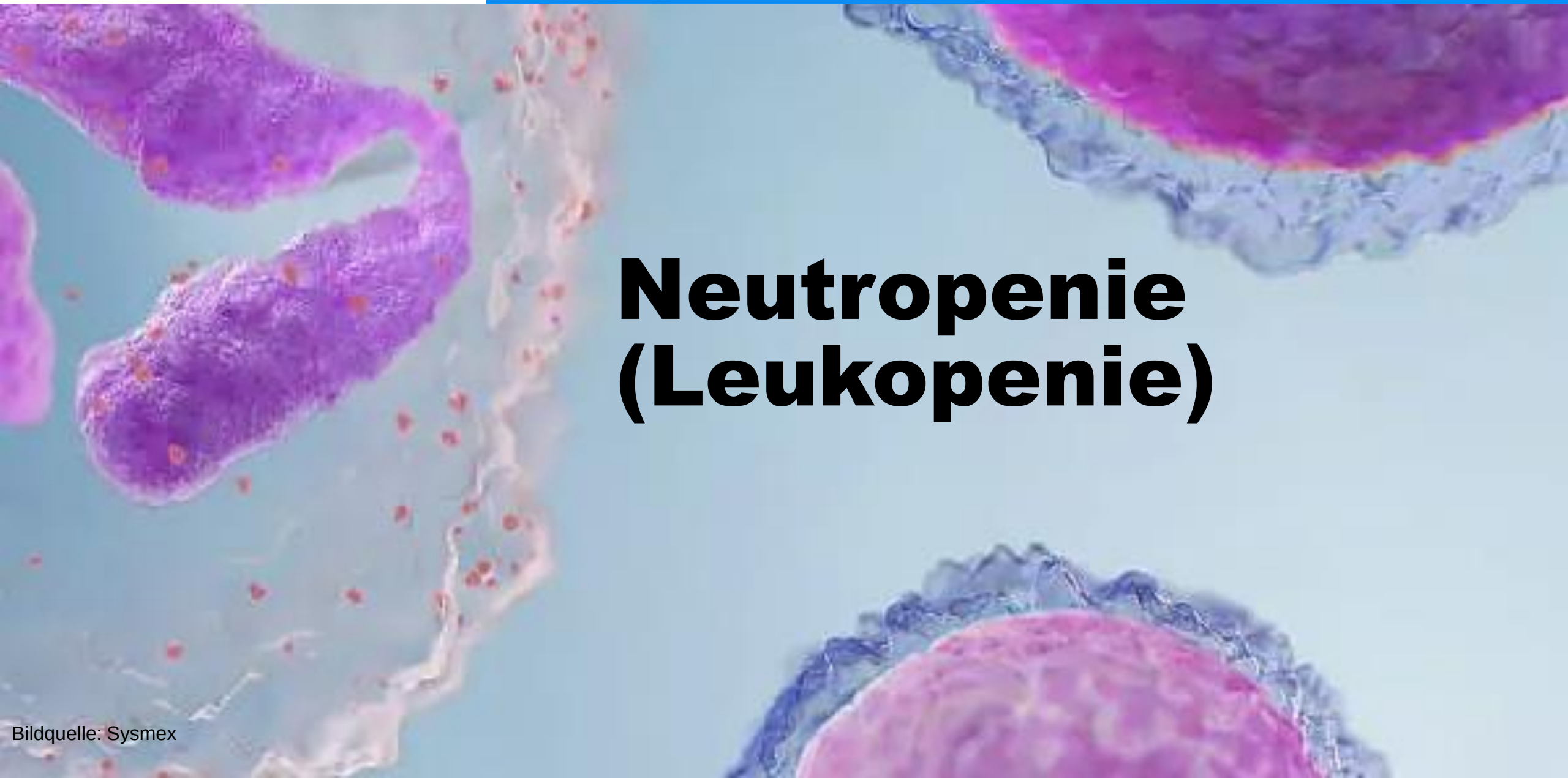
- Die Anzahl MGUS-Patienten wird mit der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung zunehmen
- Nicht jedes Paraprotein braucht eine KMP oder Bildgebung
- Gute Möglichkeiten der Risikoeinschätzung – Kalkulatoren!
- Vermeidung von psychologischem Stress für die Patienten

Wie sicher fühlen Sie sich JETZT bei der Interpretation und Wertung von Befunden der EP/IF

1. Sehr sicher
2. Sicher
3. Gelegentlich unsicher
4. Unsicher
5. Weiss nicht

Stadtspital Zürich

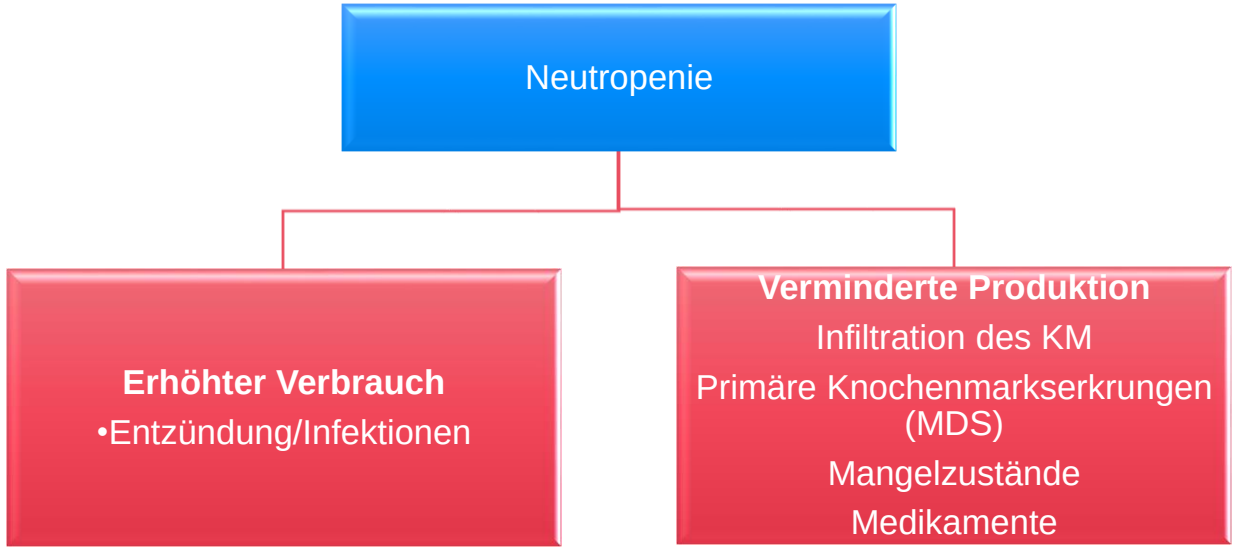
Neutropenie (Leukopenie)



Bildquelle: Sysmex

Fortbildungsziele Neutropenie

- Interpretation des weissen Blutbildes
- Einschätzung der klinischen Relevanz und Red-flags



Neutropenie
Medix statt ChatGPT - Leukopenie

2. Leukopenie	
Definition	**Leukozyten** < 4'000/µl, (4,0 G/l) • Wichtig zu beachten, ob Granulozytopenie (< 3'000/µl) oder Lymphozytopenie (< 1'000/µl) vorherrschend –> Bei Granulozyten unter 500/µl (0,5 G/l) und einer Temperatur über 38 °C spricht man von einer febrilen Neutropenie. (Einweisung Spital, i.v. Breitband-Antibiotikum und Filgrastim = G-CSF)
Daran denken bei ...	• Meist Zufallsbefund Bei Chemotherapie und gewissen Medikamenten, z. B. Clozapin, Sulfasalazin, Rituximab (Antikörper) (–> Ausführliche Medikamentenliste [9])
Ursachen	• Einer Leukopenie liegt eine verminderte Produktion und/oder ein vermehrter Abbau von Leukozyten zugrunde, am häufigsten durch einen „Verbrauch" bei schweren entzündlichen Reaktionen Erhöhter Verbrauch - Entzündliche Störungen wie eine Kollagenose, maligne Störung oder Infektion/Sepsis Verminderte Produktion - Vitamin B12/Folsäuremangel - Hypo-/aplastische Störung wie Aplastische Anämie, Myelodysplasie - Toxische Ursache, Chemotherapie, gewisse Medikamente - Kollagenose - Selten idiopathisch
Abklärungen Hausarzt	
➢ **Anamnese**	• Medikamentenanamnese; Kollagenose bekannt?
➢ **Labor**	• BB, CRP • Vitamin B12 und Folsäure • Differential-BB ist wichtig zur Bestimmung des Granulozytenanteils, der genauer als die Gesamtleukozytenzahl über die Infektionsgefahr entscheidet (hohes Risiko bei < 500 Granulozyten/µl), und zur Detektion unreifer Zellen (Blasten) oder anderer Auffälligkeiten, z. B. Thrombopenie oder Anämie Anmerkung: Ein mikroskopisches Differential-BB ist erforderlich, wenn z. B. Blasten vorliegen mit erhöhter Zahl von „large unstained cells" • Basales Labor: Screening bei V. a. Kollagenose
➢ **Apparative Untersuchungen**	Beim HA ev. Sono Abdomen (Frage nach Milzgrösse, vergrösserte LK)

Leichte Neutropenie: 1.000 bis 1.500 Zellen/µl
Moderate Neutropenie: 500 bis 1.000 Zellen/µl
Schwere Neutropenie: weniger als 500 Zellen/µl

Procedere	Abhängig vom Schweregrad und vermuteter Ursache 1. Falls leichte Leukopenie (weniger als 20 %) im Rahmen eines vermehrten Verbrauches: Nachkontrolle nach 3 Wochen 2. Falls mittelschwere Leukopenie, Nachkontrolle nach 3 Wochen, Ursache abklären (s. o.) 3. Falls schwere Leukopenie (< 500/µl) rasche Abklärung. Bei zusätzlichem Fieber –> Notfall **Wann KM-Punktion?** • Wenn auch eine Anämie oder eine Thrombopenie vorliegt ohne Hinweise z. B. auf einen Vitamin B12-Mangel oder bei Infekt aufgrund einer unklaren Leukopenie • Wenn jemand seit langem eine Leukopenie hat oder neu und keinerlei Beschwerden (Infekte), besteht keine Dringlichkeit • Wichtig: Ein Vitamin B12-Mangel muss vor KM-Biopsie korrigiert werden (6–7 x Vitarubin 1'000 µg i.m.)
Therapie	• Gemäss Ursache
Überweisung Hämatologie	• Bei Bizytopenie, Panzytopenie für KM-Punktion
Gut zu wissen	• Leukopenien treten selten isoliert auf. Meist sind sie mit einer Thrombopenie und einer Anämie verbunden • Bei Leukozyten < 500/µl besteht eine akute Gefährdung durch Infektion. Hier ist eine lokale antimykotische Prophylaxe der Mundschleimhaut und – zumindest bis zur Aufklärung der Ursache – eine orale Antibiose angezeigt • Bei Fieber ist eine **rasche Klinikeinweisung** lebenswichtig. Geringe Abweichungen der Leukozyten (< 20 % unter der Norm) können hingegen zunächst beobachtet werden. Sie sind am häufigsten (para-)infektiös bedingt und selbstlimitierend

Neutropenie
Beurteilung maschinelles Blutbild

Leukozyten	3.6-10.5	G/L	3,0	*
Erythrozyten	3.85-5.20	T/L	4,29	
Hämoglobin	118-158	g/l	130	
Hämatokrit	0.35-0.46	l/l	0,39	
MCV	80-101	fl	91	
MCH	27-34	pg	30	
MCHC	315-360	g/l	332	
RDW-CV	11.5-15.0	%	12,4	
Thrombozyten	150-370	G/L	181	
MPV	8.5-11.5	fl	12,5	*
Normoblasten	0-0	/100Lc	0	

Blutbild

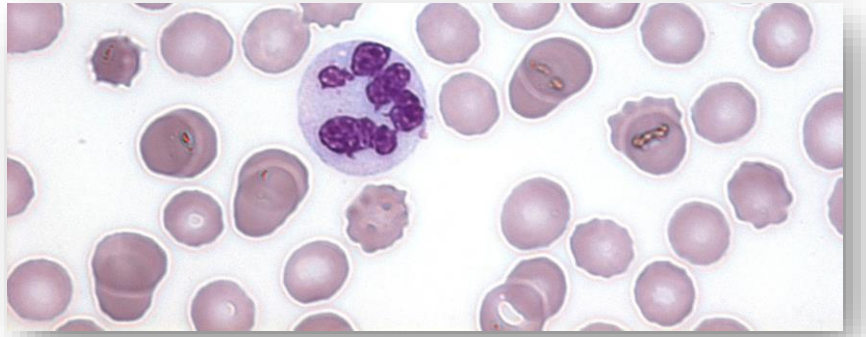
GBB, Differenzialblutbild			maschinell	
Einheit	%	G/L	%	G/L
Neutrophile	42-77	1.5-7.7	75,0	2,25
Eosinophile	0.5-5.5	0.0-0.5	0,7	0,02
Basophile	0-1.8	0.0-0.2	0,7	0,02
Monozyten	2-9.5	0.1-0.9	14,1 *	0,42
Lymphozyten	20-44	1.1-4.5	9,5 *	0,29

Leukozyten				
Erythrozyten				
Hämoglobin				
Hämatokrit				
MCV				
MCH				
MCHC				
RDW-CV				
Thrombozyten				
MPV				
Normoblasten				
GBB, Differenzialblutbild				
Einheit				
Neutrophile				
Eosinophile				
Basophile	0-1.8	0.0-0.2	0,0	0,0
Monozyten	2-9.5	0.1-0.9	9,6	0,5
Lymphozyten	20-44	1.1-4.5	42,8	2,3

Medix

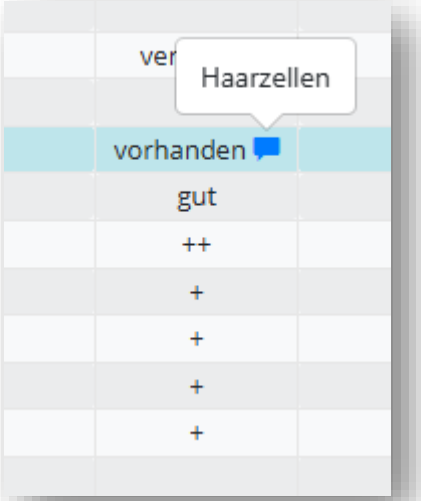
- **Beurteilung der absoluten Werte!**
- Relative Werte meist nur für Beurteilung von Blasten relevant (im mik. Diff)
- Interpretation der Leukozytensubgruppen
- Unterscheidung Neutropenie vs Lymphopenie
- Isolierte Zytopenie vs Bi-/Panzytopenie

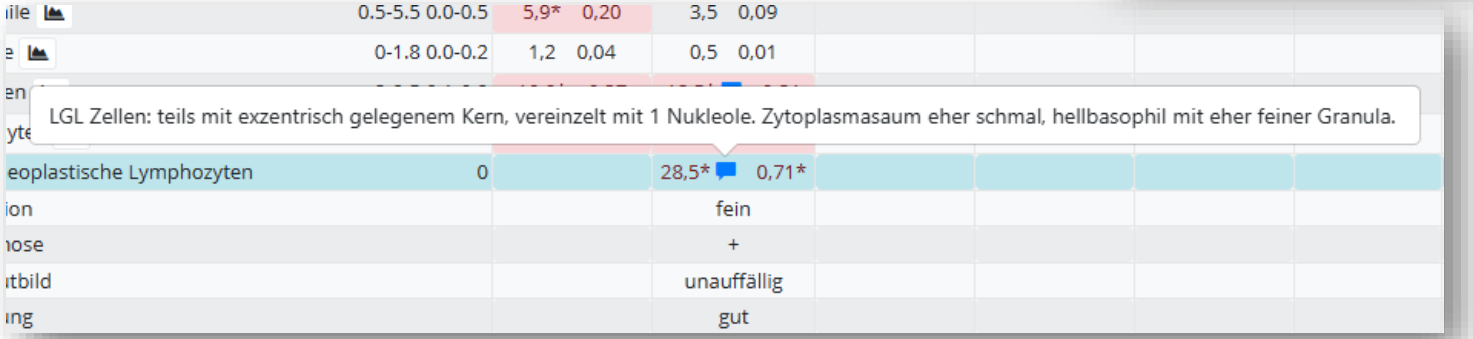
Mikrokopische Beurteilung Blutbild und Red flags



Mikroskopische Differenzierung

- Erkennung von Dysmorphiezeichen (MDS)
- Detektion von Blasten und atypischen/neoplastischen Lymphozyten
- Erkennung von Membranstörungen
- Relevant in der Erkennung von Mikroangiopathien (Fragmentozyten) wie TTP/HUS

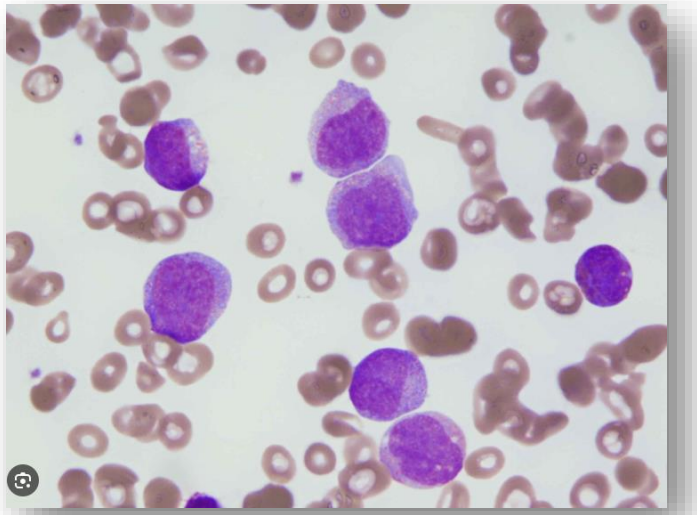




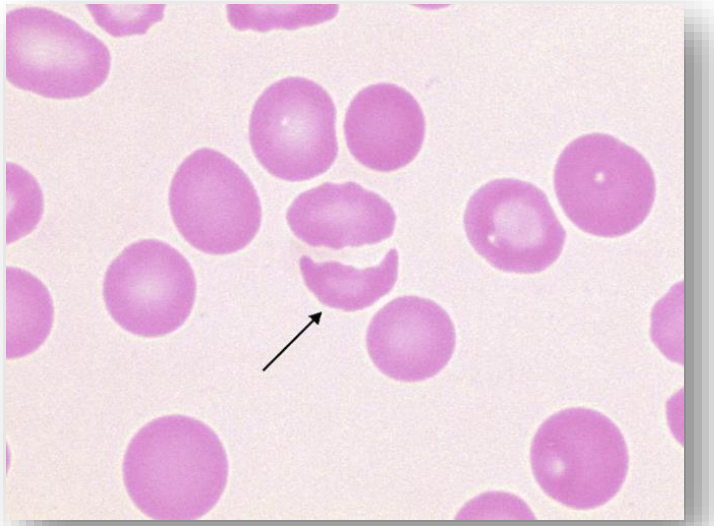
Neutropenie
Beurteilung Blutbild und Reg flags

Red flags

- Bi-/Panzyotopenie
- Blasten im peripheren Blut
- Fragmentozyten
- ANC < 0.5 G/l (500/ul)



Gesundheit.gv



SpringerLink

Sysmex

Fall 3

Herr O.I. 1958

Jetziges Leiden

- Zuweisung wegen wiederholter Leukopenie, dokumentiert seit 03/23. Keine vermehrten Infekte, normalerweise 1x krank pro Winter. Keine Gelenkbeschwerden, keine B-Symptome

Persönliche Anamnese

- Keine relevanten Vorerkrankungen

Sozial

- Stammt aus Somalia, seit 30 Jahren in der Schweiz, wohnt mit Familie (5 Kinder), arbeitete als Logistiker

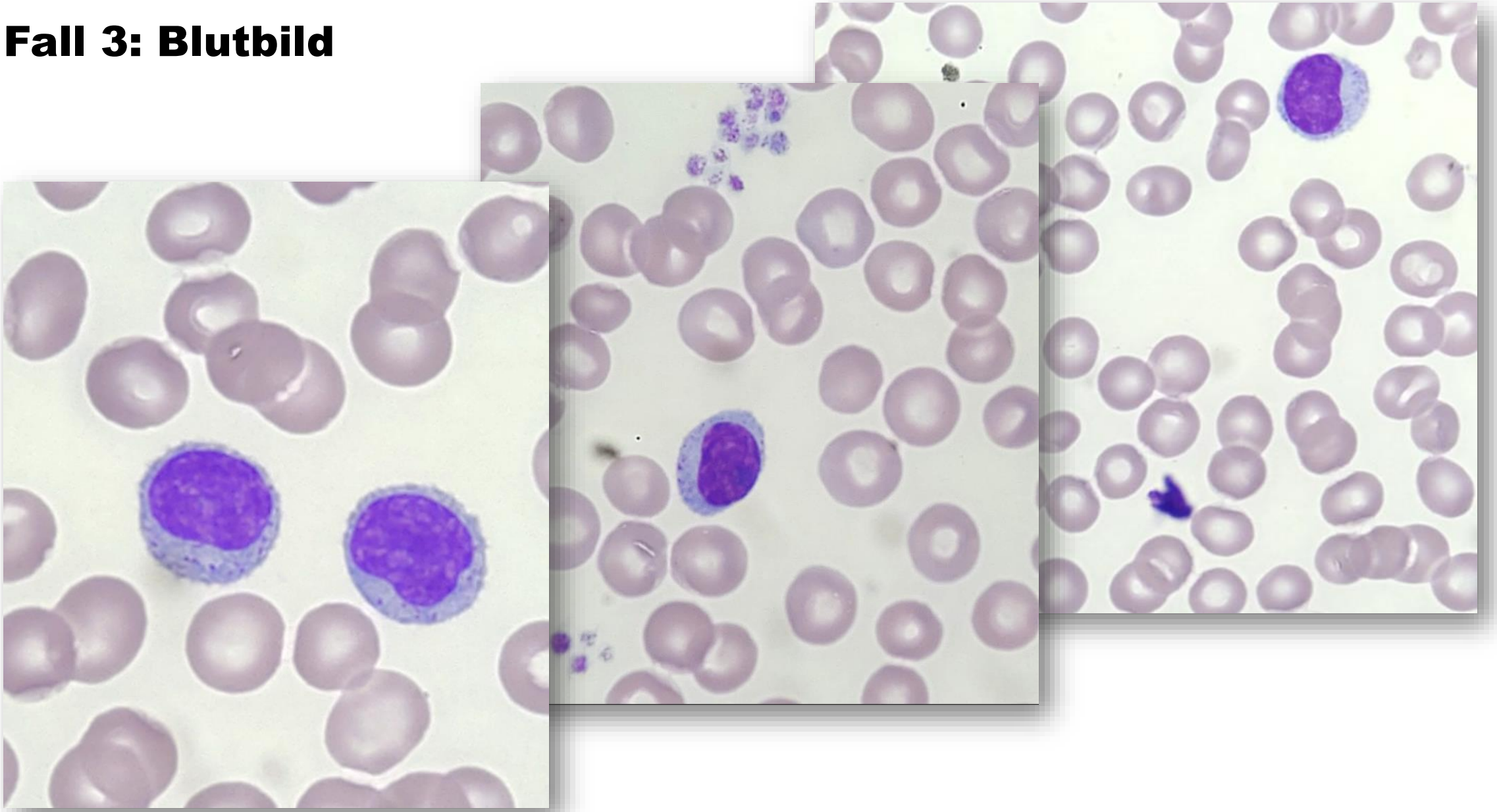
Peripheres Blutbild

Herr O.I. 1958

Leukozyten	3.6 - 10.5 G/L	3,4*	2,5*
Erythrozyten	4.00 - 5.65 T/L	4,47	4,36
Hämoglobin	125 - 172 g/l	144	140
Hämatokrit	0.37 - 0.49 l/l	0,41	0,40
MCV	80 - 101 fl	93	92
MCH	27 - 34 pg	32	
MCHC	315 - 360 g/l	348	
RDW-CV	11.5 - 15.0 %	12,5	
Thrombozyten	150 - 370 G/L	216	
MPV	8.5 - 11.5 fl	9,0	
Normoblasten	0 - 0 /100Lc		

mikroskop. Differenzierung der Leukozyten				mikroskopisch	
Einheit	% G/L	%	G/L	%	G/L
Blasten	0			0,0*	<0,01*
Stabk. Neutroph.	0.5-10 0.0-1.1			0,0*	<0,01
Segmentk. Neutroph.	40-70 1.7-7.2			25,0*	0,63*
Neutrophile	42-77 1.5-7.7	31,0*	1,05*		
Eosinophile	0.5-5.5 0.0-0.5	5,9*	0,20	3,5	0,09
Basophile	0-1.8 0.0-0.2	1,2	0,04	0,5	0,01
Monozyten	2-9.5 0.1-0.9	10,9*	0,37	12,5*	0,31
Lymphozyten	20-44 1.1-4.5	51,0*	1,73	30,0	0,75*
vermut.neoplastische Lymphozyten	0			28,5*	0,71*
Granulation				fein	
Kernpyknose				+	
Rotes Blutbild				unauffällig	
Hb-Färbung				gut	
Anisozytose				+	

Fall 3: Blutbild



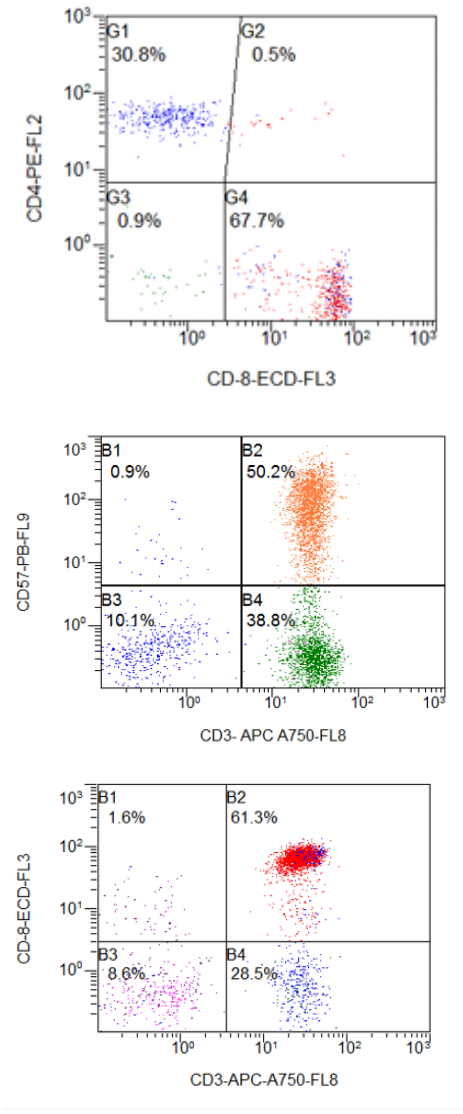
Fall 3: Ihre Verdachtsdiagnose?

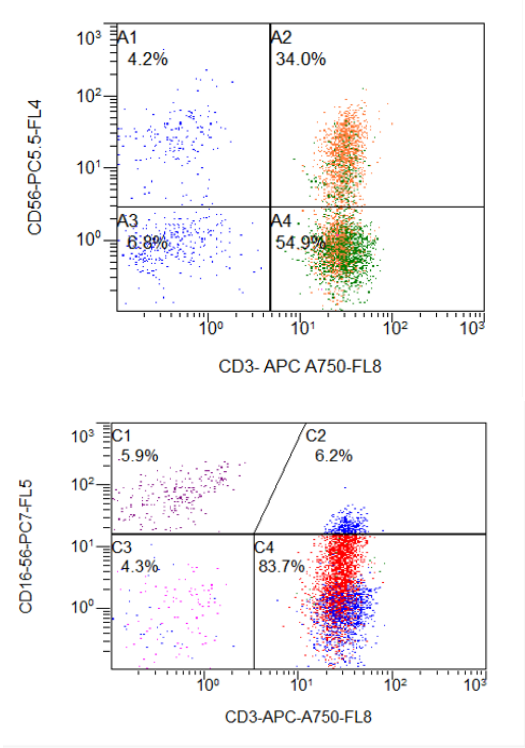
- MDS
- LGL-Leukämie
- Duffy-Null-Neutropenie
- Haarzellleukämie

Mehrere Antworten möglich!

Immunphänotypisierung aus PB

Herr O.I. 1958





Stadtspital Zürich

- Vermehrung von T-Zellen (90%) auf Kosten der B-Zellen (3%) und NK-Zellen (6%).
- T-Zellen positiv für CD7 (81%) und TCR a/b (97%), negativ für CD1a und CD30.
- Ratio CD4:CD8 zugunsten der CD8-positiven Zellen, Anzahl an CD4/CD8-doppelpositiver (1%) und negativen Zellen (1%) normal.
- **Hochgradiger Verdacht auf T-LGL-Leukämie bei deutlicher Vermehrung von T-Zellen mit dem klassischen T-LGL-Phänotyp (CD3+/CD16-/CD57+) sowie die Prädominanz von CD8-positiven T-Zellen**

Molekulare Blutgruppendiagnostik

Herr O.I. 1958

Molekulargenetische Blutgruppenbestimmung (unter Anwendung des RBC Ready Gene Kits KKD von inno-train):

ISBT:	.	***KEL*02***
	JK*01	***JK*02***
	.	***FY*02N.01***

Abgeleiteter Phänotyp: **K-k+, Jk(a+b+), Fy(a-b-)$**

Beurteilung:
Die molekulargenetische Blutgruppenbestimmung des oben genannten Patienten ergab das Vorliegen einer *FY*B*(P-67t>c)Null-Mutation, welche zu einem auf Erythrozyten nicht exprimierten «stillen» *FY*B* führt. Transfusionsempfänger können mit **Fy^b positivem** Blut versorgt werden. Darüber hinaus gilt diese sogenannte GATA-Box Mutation als diagnostischer Marker für die ACKR1/DARC-assoziierte Neutropenie (ADAN), welche in der Regel zu keinem erhöhten Infektionsrisiko führt.

Neutropenie
Die Evergreens der Hämatologie

- Haarzellleukämie
- LGL-Leukämie
- Duffy-Null assoziierte Neutropenie

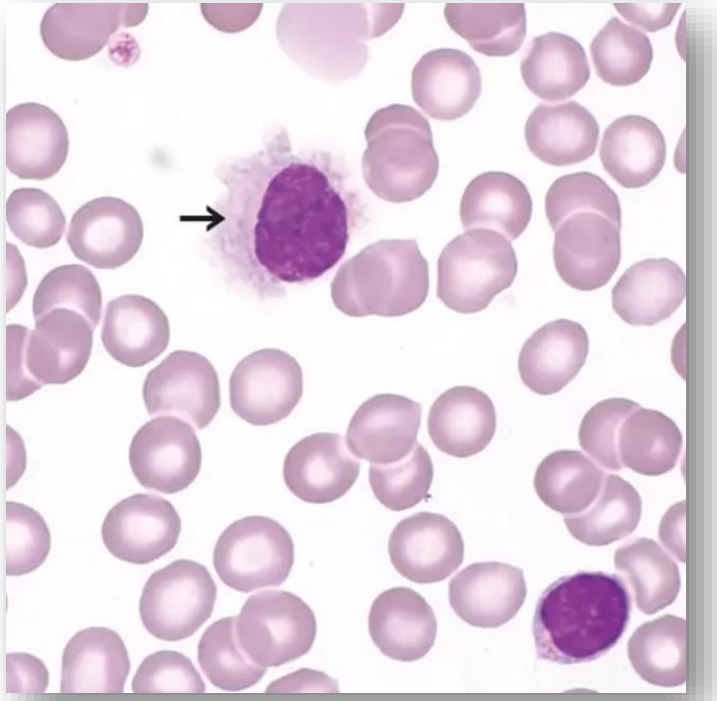
Neutropenie - Haarzellleukämie

Pathogenese und Epidemiologie

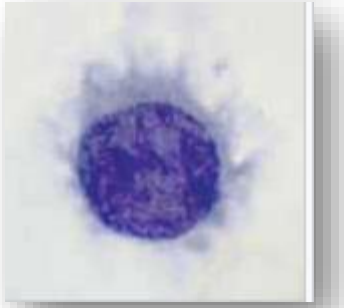
- B-Zell-Neoplasie, ca. 2 % aller Leukämien
- Erkrankungsalter meist zwischen 50 – 55 Jahren
- Männer erkranken 4x häufiger

Klinik

- Meist bedingt durch Zytopenien (Infekte, Blutungen, Müdigkeit)
- Symptomatische Splenomegalie



Sysmex



Wikipedia

Neutropenie - Haarzellleukämie

Merkmale Blutbild

- Bi-/Panzytopenie; Monopenie
- Makrozytose
- Atypische Lymphozyten/Haarzellen

Splenomegalie

Diagnose

- FACS
- KM

Therapie

- Cladribine (Interferon)

Leukozyten	3.6-10.5	G/L	50,7 !	2
Erythrozyten	4.00-5.65	T/L	1,38 *	2
Hämoglobin	125-172	g/l	46 !	4
Hämatokrit	0.37-0.49	l/l	0,15 *	2
MCV	80-101	fl	105 *	2
MCH	27-34	pg	33	2
MCHC	315-360	g/l	317	2
RDW-CV	11.5-15.0	%	23,0 *	2
Thrombozyten	150-370	G/L	27 *	4
MPV	9.0-13.0	fl	n.messbar	2
Normoblasten	0-0	/100Lc	0	
Blutbild				
GBB, Differenzialblutbild			mikroskop.	2
Einheit	%	G/L	%	G/L
Stabk. Neutroph.	0.5-10	0.0-1.1	2,0	1,0
Segmentk. Neutroph.	40-70	1.7-7.2	1,5 *	0,8 *
Eosinophile	0.5-5.5	0.0-0.5	0,0 *	<0,0
Basophile	0.0-1.8	0.0-0.2	0,0	<0,0
Monozyten	2.0-9.5	0.1-0.9	0,0 *	<0,0 *
Lymphozyten	20-44	1.1-4.5	96,5 *	48,9 *
BESCHREIBUNG DER LEUKOZYTEN				
Neutrophile				
Granulation			grob toxisch	
Lymphozyten				
Lymphozyten			vermehrt	
Diverses				
Atypische Formen			vorhanden	5

Neutropenie – LGL-Leukämie

Blutbild/Klinik

- Klonale T-Zell-Erkrankung mit Ausschwemmung von LGL-Zellen (large granular lymphocyte)
- Zytopenien, va. Neutropenie
- Oft B-Symptome
- Assoziation mit Autoimmunerkrankungen (RA)

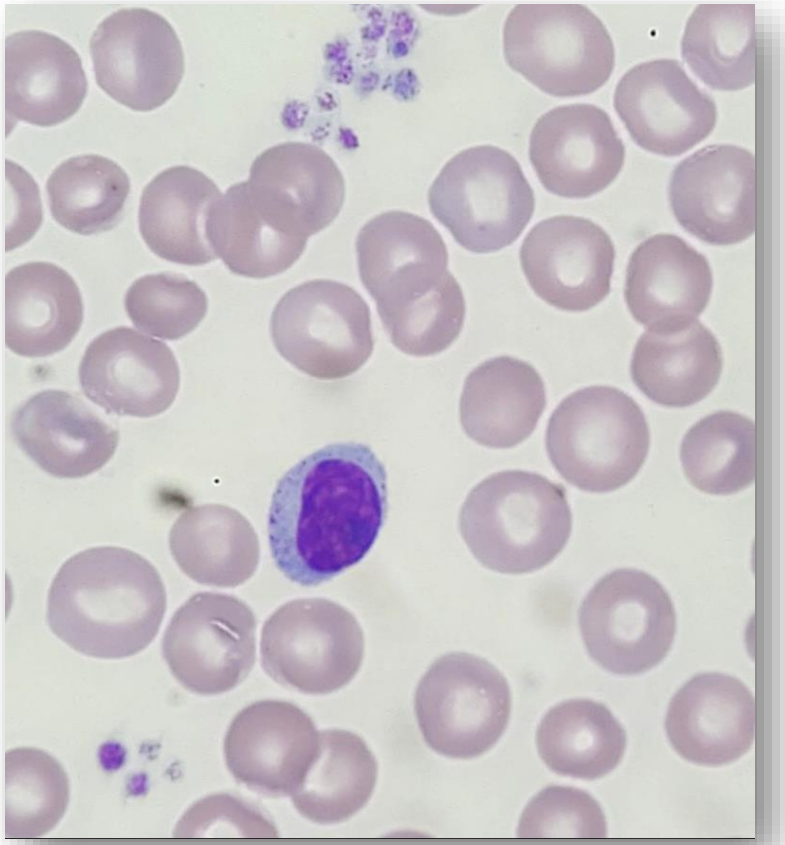
Splenomegalie

Diagnose

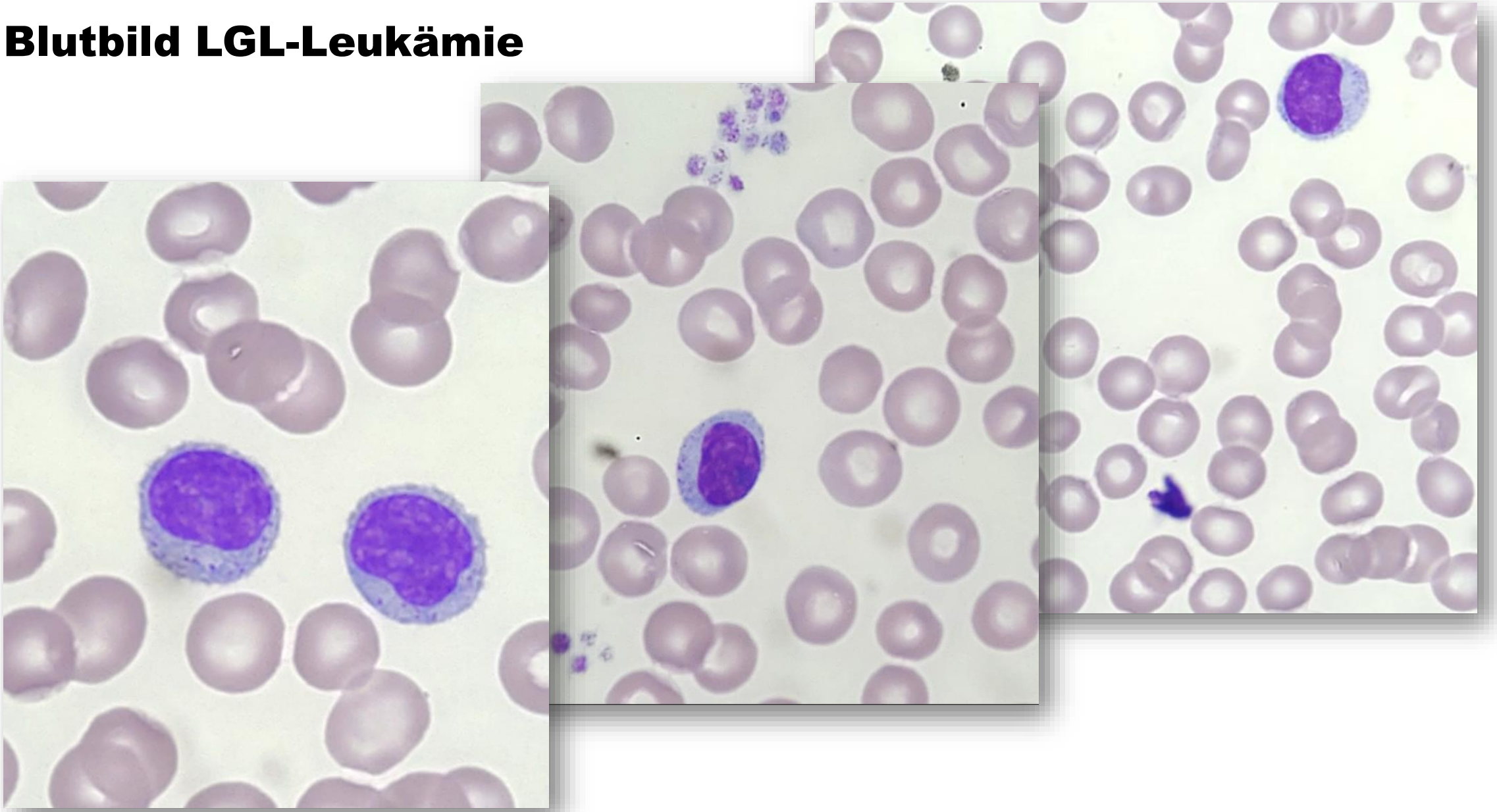
- FACS, TcR-Rearragement, KMP

Therapie

- w&w, MTX, Cyclophosphamid…



Blutbild LGL-Leukämie



Duffy-null assoziierte Neutropenie

Hintergrund

Synonym: ACKR1/DARC-assoziierte Neutropenie (ADAN)

Früher: Benigne ethnische Neutropenie

- Chronische Neutropenie ohne erhöhtes Infektrisiko
- Häufig bei Menschen mit afrikanischer, karibischer, westindischer Herkunft und aus dem Mittleren Osten

Genetik

- Homozygote T(hymin) zu C(ytosin) Substitution (rs2814778-CC) im Promotor von ACKR1 (human atypical chemokine receptor 1 gene), was zu einer Abschaltung des erythrozyten GATA1-Transkriptionsfaktors mit Verlust des Duffy-Antigens auf den Erythrozyten führt

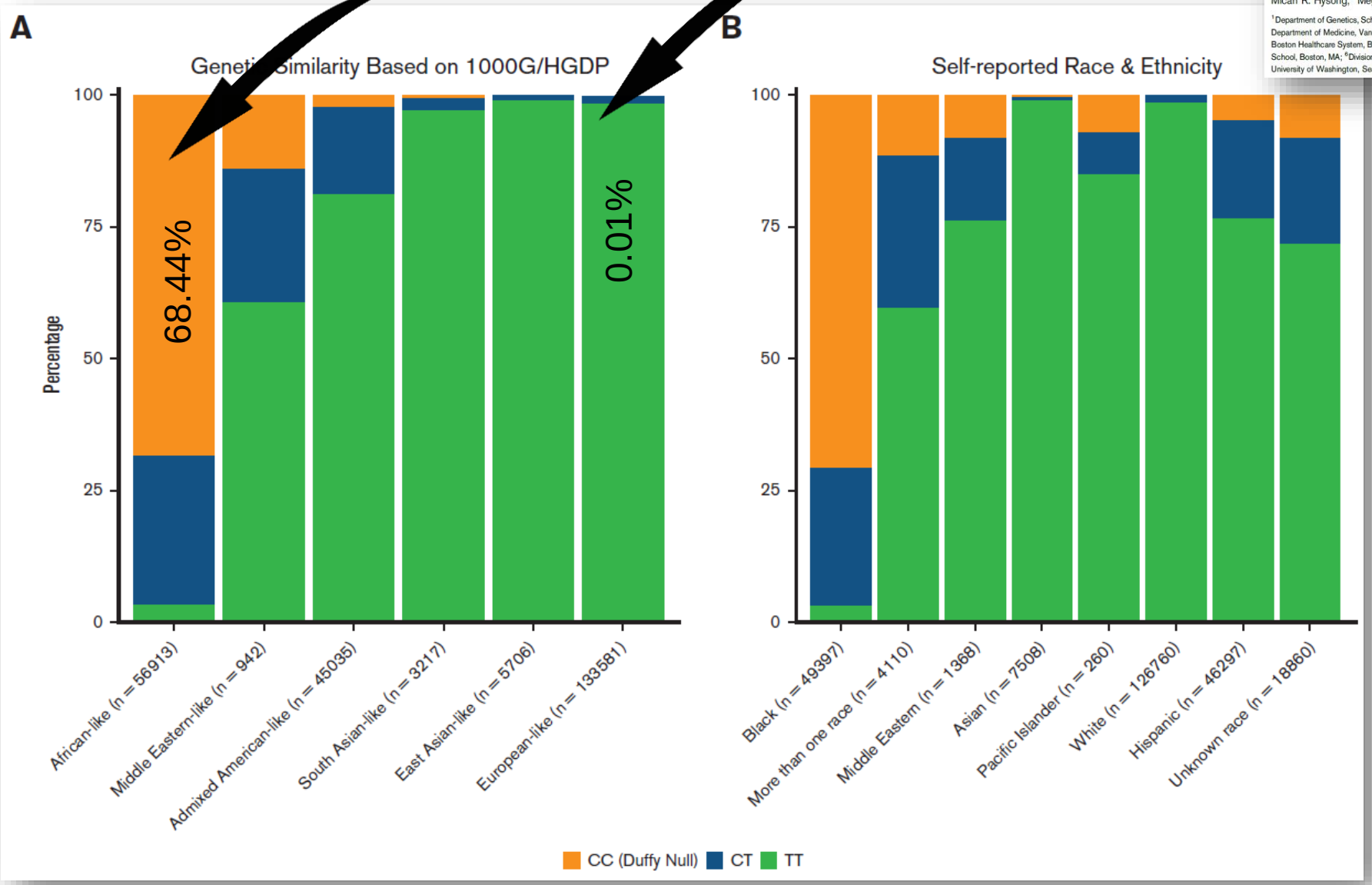
Duffy-null

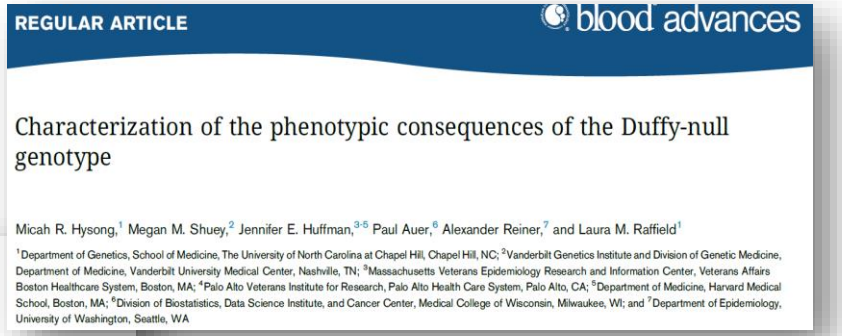
Hintergrund

- Verlust von Duffy auf der EC-Oberfläche führt zur Resistenz gegenüber Plasmodium vivax malariae
- Häufige Fehlinterpretation der tiefen ANC-Werte bei Duffy-null mit unnötigen Abklärungen (KMP)

Duffy-null

Häufigkeit





REGULAR ARTICLE

blood advances

Characterization of the phenotypic consequences of the Duffy-null genotype

Micah R. Hysong,[1] Megan M. Shuey,[2] Jennifer E. Huffman,[3-5] Paul Auer,[6] Alexander Reiner,[7] and Laura M. Raffield[1]

[1]Department of Genetics, School of Medicine, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC; [2]Vanderbilt Genetics Institute and Division of Genetic Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; [3]Massachusetts Veterans Epidemiology Research and Information Center, Veterans Affairs Boston Healthcare System, Boston, MA; [4]Palo Alto Veterans Institute for Research, Palo Alto Health Care System, Palo Alto, CA; [5]Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA; [6]Division of Biostatistics, Data Science Institute, and Cancer Center, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; and [7]Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, WA

Heterozygote Mutationsträger (rs2814778-CT) mit gleichem Phänotyp wie ohne Mutation

Duffy-Null assoziierte Neutropenie

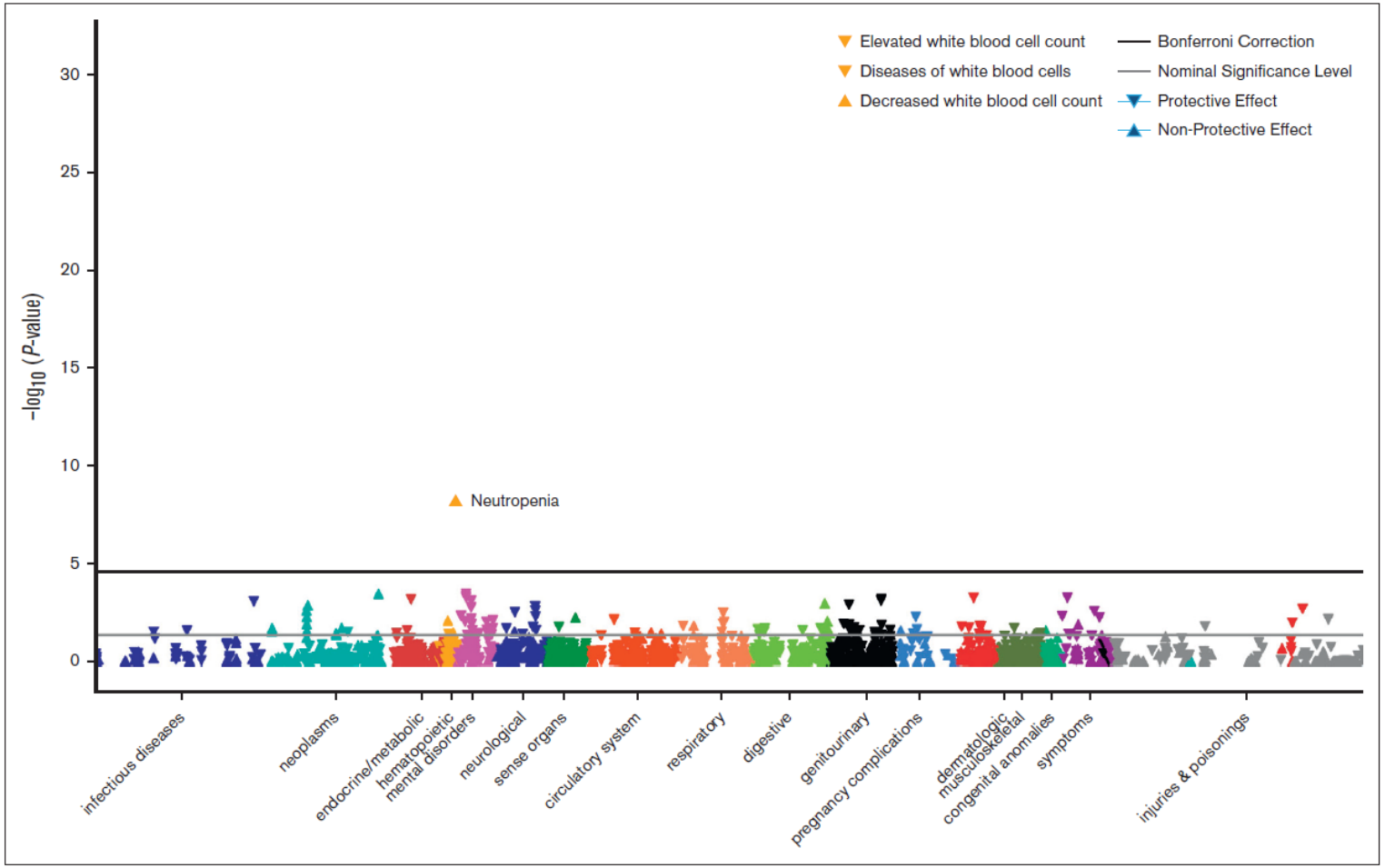


Figure 4. PheWAS of Duffy-null genotype. Manhattan plot of phenotype associations with the Duffy-null variant for individuals with demographic information, sufficient health records as defined in "Methods," and at least 2 instances of the phecode. Phenotypes are colored by disease groups and are plotted as $-\log_{10}$ of the *P* value of the association. The black line represents the Bonferroni correction of significance.

- Kein erhöhtes Risiko für bakterielle Infekte (Sepsis, Pneumonie, Abszess usw.)
- Keine Assoziation mit anderen Erkrankungen

Duffy-null

Take home messages

- Häufigkeit stark abhängig von ethnischer Abstammung
- **Kein Krankheitswert**
- Resistenz gegenüber Plasmodium vivax malariae
- ANC meist > 0.5 G/l
- Vermeidung unnötiger Abklärungen

Vielen Dank.