



N.Eiber

Differentialdiagnose MDS – Interaktive Fälle und Konsequenzen im Klinikalltag

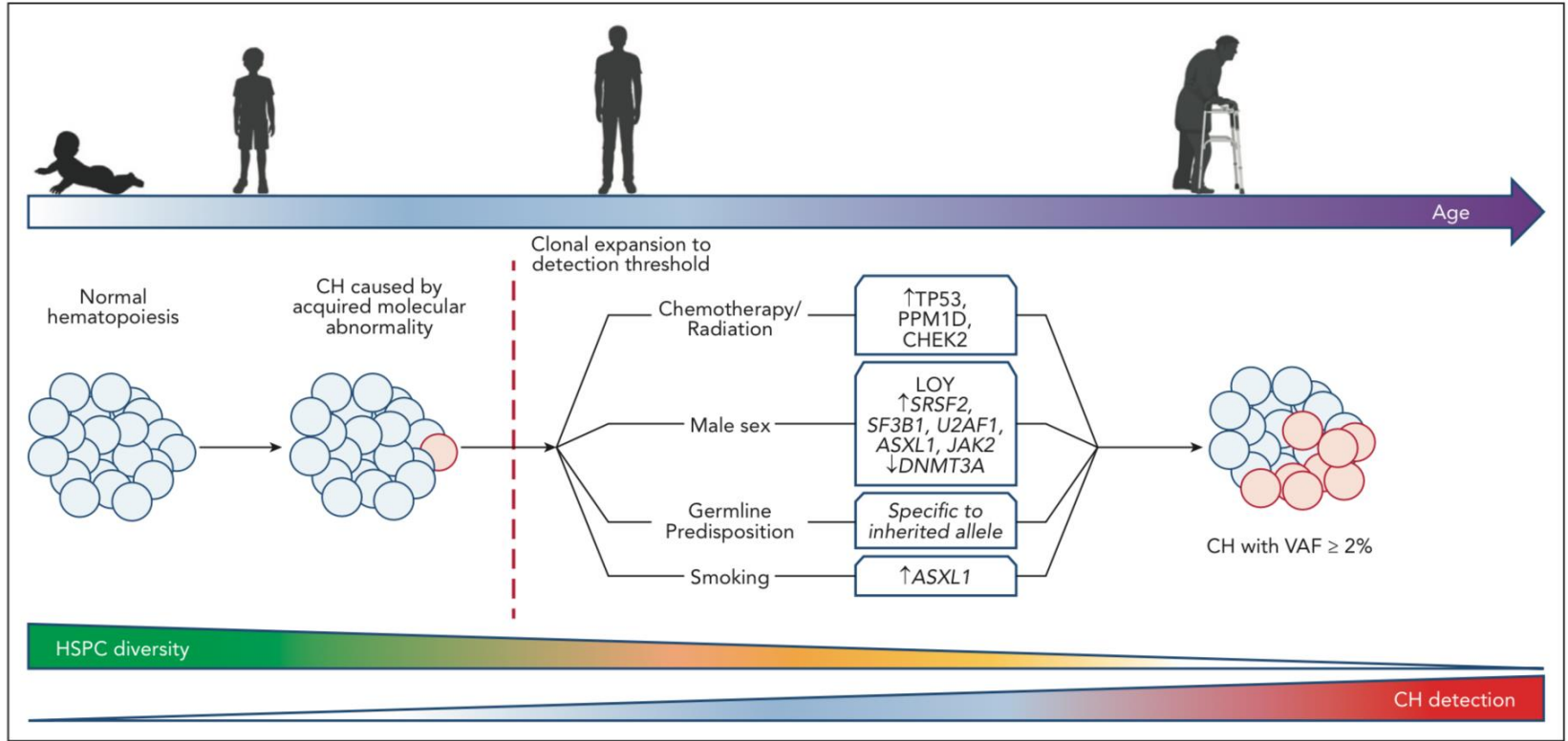
Dr. med. Stefani Parmentier

Leitende Ärztin Hämatologie, Claraspital Basel

12.10.2024, DGHO Jahrestagung 2024

Conflicts of interest:

(1) Consulting fees :	No
(2) Stock / allotment :	No
(3) Patent royalties / licensing fees :	No
(4) Honoraria (e.g. lecture fees):	GSK, Janssen, BMS, Abbvie, Beigene
(5) Fees for promotional materials :	No
(6) Research funding / Educational grants:	No
(7) Scholarship from corporation :	No
(8) Corporate laboratory funding:	No
(9) Others (e.g. trips, travel, or gifts)	Janssen, Amgen, Beigene Abbvie



Weeks&Ebert, Blood 2023

04.12.2024

Differentialdiagnose MDS_Parmentier_DGHO 2024

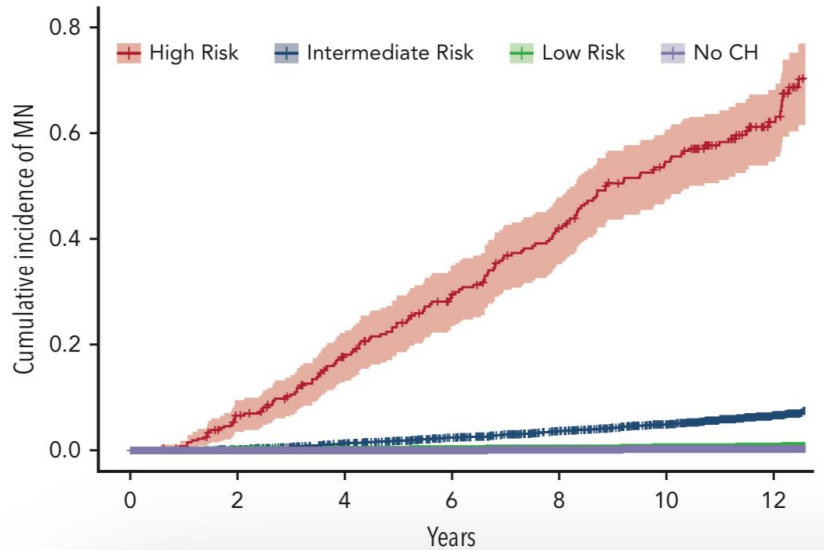
stClaraspital

In besten Händen.

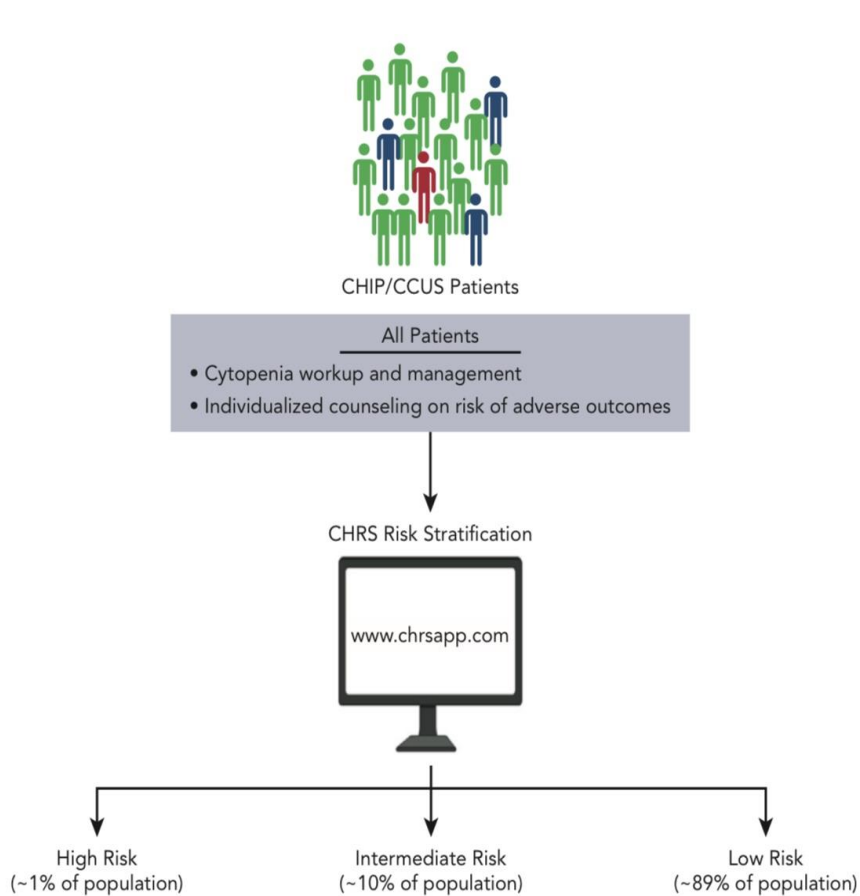
Clonal hematopoiesis risk score (CHRS)

CHRS Prognostic Variable Scores					
Prognostic Variable	0.5	1	1.5	2	2.5
Single <i>DNMT3A</i>	present	absent	-	-	-
High Risk Mutation	-	absent	-	-	present
Mutation Number	-	1	-	≥ 2	-
Variant Allele Fraction	-	< 0.2	-	> 0.2	-
Red Cell Distribution Width	-	< 15	-	-	≥ 15
Mean Corpuscular Volume	-	< 100	-	-	> 100
Cytopenia	-	CHIP	CCUS	-	-
Age	-	< 65y	≥ 65y	-	-

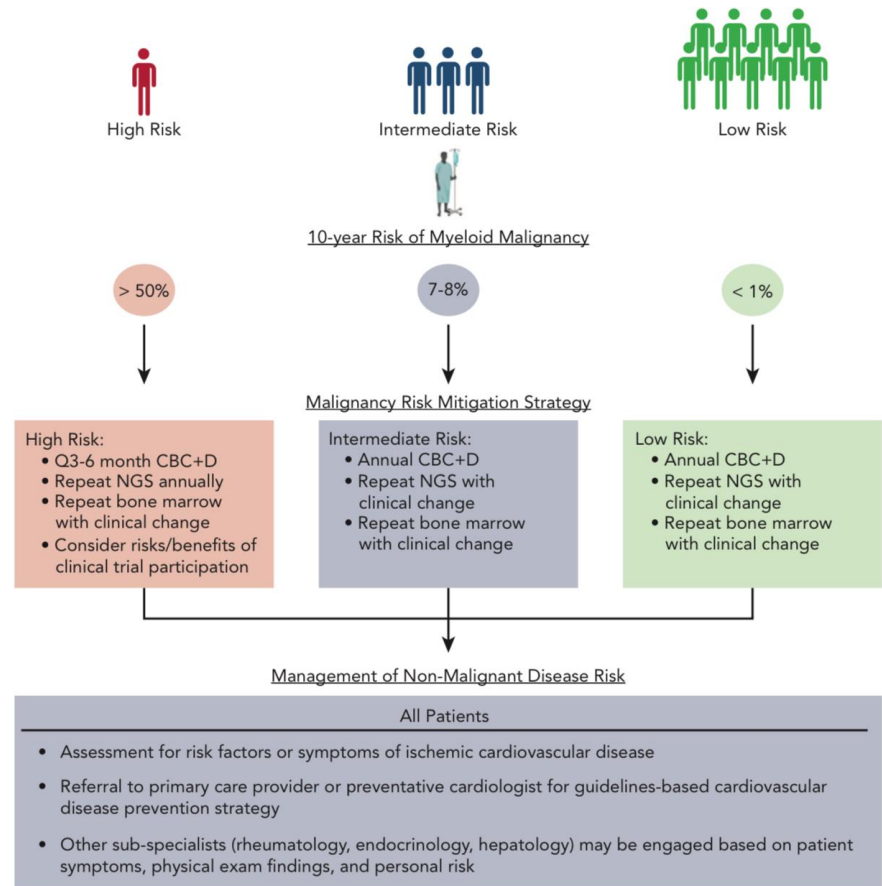
Weeks LD et al., NEJM Evid 2023;2:EVIDoa2200310.



- High-risk mutations: *SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *RUNX1*, *JAK2*, and *TP53*
- Patients with a a CHRS ≥ 12.5 have a 5-year cumulative incidence for developing a myeloid neoplasm of 24%,.
- CCUS patients have a natural history similar to LR-MDS.



Weeks&Ebert, Blood 2023



Fallbeispiel 1: CCUS?



22.10.2020: Hb 155 g/l, Lc 2.9 G/l, Nc 1.2 G/L, Tc 159 G/L, CRP und Ferritin normal → ED CCUS, kein manifestes MDS

Fallbeispiel 1: CCUS?



22.10.2020: Hb 155 g/l, Lc 2.9 G/l, Nc 1.2 G/L, Tc 159 G/L, CRP und Ferritin normal → ED CCUS, kein manifestes MDS



KMP 10.12.2020: NGS IDH2 (VAF 20%), SRSF2 (VAF 34%), ETV6 (VAF 19%) →
CHRS-Risiko-Score: Hochrisiko

Fallbeispiel 1: CCUS?



22.10.2020: Hb 155 g/l, Lc 2.9 G/l, Nc 1.2 G/L, Tc 159 G/L, CRP und Ferritin normal → ED CCUS, kein manifestes MDS



KMP 10.12.2020: NGS IDH2 (VAF 20%), SRSF2 (VAF 34%), ETV6 (VAF 19%) → **CHRS-Risiko-Score: Hochrisiko**



17.06.2022: AZ-Verschlechterung (Dysphagie, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue)

Fallbeispiel 1: CCUS?



22.10.2020: Hb 155 g/l, Lc 2.9 G/l, Nc 1.2 G/L, Tc 159 G/L, CRP und Ferritin normal → ED CCUS, kein manifestes MDS



KMP 10.12.2020: NGS IDH2 (VAF 20%), SRSF2 (VAF 34%), ETV6 (VAF 19%) → **CHRS-Risiko-Score: Hochrisiko**



17.06.2022: AZ-Verschlechterung (Dysphagie, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue)



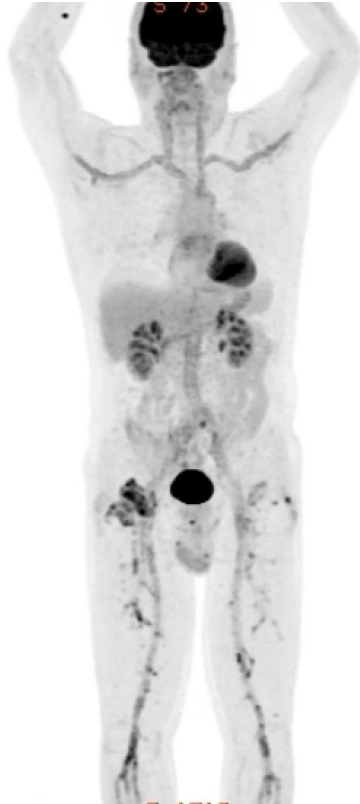
17.06.2022: Hb 112 g/l, Lc/Nc/Tc normal, keine Blasten im pB, CRP 91 mg/l, Ferritin 797 ug/L

HD MIP No cut

DFOV 139.1 cm

Ex: Oct 10 2022

R
6
9
5



L
6
9
5

ED Grossgefäßvaskulitis

*+ jährliche Kontrollen bzgl.
klonaler Hämatopoese*

No VOI

2.8mm /2.80sp

Erworbene sideroblastische Anämien (ASA)

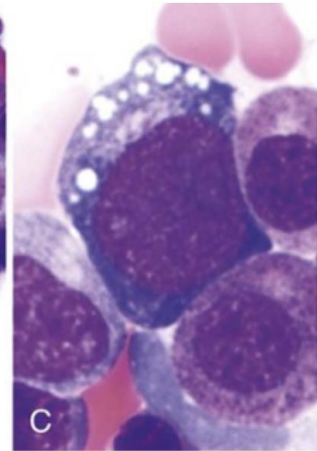
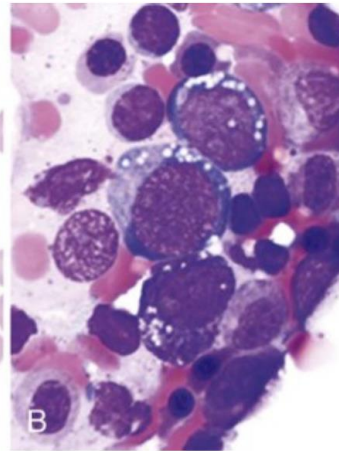
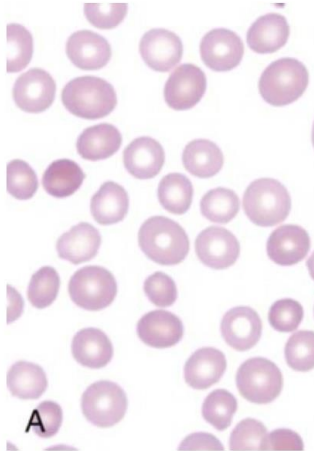
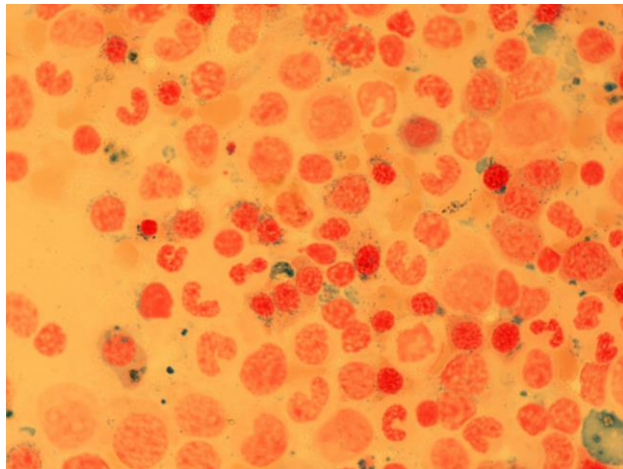
1. **Primäre ASA** → assoziiert mit MDS.
2. **Sekundäre SA** → nach Exposition gegenüber bestimmten Metallen, Chemikalien und Medikamenten.
 - Alkohol
 - Schwermetall-Intoxikation (Blei, Arsen)
 - Vitamin B-Mangel
 - Kupfer-Mangel
 - Zink-Überdosierung
 - Medikamente

Kupfer–Mangel

- Kupfer ist ein **wichtiger Co–Faktor** vieler Enzyme, welche für eine adäquate Organfunktion und metabolische Prozesse wie Hb–Synthese, als Neurotransmitter, Eisenoxidation, Zellatmung u.a. benötigt werden;
- Bedarf: 2–3 mg/Tag
- In den letzten Jahrzehnten → zunehmende Fälle an Kupfer–Mangel
- Resorption v.a. im Magen und proximalem Duodenum, im Jejunum bindet es an Albumin und wird dann zu den Leberzellen transportiert, dort an Ceruloplasmin–Rezeptoren gebunden und in der Leber gespeichert.
- Neurologische Symptome: Parästhesien, Schwäche, Ataxie; die Demyelinisierung kann in einem MR des Gehirns gesehen werden.
- Diagnostik: Kupfer i.S., Ceruloplasmin i.S., 24h–Urin auf Kupferspiegel

Syndrom des Kupfer-Mangels als MDS-Mimikry

- Sideroblastische Anämie mit hypochromen Erythrozyten im pB, Ringsideroblasten und vakuolisierten erythrozytären und myeloischen Vorläuferzellen im KM; des Weiteren Neutropenie mit dem Fehlen von später myeloischer Formen im Knochenmark.
- Die Thrombozytenzahl bleibt meist normal; S-Cu und S-Ceruloplasmin sind erniedrigt; Fe- und Transferrinsättigung sind normal.



Quelle Foto Eisenfärbung: Eigener Patient; A-C: Wiley et al., 2009:P.488; In: Hoffman R et al., Hematology:basic principles and practice

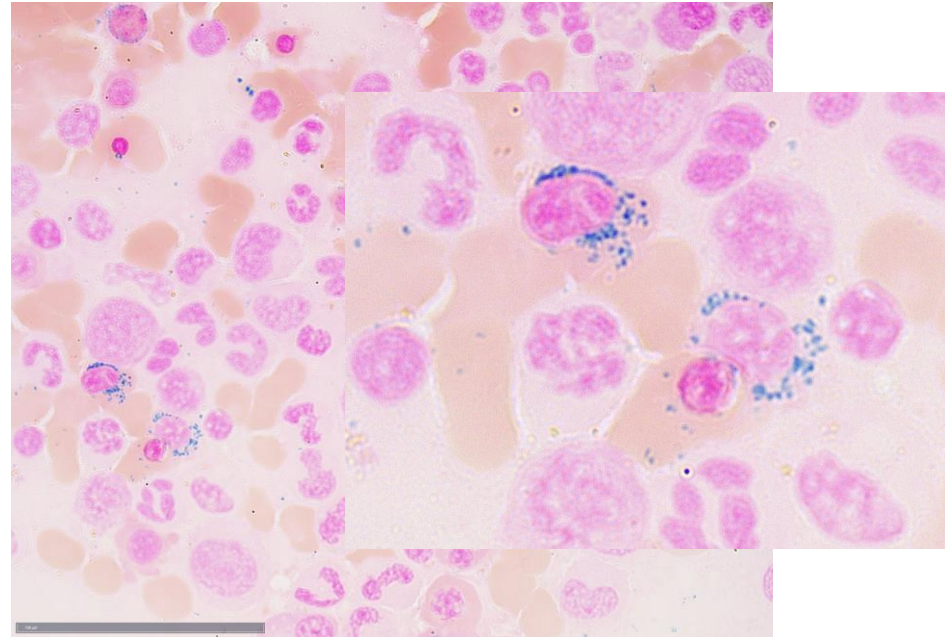
stClaraspital

Ursachen für eine Kupfer–Mangel–Anämie: **Zink**

- Zink wird wie Kupfer im Jejunum durch Metallothionein absorbiert und dann zur Leber transportiert
- Exzessive Zink–Aufnahme --> Hochregulation des Metallothionein, welches in den Enterozyten eine höhere Affinität zu Kupfer hat als Zink → verminderte Plasmaspiegel von Kupfer, da dieses an Metallothionein gebunden ist → vermehrte Zinkabsorption
- Auch assoziiert mit Zink–angereicherte Haftcremes für Gebisse → hier muss man z.T. ca. 3–4 Monate vollständig auf eine Zinkaufnahme verzichten, um sich von der Cu–Anämie zu erholen und mit einer erneuten Supplementierung begonnen werden kann (*Wiley et al. 2009; In: Hoffmann R et al., Hematology: basic principles and practice*).
- Neurologische Manifestationen erholen sich i.d.R. nicht vollständig.

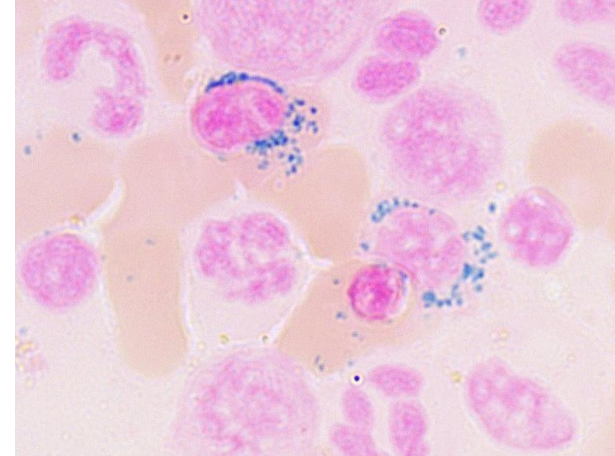
Fallbeispiel 2:

- 81jähriger Patient mit hyperchromer makrozytärer Anämie (nicht transfusionspflichtig), Tc und Lc normal
- pB: reichlich Pappenheim-Körperchen und basophile Tüpfelung; Coombs-negative Hämolyse (PNH, G6PD-Mangel negativ)
- KM: vor allem dysplastisch veränderte Erythropoese, initial keine Blastenvermehrung, reichlich Ringsideroblasten
- **Kein Kupfermangel, kein Alkoholabusus**



Fallbeispiel 2:

- **NGS:** V617F-Mutation im JAK2-Gen (VAF 6%), ASXL1-Mutation (VAF 42%), RUNX1-Mutation (VAF 10%), STAG2-Mutation (VAF 6%), TET2-Mutation (41% und 4%); SF3B1-Mutation **NEGATIV**
- **NB:** hereditäre Hämochromatose mit Nachweis einer heterozygoten Mutation C282Y im HFE-Gen (Ferritin 920 ug/l, Transferrinsättigung 49%, MR Leber i.O.)
 - MDS mit RS **ohne** SF3B1-Mutation



Hemochromatosis-associated gene mutations in patients with myelodysplastic syndromes with refractory anemia with ringed sideroblasts

- ... bei Patienten mit MDS und RS fand sich eine **signifikant höhere Anzahl heterozygoter C282Y Mutationen** im Vergleich zu einer grossen Kontroll-Population (21 vs. 9.8% in controls, P=0.03) ...
- Die erhöhte Prävalenz an HFE-Gen-Mutationen ist **kein typisches Merkmal von MDS-Patienten**, aber bei einigen Subgruppen, **v.a. bei MDS mit einer exzessiven Akkumulation von Ringsideroblasten**, zeigt sich häufiger eine C282Y Mutation als in anderen MDS-Subgruppen und gesunden Kontrollen.

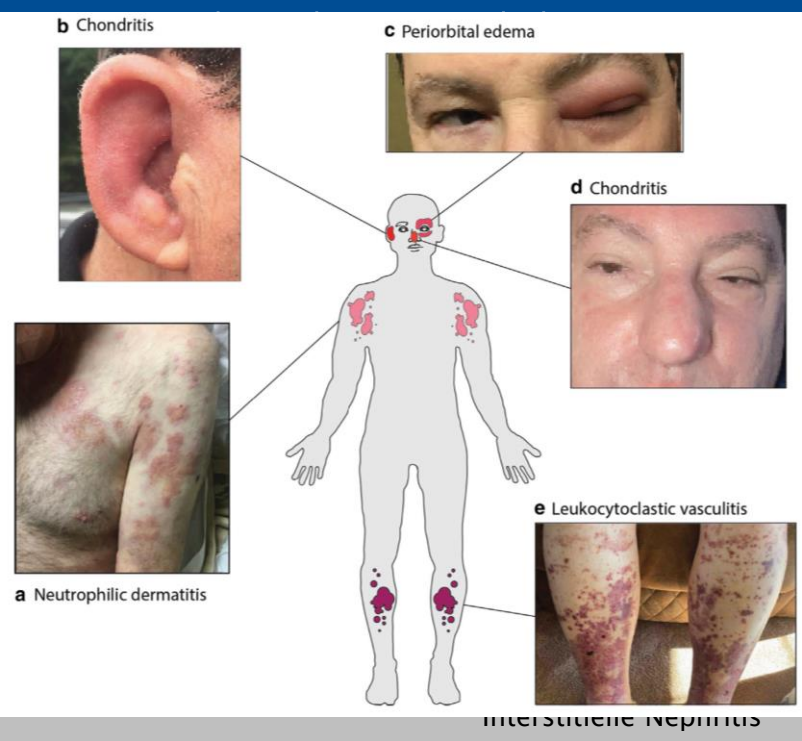
Zachary et al., AJH, 2007

VEXAS-Syndrom

(=vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic)

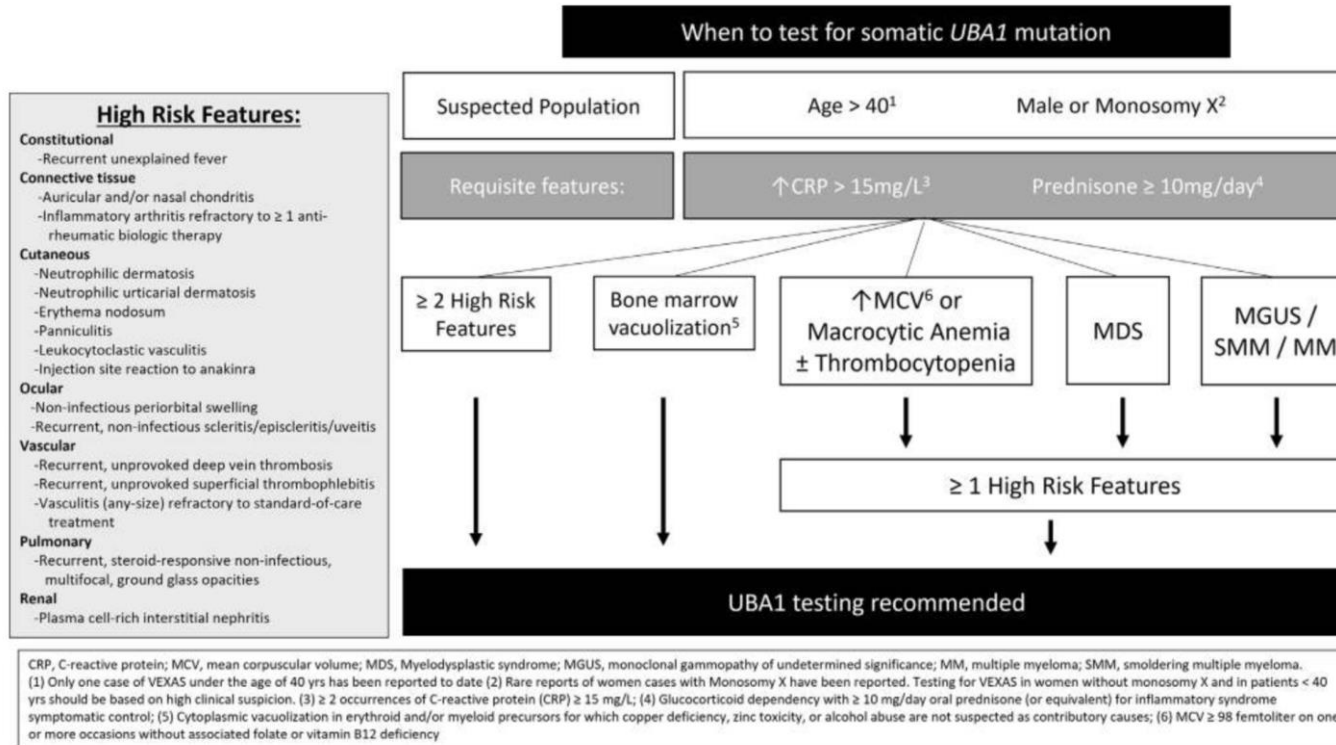
- Erstmals 2020 von Beck et al. beschrieben (N Engl J Med 393(27):2628–2638)
- Multisystemerkrankung mit Beteiligung diverser Organsysteme, welche durch eine **erworbene** somatische **Mutation des UBA1-Gens** entsteht.
- UBA1 kodiert für das E1-Enzym, welches für die Ubiquitinierung von Proteinen verantwortlich ist.
- Da X-chromosomal sind überwiegend Männer in der zweiten Lebenshälfte betroffen.
- **Inflammatorische klinische Symptome mit Überlappung von hämatologischen, dermatologischen und rheumatologischen Krankheitsbildern. Häufig assoziiert mit MDS und Plasmazelldyskrasien.**
- **Kennzeichen: Therapie-refraktär, ausser auf hoch-dosierte Glukokortikoide → unter Ausschleichen erneute Verschlechterung. Weitere *neuere vielversprechende Therapieoptionen (u.a. beim MDS): Azacitidin, JAKAVI***
- **Prognosefaktoren für erhöhte Mortalität: Tc-penie <100 g/l, Transfusionsabhängigkeit, UBA1 Met41Val-Mutation, HR-Mutationen, meist MDS-assoziierte Mutationen im KM, MDS-Diagnose**

VEXAS-Syndrom: Charakteristika

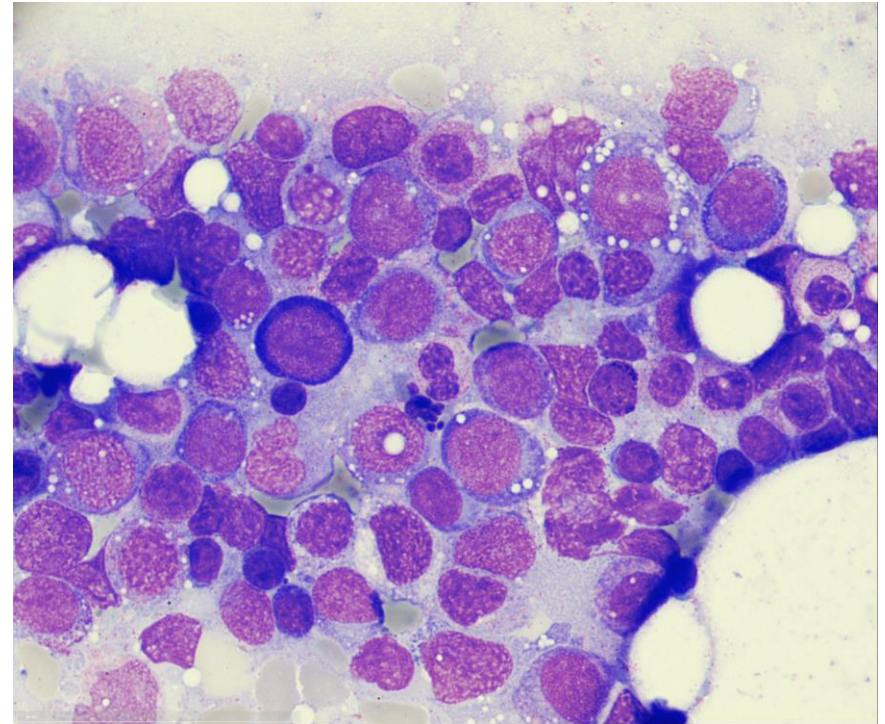
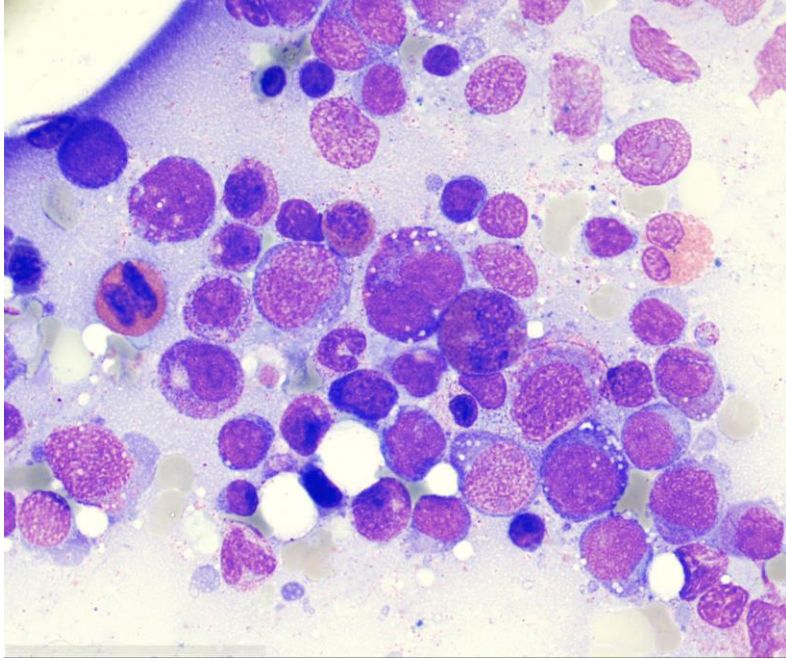
Eigenschaft	pB		Therapieansprechen
Hauptmerkmale	Erhöhte BSG/ Makrozytose 100%) Makrozytäre		se (40– Ansprechen auf Prednison > 15–20 mg/Tag mit wiederkehrenden Symptomen mit ausschleichender Dosis unter 15–20 mg
Häufig	Thrombozytopenie (75–90%) – <i>ist</i> <i>ohne Anämie</i> <i>selten!</i> Monozytopenie Lymphopenie		che ungen Partielles Ansprechen auf IL-6 (Tocilizumab) und JAK-STAT Inhibitoren (v.a. JAKAVI), Azacitidin
Weniger häufig	Neutropenie MGUS		(peri- is Könnte schwere Hautreaktionen af IL-1 Inhibitoren zeigen

Koster J et al., *AJH* 2023; Nicholson LT et al., *JID Innovations*, 2024

VEXAS-Syndrom: Wann sollte man danach suchen?



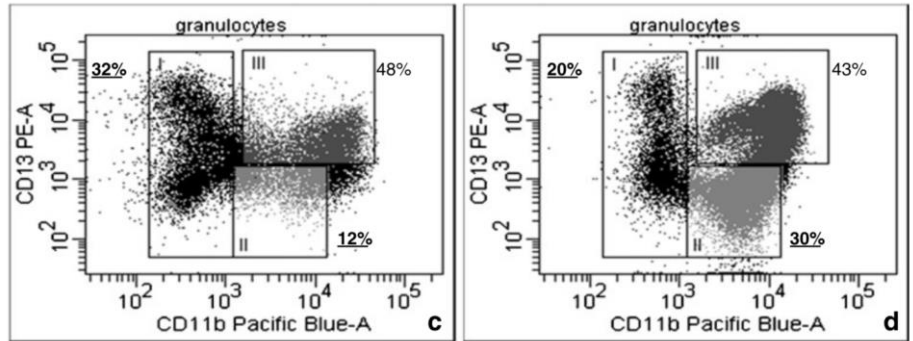
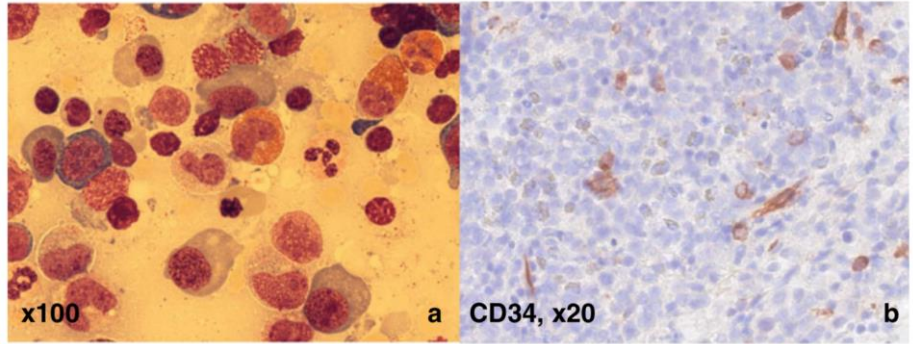
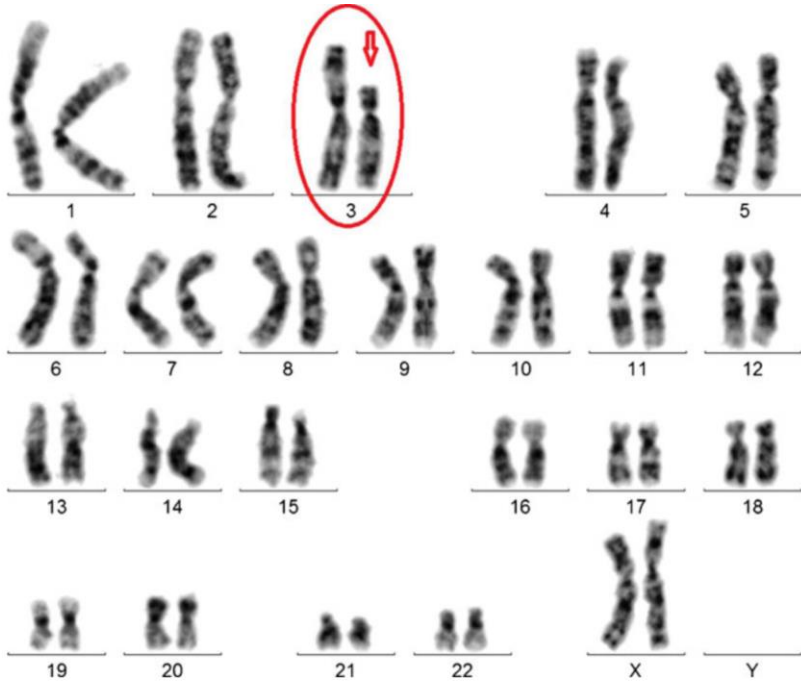
VEXAS-Syndrom: KM



Fallbeispiel 3: 53jährige Patientin mit schwerer Panzytopenie

- Rezidivierende Synkopen in den letzten 3 Monaten
- Labor: Hb 74 g/l, Lc 1.22 G/l, Tc 13 g/l, Haptoglobin <0.20 g/l, LDH 1986 U/L; B12 53 pg/ml, Intrinsic-Faktor-AK erhöht
- KMP noch vor dem weiteren Labor ausser Blutbild erfolgt
- Gastroskopie: atrophische Gastritis

Fallbeispiel 3: 53jährige Patientin mit schwerer Panzytopenie



Parmentier et al., *Ann Hematol* 2012

Severe pernicious anemia with distinct cytogenetic and flow cytometric aberrations mimicking myelodysplastic syndrome

- del(3q) → assoziiert mit MDS und AML
- In diesem Fall a.e. aufgrund der **ineffektiven Erythropoese** durch den Vitamin B12-Mangel mit beeinträchtiger DNA-Synthese und **genomischer Instabilität**
- Eine weitere Erklärung: ein vorbestehender kleiner Klon mit del(3q) und atypischem Immunphänotyp mit geringer proliferativer Aktivität konnte aufgrund der ineffektiven Erythropoese in den Vordergrund gelangen. → Mit Normalisierung der Hämatopoese wurde dieser Klon wieder supprimiert.
- Umfangreiche molekulargenetische Analysen wie heutzutage erfolgten zu diesem Zeitpunkt noch nicht.

MDS-F oder primäre Myelofibrose?

- Myelofibrose (MF) beim MDS korreliert mit multilineärer Dysplasie, häufiger schwerer Thrombozytopenie, höhere Wahrscheinlichkeit zytogenetischer Veränderungen und ein höherer Anteil an Blasten im peripheren Blut.
- MF als Zeichen eines aggressiven Verlaufs mit raschem Progress und Knochenmarkversagen.
- Die Häufigkeit zwischen den MDS-Subtypen variiert stark (von 0% in MDS-RS bis 16% in MDS-MLD und MDS-IB1 bzw. -IB2).
- In seltenen Fällen zeigt sich auch eine JAK2-Mutation.

Differenzierung MDS-F versus primäre Myelofibrose

	MDS with MF (n=33)	CIMF (n=33)	Significance of difference
<i>Extramedullary</i>			
Splenomegaly ($\geq +1$ cm)	18.2% ^a	75.8%	$P < 0.00005$
Anemia < 10 g per 100ml	72.7%	42.3%	$P = 0.0126$
Thrombocytopenia $< 100 \times 10^9 l^{-1}$	51.5%	18.2%	$P = 0.008$
Thrombocytosis $> 600 \times 10^9 l^{-1}$	6.1% ^b	21.2%	NS
Neutropenia $< 1.8 \times 10^9 l^{-1}$	48.5%	0.0%	$P < 0.00005$
Leucocytosis $> 13 \times 10^9 l^{-1}$	6.1% ^b	36.4%	$P = 0.0053$
$\geq 1\%$ blasts in peripheral blood ^c	15.1%	6.1%	NS
<i>Bone marrow</i>			
$\geq 5\%$ blasts in bone marrow	30.3%	12.1%	NS
ALIP	54.5%	0.0%	$P < 0.00005$
Marked dysgranulopoiesis ($> 10\%$ of cells)	69.7%	0.0%	$P < 0.00005$
Marked increase of erythropoiesis	33.3%	0.0%	$P = 0.0003$
Marked dyserythropoiesis ($> 10\%$ of cells)	60.6%	0.0%	$P < 0.00005$
Pathologic iron storage ^d	33.3%	0.0%	$P = 0.0003$
Increase of megakaryopoiesis	72.7%	100.0%	$P = 0.0018$
Atypical megakaryopoiesis ($> 10\%$ of cells)	81.8%	100.0%	$P = 0.0098$
$> 10\%$ giant megakaryocytes	6.1%	100.0%	$P < 0.00005$
$> 50\%$ micromegakaryocytes with a hypolobulated round nucleus or $> 10\%$ multinucleated megakaryocytes	81.8%	0.0%	$P < 0.00005$
Clonal karyotype abnormality	66.7%	9.1%	$P < 0.00005$
JAK2-V617F mutation	12.5% ^e	63.6%	$P = 0.0009$
Marrow fibrosis $\geq 50\%$ of V_M	51.5%	63.6%	NS
Osteosclerosis	0.0%	30.3%	$P = 0.0009$

Buesche et al., *Leukemia* (2008) 22, 313–322

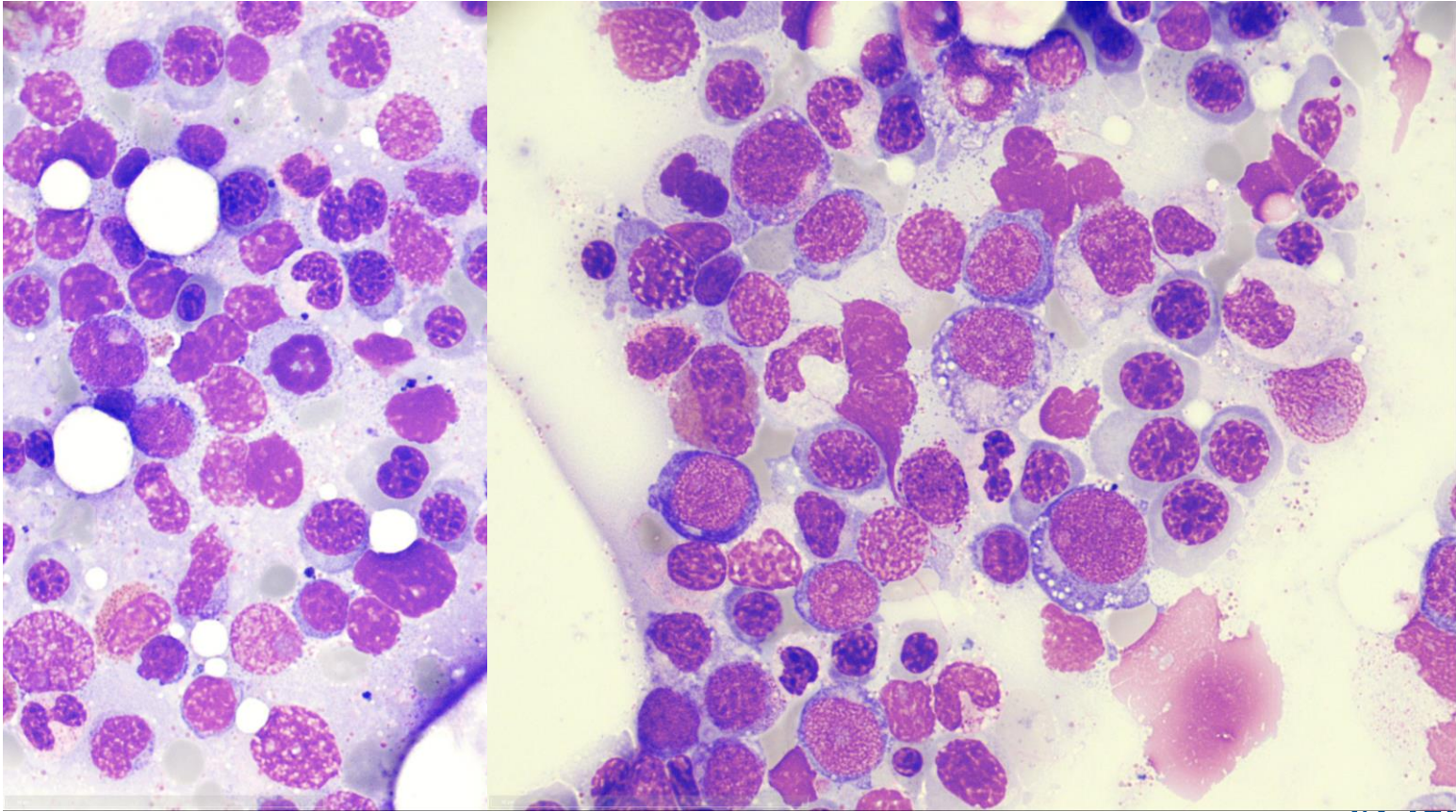
Differenzierung MDS-F versus PMF

Charakteristika	MDS-F	PMF
Dysplasie	Multilineäre Dysplasie, zudem unterschiedliche Dysmegakaryopoese i.V. zur PMF	Unilineäre Dysplasie (Megakaryopoese)
Zytogenetik	Meist zytogenetische Veränderungen vorhanden, v.a. von Chromosom 5 (del(5q)) und 7 (Monosomie 7);	Meist normaler Karyotyp
V617F-Mutation im JAK2 Gen	Eher unwahrscheinlich	Sehr häufig vorhandne
Osteosklerose	Nicht typisch	Hohe Wahrscheinlichkeit

Buesche et al., *Leukemia* (2008) 22, 313–322; Steensma et al., *Blood* (2005) 106, 1207–1209;
Ohyashiki et al. *Cancer* (1991) 68, 178–183; Ohyashiki et al. *Leukemia* (1993) 7, 338–340

Fallbeispiel 4: 80jährige Patientin mit Anämie und Thrombozytopenie

- Initial: pB: 8.5% Blasten, KM 15% Blasten, keine Auerstäbchen, **keine Fibrose in der Histologie**
- Genetik/NGS: *b1TP53*
- **Diagnose:** **MDS mit mutiertem TP53 n. ICC 2022 bzw. mit *b1TP53* n. WHO-5**
- Therapie: Azacitidin; hierunter zunächst sehr gutes Ansprechen
- BB vom 31.05.2024: Hb 118 g/l, Lc 9.3 G/l, Nc normal, Tc 177 g/l



04.12.2024

Differentialdiagnose MDS_Parmentier_DGHO 2024

St. Elisabeth Hospital

In besten Händen.

Fallbeispiel 4: 80jährige Patientin mit Anämie und Thrombozytopenie

- bis 07/2024: insgesamt 11 Zyklen Azacitidin
- BB vom 01.07.2024: Hb 109 g/l, Lc 3.2 G/l, Nc 2.0, Tc 71 g/l
- BB vom 16.07.2024: Hb 97 g/l, Lc 1.8 G/l, Nc 0.77, **Tc 29 g/l**
- KMP 09.07.2024: **Punctio sicca; Histologie 13–15% Blasten mit MF Grad III**
- BB vom 03.09.2024: Hb 73 g/l, Lc 2.0 G/l, Nc 0.44, Tc 15 g/l – Ko: hoher Transfusionsbedarf, massive Epistaxis und enorale Blutungsstigmata, multiple Hämatome
- *Exitus letalis 10/2024 bei schwerer COVID-19-Infektion*

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT