

HET BLOEDBEELD IN HEMATOLOGISCHE MALIGNITEITEN

Heidi Castryck
12 februari 2013

Indeling



- Myeloproliferatieve aandoeningen
- Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie
- Lymfoproliferatieve aandoeningen
- Plasmacelaandoeningen

Indeling



- Myeloproliferatieve aandoeningen (MPD)
 - Chronische Myeloïde Leukemie (CML)
 - Polycytemia Vera (PV)
 - Primaire myelofibrose (PMF)
 - Essentiële thrombocytose (ET)
- Myelodysplastisch syndroom en akute myeloïde leukemie
- Lymfoproliferatieve aandoeningen
- Plasmacelaandoeningen

Myeloproliferatieve aandoeningen



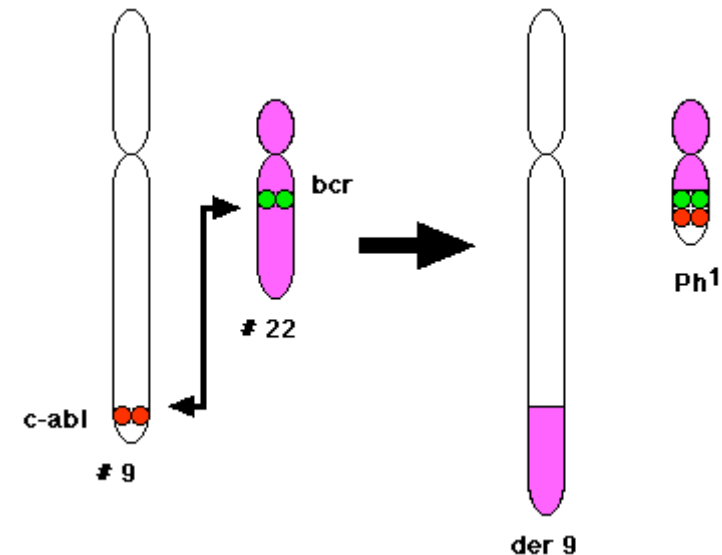
- Epidemiologie
 - Middelbare leeftijd
 - Zz bij kinderen (CML en ET)
- Symptomen
 - Asymptomatisch
 - Splenomegalie, hepatomegalie
 - Specifiek volgens aandoening

Chronische myeloïde leukemie

- = Chronische granulocyttaire leukemie
- Ontstaat door de fusie van **BCR-gen** en **ABL1-gen**, dit resulteert in een fusiegen en geeft aanleiding tot 'Philadelphia chromosoom'

□ SYMPTOMEN:

- Lang asymptomatisch
- vanaf $WBC > 100 \times 10^9/L$
 - Splenomegalie
 - Hepatomegalie
 - Leukostase zz



CML: perifeer bloed











- WBC: **leukocytose** ($20 - 500 \times 10^9/L$) met **linksverschuiving**, vooral neutrofielen en myelocyten. Blasten en promyelocyten $< 10-15\%$. Verhoogde **basofilie** en eosinofilie.
- RBC: Anemie, normoblasten
- PLT: vaak thrombocytose

Onwaarschijnlijk bij
reactieve leukocytose

CML



- **DIAGNOSE:**
 - Bevindingen **perifeer bloed** en beenmergonderzoek
 - Aantonen **Philadelphia** chromosoom of **BCR-ABL** fusiegen
 - DD/
 - leukemoïde reactie
 - groeifactoren
 - andere MPD

Omschrijving	Resultaat	Eenheid	Normale waarden	Gevalideerd	URL
HEMATOLOGIE					
Witte bloedcellen	30,4 ↑	10*9/l	4,0 11,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Leukocytenformule					
Promyelocten	2,0 ↑	%	0,0 0,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Myelocten	3,0 ↑	%	0,0 0,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Metamyelocten	1,0 ↑	%	0,0 0,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Segmenten	67,0	%	40,0 75,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	3,0	%	0,0 7,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	7,0 ↑	%	0,0 1,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	17,0 ↓	%	20,0 45,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	0,0 ↓	%	2,0 12,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Promyelocten	0,61 ↑	10*9/l	0,00 0,00	<input checked="" type="checkbox"/>	
Myelocten	0,91 ↑	10*9/l	0,00 0,00	<input checked="" type="checkbox"/>	
Metamyelocten	0,30 ↑	10*9/l	0,00 0,00	<input checked="" type="checkbox"/>	
Segmenten	20,37 ↑	10*9/l	1,80 7,00	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	0,91 ↑	10*9/l	0,00 0,45	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	2,13 ↑	10*9/l	0,00 0,20	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	5,17 ↑	10*9/l	1,00 4,80	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	0,00 ↓	10*9/l	0,20 0,90	<input checked="" type="checkbox"/>	
Rode bloedcellen	5,17	10*12/l	4,50 5,90	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hemoglobine	14,4	g/dl	13,5 17,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hematocriet	44,4	%	41,0 53,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCV	85,9	fl	80,0 98,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCH	27,8	pg	26,0 34,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCHC	32,4	g/dl	31,0 36,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
RDW	16,2 ↑	%	11,6 14,8	<input checked="" type="checkbox"/>	
Reticulocyten	15	0/00	5 25	<input checked="" type="checkbox"/>	
Reticulocyten #	78	10*9/L	50 100	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thrombocyten	548 ↑	10*9/l	150 400	<input checked="" type="checkbox"/>	

Polycytemia (rubra) vera



- = ziekte van Vacquez
- SYMPTOMEN:
 - ▣ splenomegalie, (hepatomegalie)
 - ▣ Thromboembolische of hemorrhagische events
 - ▣ Hyperviscositeit, jeuk, erythromelalgie

PV: perifeer bloed











- RBC: **polycytemie, vaak microcytair obv ferriprivie** door hoge RBC-turnover, normoblasten
- WBC: vaak leukocytose (neutrofilie), zz neutropenie, soms basofilie, myeloïde voorlopers
- PLT: vaak trombocytose

onwaarschijnlijk bij
secundaire polycytemie

PV: diagnose










- Polycytemie:
 - ▣ Hgb > 16.5 of 18.5 g/dL
 - ▣ Hct > 48 of 52
 - ▣ **CAVE:** ferriprieff en microcytair met normale Hgb/Hct
- Aantonen JAK2 mutatie
- DD/
 - ▣ Relatief door verlaagd plasmavolume
 - ▣ Secundaire polycytemie:
 - Reactie op hypoxie (hoogte, longaandoening, CO-blootstelling)
 - Epo-producerende tumoren
 - Renale hypoxie
 - Doping
 - ▣ Andere MPD

Man, 66 jaar

Witte bloedcellen	12,9 ↑	10*9/l	4,0	11,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Leukocytenformule						
Segmenten	82,7 ↑	%	40,0	75,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	2,9	%	0,0	7,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	0,9	%	0,0	1,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	9,0 ↓	%	20,0	45,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	4,6	%	2,0	12,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Rode bloedcellen	7,02 ↑	10*12/l	4,50	5,90	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hemoglobine	17,0	g/dl	13,5	17,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hematocriet	54,5 ↑	%	41,0	53,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCV	77,7 ↓	fl	80,0	98,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCH	24,2 ↓	pg	26,0	34,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCHC	31,1	g/dl	31,0	36,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
RDW	18,7 ↑	%	11,6	14,8	<input checked="" type="checkbox"/>	
Reticulocyten	9	0/00	5	25	<input checked="" type="checkbox"/>	
Reticulocyten #	63	10*9/L	50	100	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thrombocyten	231	10*9/l	150	400	<input checked="" type="checkbox"/>	

Ferritine: 26 µg/L
CRP: 2,4 mg/L

Vrouw, 66 jaar

Witte bloedcellen	6,1	10 ⁹ /l	4,0	11,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Leukocytenformule						
Segmenten	38,4 ↓	%	40,0	75,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	2,6	%	0,0	7,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	0,3	%	0,0	1,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	49,9 ↑	%	20,0	45,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	8,9	%	2,0	12,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kommentaar bij formule	mi2				<input checked="" type="checkbox"/>	
microcyten 2+						
Rode bloedcellen	6,68 ↑	10 ¹² /l	4,00	5,20	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hemoglobine	15,0	g/dl	12,0	16,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hematocriet	46,7 ↑	%	36,0	46,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCV	69,9 ↓	fl	80,0	98,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCH	22,4 ↓	pg	26,0	34,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCHC	32,1	g/dl	31,0	36,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
RDW	16,7 ↑	%	11,6	14,8	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thrombocyten	177	10 ⁹ /l	150	400	<input checked="" type="checkbox"/>	

Ferritine: 180 µg/dL

Sedimentatie: 2 mm

Primaire myelofibrose



- Extramedulaire hematopoïese (**milt**, lever, lymfeklieren, nier, long, bijnieren, huid, ...)
- SYMPTOMEN:
 - ▣ Lang asymptomatisch
 - ▣ **Splenomegalie**, hepatomegalie

PMF: Perifeer bloed

- In **beginfase**: anemie, thrombocytose, leukocytose
- Verder **gevorderde** ziekte:
 - Pancytopenie
 - Leuko-erythroblastaire formule = myeloïde voorlopers + normoblasten
 - Traandruppelcellen, lichte dysplasie
 - Soms basofilie

Microscopie



PMF

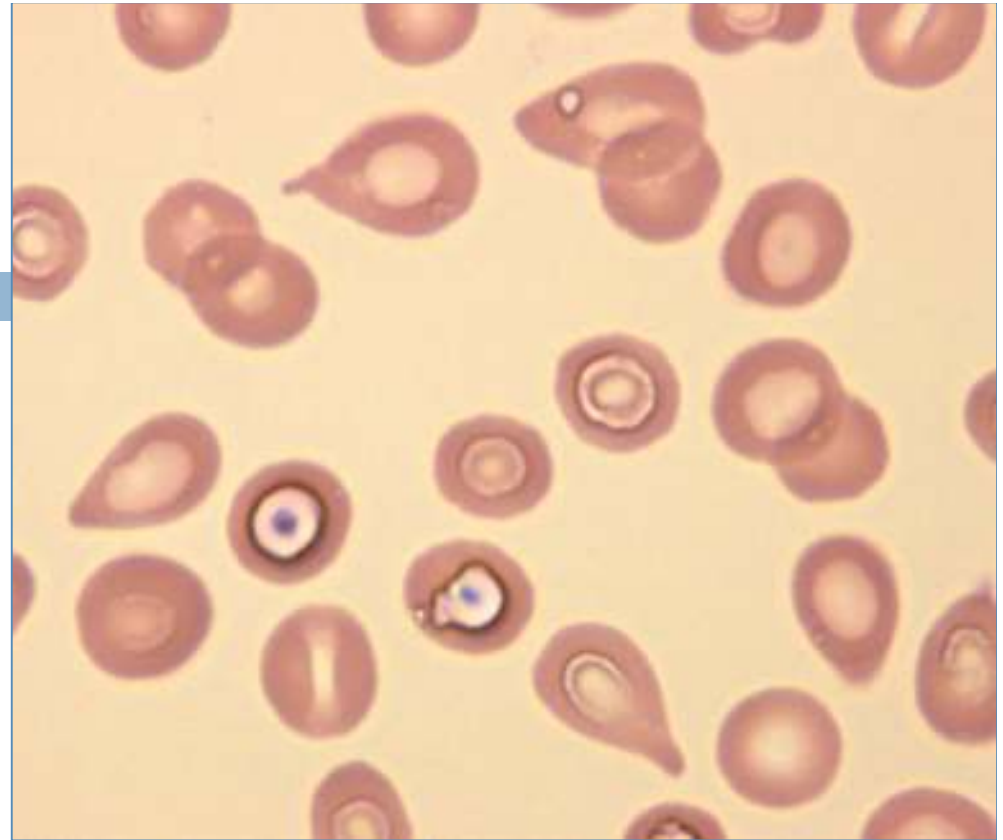
□ DIAGNOSE:

□ Zeer suggestief indien:

- Splenomegalie
- Normoblasten
- Myeloïde voorlopers
- Traandruppelcellen

□ **Botboorbiopsie**

- JAK-2 mutatie (40-60%)
- DD/ secundaire myelofibrose: beenmerginfiltratie van carcinoma of lymfoom, post-ET, post-PV, ...



Essentiële thrombocytose



- SYMPTOMEN:
 - 1 op 2 **asymptomatisch** bij diagnose
 - Hemorrhagische en thrombotische episodes
 - Splenomegalie (25-50%)
 - Hoofdpijn, duizeligheid, zichtsstoornis, paresthesie
 - (Hepatomegalie)
- 50% JAK2 mutatie

ET: perifeer bloed

- PLT: **thrombocytose** ($> 450 \times 10^9/L$), reuzenplaatjes, zz megakaryocyten in bloed
- WBC: leukocytose (mild), soms myeloïde voorlopers
- RBC: soms anemie

- Microscopie
- Onwaarschijnlijk bij reactieve thrombocytose

ET: diagnose



- **Uitsluitingsdiagnose**
- Diagnostische criteria (WHO):
 - ▣ $PLT > 450 \times 10^9/L$
 - ▣ Megakaryocyttaire hyperplasie in beenmerg
 - ▣ Afwezigheid van Philadelphia chromosoom, normaal RBC massa, ... (uitsluiten van andere MPD, MDS)
 - ▣ Afwezigheid van infectie, inflammatie of ander oorzaak van reactieve thrombocytose OF aantonen van JAK2

ET: Differentieel diagnose

- Reactieve thrombocytose
 - Graad van thrombocytose niet bruikbaar voor differentiatie tussen reactieve en autonome thrombocytose, zelfs extreme thrombocytose ($> 1000 \times 10^9/L$) meestal reactief!
 - Thrombose/bloeding wel vaker primair
- Andere primaire oorzaken:
 - ET
 - PV
 - CML
 - (myelofibrose)
 - MDS-RARS-T

Oorzaken van reactieve thrombocytose

Niet-maligne hematologische condities	Akoot bloedverlies
	Akute hemolytische anemie
	Ferriprive anemie
	Rebound effect
Infecties	
Akute en chronische inflammatoire ziekten	Rheumatische aandoeningen
	IBD
	Coeliakie
	Functionele of mechanische asplenie
Maligniteit	
Weefselschade	Brandwonden
	Trauma
	AMI
Allergie	
Medicamenteus	
Chronische nierziekte	

Indeling



- Myeloproliferatieve aandoeningen
- Myelodysplastisch syndroom en akute myeloïde leukemie
 - ▣ Akute Myeloïde Leukemie (AML)
 - ▣ Myelodysplastische syndroom (MDS)
 - MDS RA
 - MDS RARS
 - ...
- Lymfoproliferatieve aandoeningen
- Plasmacelaandoeningen

AML



□ EPIDEMIOLOGIE:

- Op **alle leeftijden**, incidentie neemt toe met de leeftijd
- Voorbeschikkende factoren:
 - Therapie-gerelateerde myeloïde neoplasie (secundair): na chemo- of radiotherapie
 - Down-gerelateerd

□ SYMPTOMEN:

- **Cytopenie:** bleek, moeheid, bloedingen, infecties
- Afhankelijk van type AML
- Splenomegalie, hepatomegalie, lymfadenopathie, huidinfiltratie

AML

PERIFEER BLOED

- ▣ WBC: leukocytose, neutropenie, **BLASTEN**, soms **normale leukocytose**
- ▣ RBC: anemie (normocytair)
- ▣ PLT: trombopenie

DIAGNOSE

- ▣ Perifeer bloed + beenmerg
- ▣ Immunofenotypering
- ▣ Cytogenetische afwijkingen

Myelodysplastisch syndroom

- Cytopenie + dysplasie
- 'Preleukemische' conditie, hoewel sterfte frequenter tgv beenmergfalen dan door AML
- EPIDEMIOLOGIE:
 - ▣ Voornamelijk bij ouderen (>50), zz bij kinderen
 - ▣ Zeer heterogene groep met zeer uiteenlopende prognoses
 - ▣ Vaak secundair, therapiegerelateerd
- SYMPTOMEN:
 - ▣ **niet- specifiek**, geassocieerd met anemie, andere cytopenie
 - ▣ Zz hepatomegalie, splenomegalie

MDS	PERIFEER BLOED
Refractaire cytopenie met unilineage dysplasie (refractaire anemie, refractaire neutropenie, refractaire thrombocytopenie)	Uni- of bicytopenie Geen of zeldzame blasten (<1%)
Refractaire anemie met ringsideroblasten (RARS)	Anemie Geen blasten
Refractaire cytopenie met multilineage dysplasie (RCMD)	Cytopenie(ën) Geen op zeldzame blasten (<1%) < 1 x 10 ⁹ /L monocyten
Refractaire anemie met exces aan blasten (RAEB-1)	Cytopenie(ën) <5% blasten < 1x10 ⁹ /L monocyten
Refractaire anemie met exces aan blasten (RAEB-2)	Cytopenieën 5 – 19 % blasten < 1x 10 ⁹ /L monocyten
Myelodysplastic syndroom – unclassified (MDS-U)	Cytopenieën <1% blasten
MDS geassocieerd met geïsoleerde del 5q	Anemie Normale of gestegen thrombocytose Geen of zeldzame blasten (<1%)

DD/ Autoimmune thrombopenie (ITP)

MDS: perifeer bloed

- **Cytopenie** afhankelijk van type:
 - RBC: normocyttaire of macrocytaire anemie, soms normoblasten.
 - WBC: leukopenie (neutropenie), immature voorlopers
 - PLT: thrombopenie, thrombocytose kan voorkomen.
- **Dysplasie**











MICROSCOPIE



Man, 58 jaar

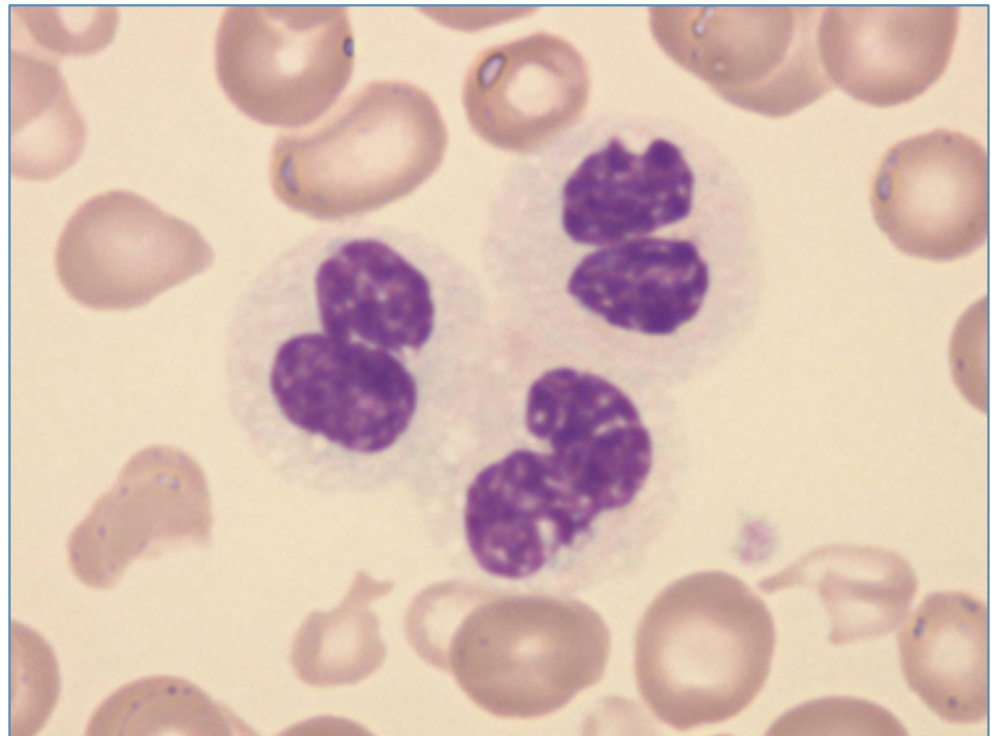
Witte bloedcellen	9,8	10 ⁹ /l	4,0	11,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Leukocytenformule						
Blasten	6,0 ↑	%	0,0	0,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Promyelocyten	0,0	%	0,0	0,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Myelocyten	5,0 ↑	%	0,0	0,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Metamyelocyten	5,0 ↑	%	0,0	0,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Staven	10,0 ↑	%	0,0	4,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Segmenten	32,0 ↓	%	40,0	75,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	0,0	%	0,0	7,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	1,0	%	0,0	1,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	13,0 ↓	%	20,0	45,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	28,0 ↑	%	2,0	12,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kommentaar bij formule	trg				<input checked="" type="checkbox"/>	
<p>thrombocyten zijn gedaald opvallende dysplasie: hypolobulatie van de neutrofielen, hypogranulatie van de neutrofielen en bloedplaatjes aanwezigheid van blasten Beeld verdacht voor akute hematologische maligniteit.</p>			MDS RAEB-2			
Rode bloedcellen	3,54 ↓	10 ¹² /l	4,50	5,90	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hemoglobine	11,5 ↓	g/dl	13,5	17,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hematocriet	33,0 ↓	%	41,0	53,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCV	93,2	fl	80,0	98,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCH	32,5	pg	26,0	34,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCHC	34,9	g/dl	31,0	36,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
RDW	17,9 ↑	%	11,6	14,8	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thrombocyten	25 ↓	10 ⁹ /l	150	400	<input checked="" type="checkbox"/>	
Geen macroscopisch waarneembare stolsels in de EDTA-tube						

Man, 65 jaar

Witte bloedcellen	4,3	10 ⁹ /l	4,0	11,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Leukocytenformule						
Segmenten	48,9	%	40,0	75,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	5,3	%	0,0	7,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	0,8	%	0,0	1,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	32,8	%	20,0	45,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	12,2 ↑	%	2,0	12,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Segmenten	2,10	10 ⁹ /l	1,80	7,00	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	0,23	10 ⁹ /l	0,00	0,45	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	0,03	10 ⁹ /l	0,00	0,20	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	1,41	10 ⁹ /l	1,00	4,80	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	0,52	10 ⁹ /l	0,20	0,90	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kommentaar bij formule	ma2				<input checked="" type="checkbox"/>	
macrocyten 2+						
MDS RARS-T						
Rode bloedcellen	2,63 ↓	10 ¹² /l	4,50	5,90	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hemoglobine	10,1 ↓	g/dl	13,5	17,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hematocriet	29,5 ↓	%	41,0	53,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCV	112,1 ↑	fl	80,0	98,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCH	38,5 ↑	pg	26,0	34,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
MCHC	34,3	g/dl	31,0	36,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
RDW	15,6 ↑	%	11,6	14,8	<input checked="" type="checkbox"/>	
Reticulocyten	14	0/00	5	25	<input checked="" type="checkbox"/>	
Reticulocyten #	37 ↓	10 ⁹ /L	50	100	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thrombocyten	507 ↑	10 ⁹ /l	150	400	<input checked="" type="checkbox"/>	

Dysplasie

- Dysplasie:
 - Hypogranulatie / **agranulatie** neutrofielen
 - Hyposegmentatie (**pseudoPelger-Huët**)
 - Hypersegmentatie
 - **Ringvormen**
 - Kernclumping
 - Hypogranulatie PLT
 - ...



MDS: diagnose

- Diagnose van MDS moet overwogen worden in *élke* patiënt met **onverklaarde** cytopenie!!!
- **Perifeer bloed + beenmerg**: kwantitatieve aantallen + morfologie
- Cytogenetica

Microscopie

Dysplasie: differentiële diagnose

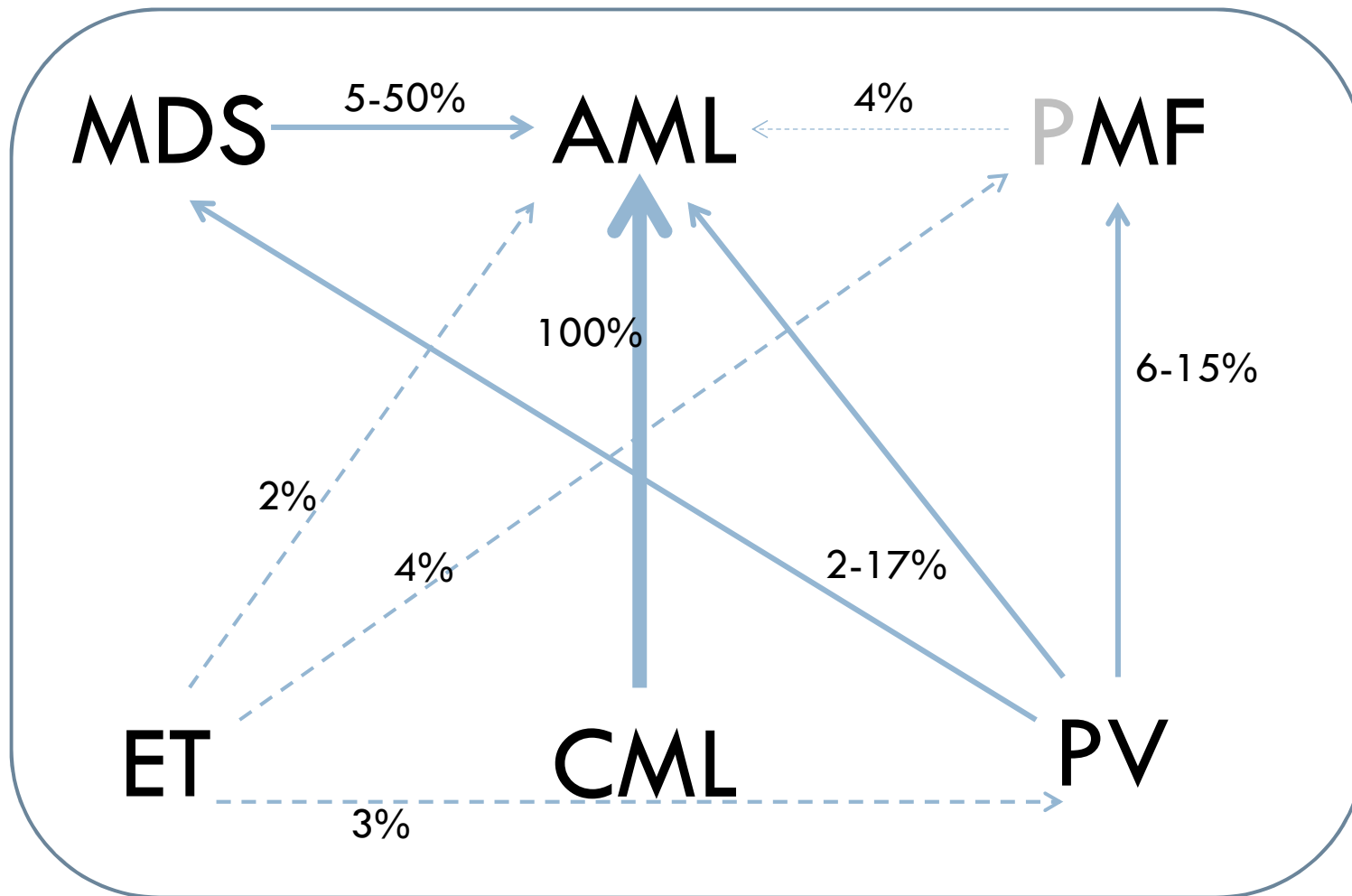
- **HIV** geeft vaak dysplastische hematopoïese en variabele cytopeniën. Dit kan te wijten zijn aan medicatie, opportunistische infectie, direct door HIV -> steeds HIV screenen igv onverklaarde cytopenie en/of dysplasie!
- **Megaloblastische anemie:** in vergevorderde stadia: pancytopenie, hypersegmentatie neutrofielen, macrocytose (megalocytose)
- **Medicatie**, vb valproïnezuur, mycofenolaat, ganciclovir, geven verworven dysplastische kenmerken, zoals macrocytose, hyposegmentatie, neutropenie, trombopenie. Reversibel
- Alcohol, zware metalen, groeifactoren, ...

Chronische myelomonocytaire leukemie (CMML)

- ❑ Myelodysplastisch en myeloproliferatief
- ❑ Diagnose:
 1. **Monocyten $> 1 \times 10^9/L$**
 2. Afwezigheid van BCR-ABL
 3. $< 20\%$ blasten
 4. **Dysplasie OF clonale cytogenetische afwijkingen
OF monocytose > 3 maanden zonder
aantoonbare oorzaak**



Microscopie



Indeling



- Myeloproliferatieve aandoeningen
- Myelodysplastisch syndroom en akute myeloïde leukemie
- Lymfoproliferatieve aandoeningen
 - ▣ Akut Lymfoblastisch Lymfoom/Leukemie (B of T)
 - ▣ Hodgkin's disease
 - ▣ Mature B- of T-cel neoplasie (NHL)
- Plasmacelaandoeningen

Lymfoblastisch lymfoom / leukemie

- B (75%)- of T (25%)-cel origine
 - ▣ Leukemische presentatie = ALL
 - ▣ Lokale presentatie = lymfoblastisch lymfoom
- EPIDEMIOLOGIE: piek op kinderleeftijd
- SYMPTOMEN: afhankelijk van de presentatie!
 - ▣ ALL: cytopenie , botpijn, lymfadenopathie, hepatomegalie, splenomegalie
 - ▣ Lymfoblastisch lymfoom: lymfadenopathie, huid- en botinfiltraties

LL / ALL: perifeer bloed

- ▣ Leukemie:
 - WBC: leukocytose, **BLASTEN**
 - RBC: anemie
 - PLT: trombopenie
- ▣ Lymfoblastisch lymfoom: meestal **normaal** bloedbeeld

LL / ALL

DIAGNOSE

- ▣ Perifeer bloed + beenmerg
- ▣ Biopsie
- ▣ Immunofenotypering
- ▣ Cytogenetische afwijkingen

Hodgkin's Lymfoom

- EPIDEMIOLOGIE: piek op jongvolwassen leeftijd
- SYMPTOMEN
 - ▣ Pijnloze lymfadenopathie (vooral cervicaal)
 - ▣ Mediastinale massa
 - ▣ B-symptomen (vooral in gevorderde ziekte)

PERIFEER BLOED: Normaal

- DIAGNOSE: biopsie

Mature B- en T-cel neoplasie



- Zeer variabele groep
- B- of T-cel
- SYMPTOMEN
 - **Indolent** met lymphadenopathie, splenomegalie of cytopenie (vb CLL)
 - **Agressief** met B-symptomen, LDH en urinezuur stijging (vb Burkitt lymphoma)
 - 10-35% presenteert primair **extranodaal**, vb GI, CNS

NHL: perifereer bloed

- Vooral indolente vormen presenteren met **beenmergaantasting** ->
 - Leukocytose (neutropenie) + '**atypische lymfocyten**'
 - Anemie
 - Thrombopenie
- Agressieve vormen of indien geen beenmergaantasting vaak initieel nog **normaal** bloedbeeld

- Microscopie
- Immunofenotypering om monoklonaliteit te bevestigen

Chronische lymfatische leukemie

- Indolent, met 100% beenmergaantasting
- EPIDEMIOLOGIE:
 - Middelbare en oudere leeftijd
- SYMPTOMEN:
 - Vaak **asymptotisch**
 - Lymfadenopathie
 - Hepatomegalie, splenomegalie
 - Auto-immune fenomenen
 - Soms M-piek

B-CLL: perifeer bloed

WBC: leukocytose – **lymfocytose**

Atypische lymfocytenpopulatie

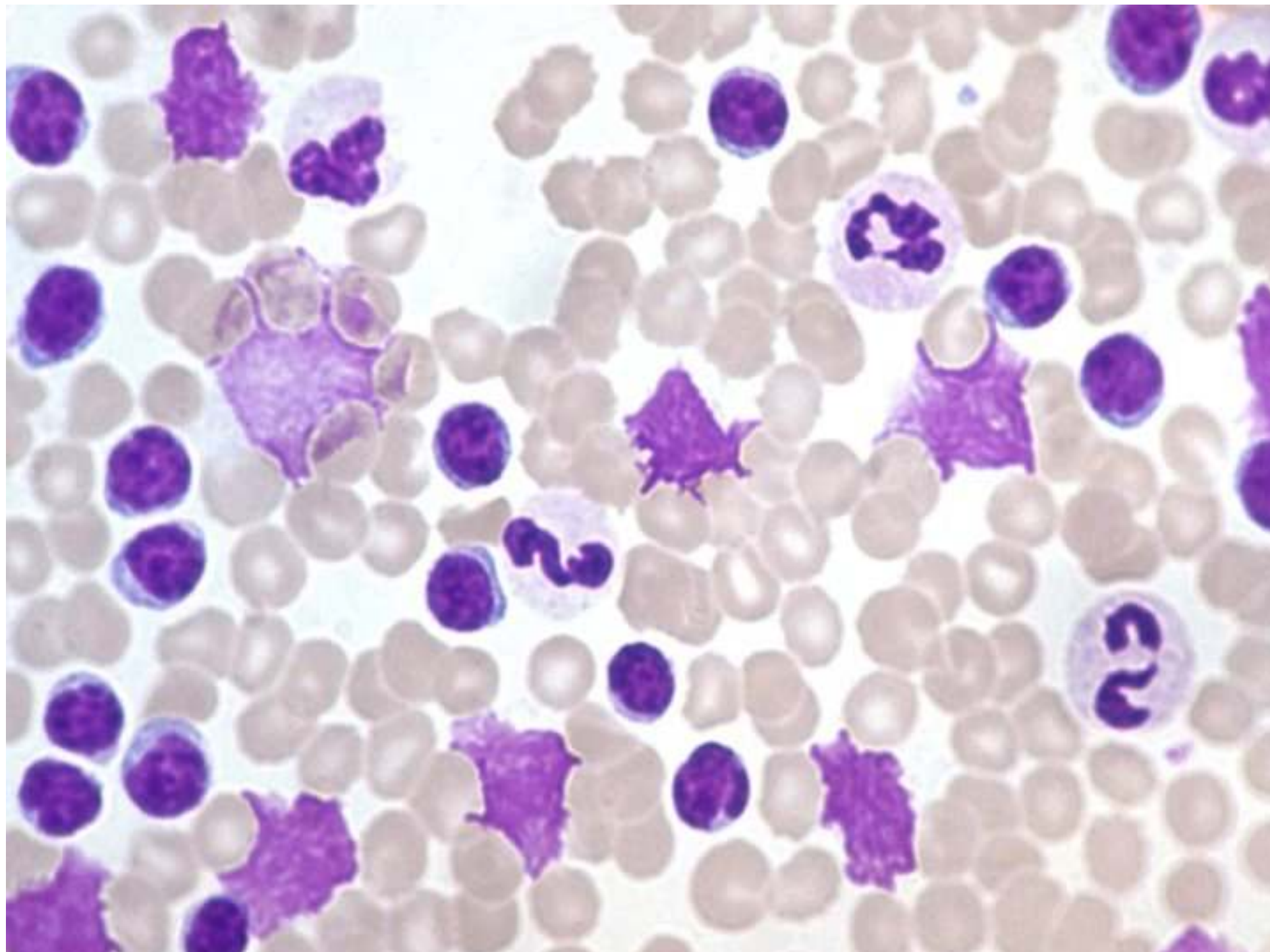
'Gumprechtse schaduwen'

Eventueel prolymfocyten

RBC: anemie (in gevorderd stadium)

PLT: trombopenie (in gevorderd stadium)

- Microscopie
- Immunofenotypering om monoklonaliteit te bevestigen



B-CLL


DIAGNOSE (WHO-classificatie):

- $>5 \times 10^9/L$ **B-lymfocyten** met morfologie van mature kleine lymfocyten
- **Monoklonaliteit:** kappa of lambda light chains, CD19+, CD20+, CD23+, CD5+, FMC7 en CD79 afwezig

Immunofenotypering



- Op bloed (EDTA) of op beenmerg
- Immunologische typering van celpopulaties
 - ▣ Lymfocyten:
 - **Monoklonaal?**
 - Type lymfoom? (CLL, mantelcel-lymfoom, ...)
 - Prognostische factoren
 - ▣ Blasten
 - ▣ Flowcytometrische techniek


Witte bloedcellen	12,4 ↑	10 ⁹ /l	4,0	11,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Leukocytenformule						
Segmenten	26,2 ↓	%	40,0	75,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	0,8	%	0,0	7,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	0,1	%	0,0	1,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	69,6 ↑	%	20,0	45,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	3,3	%	2,0	12,0	<input checked="" type="checkbox"/>	

Segmenten	3,25	10 ⁹ /l	1,80	7,00	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	0,10	10 ⁹ /l	0,00	0,45	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	0,01	10 ⁹ /l	0,00	0,20	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	8,63 ↑	10 ⁹ /l	1,00	4,80	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	0,41	10 ⁹ /l	0,20	0,90	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kommentaar bij formule	.				<input checked="" type="checkbox"/>	

Monotone lymfocytenpopulatie: CLL? Staal wordt doorgestuurd voor immunofenotypering (cfr tel)

BESLUIT

Immunofenotypering toont de aanwezigheid van een monoclonale B-celpopulatie (52% op AKC, 6,4 x 10⁹/L): beeld passend bij een B-NHL, type B-CLL. (Matutes score: 5/5 en CD38 negatief).

Witte bloedcellen	8,3	$10^9/l$	4,0	11,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
-------------------	-----	----------	-----	------	-------------------------------------	---

Leukocytenformule

Segmenten	21,5 ↓	%	40,0	75,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	1,2	%	0,0	7,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	0,4	%	0,0	1,5	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	67,7 ↑	%	20,0	45,0	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	9,2	%	2,0	12,0	<input checked="" type="checkbox"/>	

Segmenten	1,78 ↓	$10^9/l$	1,80	7,00	<input checked="" type="checkbox"/>	
Eosinofielen	0,10	$10^9/l$	0,00	0,45	<input checked="" type="checkbox"/>	
Basofielen	0,03	$10^9/l$	0,00	0,20	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lymfocyten	5,62 ↑	$10^9/l$	1,00	4,80	<input checked="" type="checkbox"/>	
Monocyten	0,76	$10^9/l$	0,20	0,90	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kommentaar bij formule	dll				<input checked="" type="checkbox"/>	

Monotone populatie atypische lymfocyten en opvallende aanwezigheid van gelyseerde cellen (gumprechtse schaduwen): beeld verdacht voor chronische lymfatische leukemie (CLL).

BESLUIT

Immunofenotypering toont de aanwezigheid van een monoclonale B-celpopulatie (10% op ANC, absoluut $0,8 \times 10^9/L$): beeld passend bij een monoclonale B-cel lymfocytose (MBL) met een fenotype best passend bij CLL (Catovsky-score 4/5).

Mature B- en T-cel neoplasie



- Nog veel andere:
 - Lymfoplasmocytair lymfoom
 - Burkitt lymfoom
 - Follikulair lymfoom
 - Mantelcellymfoom
 - Hairy cell leukemie
 -

Lymfocytose



- Reactieve lymfocytose
 - Polyklonaal
 - Normale of atypische lymfocyten: 'virocyten'
- Maligne lymfocytose
 - Monoklonaal
 - Atypische lymfocyten (CLL: gumprechtse schaduwen)
- Soms anemie en trombopenie



Microscopie
Immunofenotypering

Oorzaken van reactieve lymphocytose

Viraal	EBV, CMV, adenovirus, herpes
	HIV-1, HTLV
	Mazelen, bof, influenza, hepatitis, rubella
Bacterieel	Kinkhoest
	Bartonella, TBC, brucellose, syphilis
Protozoa	Toxoplasmose
Hypersensitiviteit	Medicamenteus
Stress	Post-trauma
	Post-splenectomie
	Sigaret roker
Andere	Rheumatische arthritis
	Hyperthyroidie

Indeling



- Myeloproliferatieve aandoeningen
- Myelodysplastisch syndroom en akute myeloïde leukemie
- Lymfoproliferatieve aandoeningen
- **Plasmacelaandoeningen**
 - ▣ **Multiple myeloma (MM)**

Multiple myeloma

- = ziekte van Kahler
- **Paraproteïne**
 - ▣ Meestal volledig immunoglobuline: IgG (60%), IgA (20%), zz IgM, IgD, IgE
 - ▣ Soms enkel lichte keten (15-20%): Bence Jones myeloma
- **EPIDEMIOLOGIE:**
 - ▣ Mediane leeftijd 70 jaar (2% < 40 jaar)
- **SYMPTOMEN:**
 - ▣ Botpijn, pathologische fracturen
 - ▣ Hypercalcemie
 - ▣ Nierfalen
 - ▣ Infecties
 - ▣ zz hepatomegalie of lymfadenopathie of splenomegalie

MM: perifeer bloed

- RBC: normocytair anemie (soms macrocytair), rouleauxvorming
- WBC: soms neutropenie, zz plasmocyten
- PLT: soms trombopenie

Microscopie





DIAGNOSTISCHE CRITERIA

1. **M-proteïne** in serum en/of urine
2. 10% of meer monoklonale plasmacellen in **beenmerg**
3. Orgaan- of weefselschade (hypercalcemie, nierinsufficiëntie, anemie, botlesies)

Microscopie: Praktisch

- Routine:
 - Neutropenie $< 2 \times 10^9/L$
 - Thrombopenie $< 100 \times 10^9/L$
 - Lymfocytose $> 5 \times 10^9/L$
 - Monocytose $> 1 \times 10^9/L$
 - Flagging voor blasten, myeloïde voorlopers, normoblasten, atypische lymfocyten, trombocytenaggregaten
- Bijkomende indicatie
 - Onverklaarde anemie
 - Pancytopenie
 - Klinisch verdacht
- Uitstrijkjes worden 1 week bijgehouden
- EDTA wordt 3 dagen bijgehouden

Referenties

Met dank aan Prof Dr G. Verhoef, diensthoofd Hematologie UZ GHB

- Bone Marrow Pathology, Bain, Clark, Wilkins, 4th ed, 2010
- www.UpToDate.com
- Practical Diagnosis of Hematologic Disorders, Kjeldsberg, 3rd ed, 2000
- Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of het HAEMACARE project, Sant et al, 2010, Blood, 116; 19: 3724-3733
- Hematologie anno 2012: verdiensten van het translationele onderzoek, Verhoef et al, 2012, Tijdschr voor Geneeskunde, 68; 18: 857-861
- Polycythemia Vera, the Hematocrit, and Blood-Volume Physiology, Spivak et al, 2013, NEJM, 367, 16:76-78
- Mechanisms of Disease: JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer, O'Shea JJ et al, 2013, NEJM, 368, 2: 161-170